

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. R. Krauspe

**Therapie der nicht-juvenilen, aseptischen Osteonekrose
und des symptomatischen Knochenmarködems mit dem
Prostazyklin-Analogen Iloprost**

- Eine MRT- kontrollierte klinische Verlaufstudie -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Marcus Mahmoudi

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf.

gez.: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Marcus Jäger

Korreferent: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Diese Dissertation ist

meiner Mutter

gewidmet

Veröffentlichungen mit Beiträgen und Ergebnissen dieser Studie:

I. wissenschaftliche Vorträge, Arbeiten und Poster mit publizierten Abstracts

Jäger M, Werner A, Schultheis A, **Mahmoudi M**, Krauspe R. (2004)
Therapeutischer Nutzen des Prostazyklin-Analagon Iloprost bei nicht-juvenilen, aseptischen Osteonekrosen.
Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, 90. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie und 45. Tagung des Berufsverbandes der Fachärzte für Orthopädie. Berlin, 19.- 23.10.2004.

Jäger M, Tillmann FP, Thornhill TS, **Mahmoudi M**, Blondin D, Hetzel GR, Zilkens C, Krauspe R. (2008)
Rationale for PGI₂ in Bone Regeneration – From Theory to Application.
Arthritis Research & Therapy manuscript A71128P, in major revision.

Jäger M, **Mahmoudi M**, Craft CN, Scharfstädt A, Krauspe R. (2006)
Dosisabhängige Protein-Expression humaner mesenchymaler Progenitorzellen unter Prostazyklin-Exposition (Iloprost).
Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie, gemeinsame Jahrestagung des DGU, DGOOC und BVO. Berlin, 02.- 06.10.2006.

II. wissenschaftliche Buchbeiträge

Osteonekrosen Pathogenese – Diagnostik – Therapie – Verlauf.
Jäger M, Krauspe R. (Hrsg.).1. Auflage – Bremen: UNI – MED Verlag, 2007
Kapitel 4.1.2.2.

<i>Abbildungsverzeichnis</i> _____	<i>IV</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i> _____	<i>VI</i>
<i>Abkürzungen, Begriffe, Definition</i> _____	<i>VIII</i>
1 Einleitung _____	1
1.1 Epidemiologie und Ausblick _____	1
1.2 Historischer Hintergrund _____	2
1.3 Überblick über das Krankheitsbild _____	3
1.3.1 Definition _____	3
1.3.2 Ätiologie und Pathogenese der Osteonekrose _____	4
1.3.2.1 Knochenmarködem und Knochenmarködemsyndrom _____	6
1.3.3 Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung _____	7
1.3.3.1 ARCO-Stadium 0 (Syn. reversibles Initialstadium) _____	10
1.3.3.2 ARCO-Stadium I (Syn. reversibles Frühstadium) _____	10
1.3.3.3 ARCO-Stadium II (Syn. irreversibles Frühstadium) _____	12
1.3.3.4 ARCO-Stadium III (Syn. Übergangsstadium) _____	13
1.3.3.5 ARCO-Stadium IV (Syn. Spätstadium) _____	14
1.3.4 Therapeutische Optionen in der Behandlung der Osteonekrose und des Knochenmarködems _____	15
1.3.4.1 Konservative (nichtoperative) Therapie _____	15
1.3.4.2 Operative Therapie _____	16
1.3.5 Der verwendete Wirkstoff Iloprost _____	17
1.3.5.1 Kurze Einführung in die Chemie der Prostaglandine _____	17
1.3.5.2 Biosynthese von Prostazyklin (PGI ₂) _____	18
1.3.5.3 Der Prostazyklinrezeptor (IP-Rezeptor) _____	21
1.3.5.4 Iloprost als chemisch stabiles Derivat des Prostazyklin _____	25
1.3.5.5 Wirkungen von Iloprost (Pharmakodynamik und –kinetik) _____	28
1.3.5.6 Biodegradation von Iloprost _____	31
1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit _____	32
2 Material und Methoden _____	34
2.1 Patientenkollektiv _____	34
2.1.1 Ein-, / Ausschluss- und Abbruchkriterien _____	35
2.1.1.1 Einschlusskriterien _____	36
2.1.1.2 Ausschlusskriterien _____	36
2.1.1.3 Abbruchkriterien _____	37
2.1.2 Drop-out _____	37

2.1.3	Positives Votum der Ethik-Kommission _____	37
2.1.4	Indikation zur Studienteilnahme _____	38
2.2	Studiendesign _____	39
2.2.1	Zielparameter der Studie _____	40
2.2.2	Patienteninformationsblatt _____	41
2.2.3	Ablauf der Studie _____	41
2.2.3.1	Zeitplan _____	41
2.2.3.2	Stationärer Aufenthalt _____	43
2.2.3.3	Nachuntersuchung (follow-up) _____	44
2.2.4	Erfassung der Patientendaten (Datenerhebung) _____	44
2.2.4.1	Fragebögen (Scores) _____	45
2.2.4.2	Der “Knee-Society-Score” (KSS) _____	45
2.2.4.3	Der “Harris-Hip-Score” (HHS) _____	46
2.2.4.4	Der Fragebogen zum „Gesundheitszustand und der Lebensqualität“ (SF-36) _____	47
2.2.4.5	Klinisch-Körperliche Untersuchung _____	48
2.2.4.6	Radiologische Untersuchung _____	50
2.2.5	Dosierung und Applikation von Iloprost (Ilomedin®) _____	51
3	Ergebnisse _____	54
3.1	Allgemeine Ergebnisse _____	54
3.1.1	Dosierung von Iloprost _____	56
3.1.2	Betroffene Gelenke _____	58
3.1.3	Initial betroffene Knochen _____	60
3.1.4	Beidseitiges auftreten der ON / KMÖ _____	61
3.1.5	Risikofaktoren für die ON / KMÖ _____	62
3.1.6	Drop-Outs und Operationen im Verlauf _____	63
3.1.7	Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten, Komplikationen, Infusionsabbruch _____	64
3.2	Ergebnisse der Algesimetrie _____	65
3.2.1	Schmerzniveau vor Therapie _____	65
3.2.2	Schmerzniveau während der Therapie _____	65
3.2.3	Schmerzniveau sechs Wochen nach Therapie _____	67
3.2.4	Schmerzniveau drei Monate nach Therapie _____	68
3.2.5	Schmerzniveau sechs Monate nach Therapie _____	69
3.3	Ergebnisse der Goniometrie _____	71
3.3.1	Bewegungsausmaße im Hüftgelenk _____	71
3.3.1.1	Bewegungsausmaße vor Therapie _____	71
3.3.1.2	Bewegungsausmaße nach Therapie _____	73
3.3.2	Bewegungsausmaße im Kniegelenk _____	78

3.3.2.1	Bewegungsausmaße vor Therapie _____	78
3.3.2.2	Bewegungsausmaße im Kniegelenk nach Therapie _____	79
3.3.3	Bewegungsausmaße im Sprunggelenk (OSG / USG) _____	83
3.3.3.1	Bewegungsausmaße vor Therapie _____	83
3.3.3.2	Bewegungsausmaße im OSG u. USG nach Therapie _____	85
3.3.4	Bewegungsausmaße im Schultergelenk _____	90
3.3.4.1	Bewegungsausmaße vor Therapie _____	90
3.3.4.2	Bewegungsausmaße im Schultergelenk nach Therapie _____	91
3.4	Ergebnisse der Fragebögen _____	95
3.4.1	Ergebnisse des Harris-Hip-Score _____	95
3.4.2	Ergebnisse des Knee-Society-Score _____	98
3.4.3	Ergebnisse des SF-36 _____	102
3.5	Ergebnisse der MRT-Untersuchungen _____	111
3.5.1	Betroffene Gelenke, Knochen, multiple Gelenkbeteiligung _____	111
3.5.2	Gelenkerguss in der Hüfte _____	114
3.5.3	Vergleichende Auswertung der MRT in Bezug auf die Stadieneinteilung nach ARCO 115	
3.5.4	Veränderungen in der Größe der Nekrose- / Ödemzone _____	120
4	Diskussion _____	124
4.1	Diskussion der Schmerzentwicklung _____	127
4.2	Diskussion der Ergebnisse aus der MRT _____	129
4.3	Diskussion der Ergebnisse aus den Fragebögen _____	135
4.4	Weitergehende Diskussion von Iloprost als therapeutische Option bei Osteonekrosen und Knochenmarködemen _____	139
4.5	Konklusion _____	143
5	Zusammenfassung _____	145
6	Anhang _____	147
6.1	Verwendete Fragebögen _____	147
6.1.1	Der SF-36 _____	147
6.1.2	Der Harris-Hip-Score _____	149
6.1.3	Der Knee-Society-Score _____	151
7	Literaturverzeichnis _____	153

Abbildung 1. ARCO-Klassifikation _____	9
Abbildung 2. Grundgerüst der Eicosanoide _____	18
Abbildung 3. Biosynthese des physiologischen Prostazyklin (PGI ₂) _____	20
Abbildung 4. Modellvorstellung des Prostaglandinrezeptors (IP-Rezeptor) _____	22
Abbildung 5. Schematische Darstellung der G-Protein regulierten Signaltransduktionskaskade und des Adenylatzyklasesystems _____	24
Abbildung 6. Vergleich zwischen Prostazyklin und Iloprost _____	26
Abbildung 7. Methoden zur Synthese weiterer Prostazyklinanaloga _____	26
Abbildung 8. Die stabilen Prostazyklinanaloga: Carbacyclin, Iloprost, Cicaprost _____	28
Abbildung 9. Biodegradation von Iloprost _____	32
Abbildung 10. Altersverteilung der Studienpopulation _____	55
Abbildung 11. Dosierung von Iloprost unter Studienbedingungen _____	57
Abbildung 12. Täglich applizierte Gesamtmenge an Iloprost _____	58
Abbildung 13. Übersicht über die Gelenkbeteiligung für 98 unbehandelte Gelenke _____	59
Abbildung 14. Aufteilung der betroffenen Körperhälfte nach der ON- / KMÖ-Lokalisation _____	60
Abbildung 15. Knochen mit ON und / oder KMÖ vor der Behandlung mit Iloprost _____	61
Abbildung 16. Risikofaktoren für die Entstehung der ON / KMÖ _____	63
Abbildung 17. Verlauf der Ruheschmerzen während der Therapie mit Iloprost _____	66
Abbildung 18. Vergleich der Ruheschmerzen vor und nach Iloprosttherapie _____	68
Abbildung 19. Ruheschmerz und Spannweite (range) _____	69
Abbildung 20. Gesamtentwicklung der Ruheschmerzen über sechs Monate _____	70
Abbildung 21. Anzahl der Hüftgelenke mit und ohne Bewegungseinschränkung _____	73
Abbildung 22. Vergleich: ROM für das Hüftgelenk vor und nach Therapie _____	76
Abbildung 23. Zunahme der Bewegung im Hüftgelenk in allen Bewegungsrichtungen _____	76
Abbildung 24. Entwicklung der Hüftgelenkbeweglichkeit _____	77
Abbildung 25. Entwicklung der Bewegungsebenen 6 Monate nach Iloprosttherapie _____	77
Abbildung 26. Bewegungsebenen im Kniegelenk _____	79
Abbildung 27. Entwicklung des ROM für das Kniegelenk bei Patienten mit ON / KMÖ _____	81
Abbildung 28. Zunahme der Beweglichkeit im Kniegelenk sechs Monate nach Iloprost _____	82
Abbildung 29. Abnahme der Bewegungseinschränkung für das Kniegelenk über sechs Monate _____	82
Abbildung 30. Beweglichkeit im Kniegelenk für die Extension und Flexion nach sechs Monaten _____	83
Abbildung 31. Beweglichkeit und Bewegungseinschränkung im Sprunggelenk vor Therapie _____	84
Abbildung 32. Zunahme des ROM für alle Sprunggelenke über sechs Monate nach Iloprosttherapie _____	87
Abbildung 33. Zunahme der Plantarflexion bei vorausgegangener Verschlechterung nach Sechs Wochen _____	88
Abbildung 34. Rückgang der Bewegungseinschränkungen im OSG u. USG über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum _____	89
Abbildung 35. Alle Patienten mit einer On / KMÖ im Bereich der Sprunggelenke hatten nach Abschluss der Beobachtungsphase eine uneingeschränkte Plantarflexion _____	89
Abbildung 36. Verteilung der Schulterbeweglichkeit vor Iloprosttherapie _____	91
Abbildung 37. Zunahme des ROM über sechs Monate post infusionem für initial n = 3 Schultergelenke _____	93

Abbildung 38. Zunahme der Schulterbeweglichkeit	94
Abbildung 39. Harris Hip Score bei Patienten mit ON / KMÖ	96
Abbildung 40. Anzahl erfolgreicher HHS mit einem Punktwert über 70	96
Abbildung 41. KSS im sechsmonatigen Verlauf	99
Abbildung 42. Klassifizierung der Ergebnisse im KSS	100
Abbildung 43. Verbesserung in beiden Abschnitten des KSS	101
Abbildung 44. Entwicklung der acht Skalenmittelwerte des SF-36	104
Abbildung 45. Prozentuale Entwicklung der einzelnen Subskalen im SF-36	106
Abbildung 46. Vergleich der Mittelwerte der Iloprost-Studienteilnehmer mit kranker Stichprobe (Arthropathie erkrankte) vor Therapiebeginn	107
Abbildung 47. Verlauf der Standardabweichung in beiden Kollektiven	108
Abbildung 48. Vergleich der Iloprostpatienten mit einer gesunden deutschen Normstichprobe, sechs Monate nach Iloprosttherapie	109
Abbildung 49. Ergebnisse und Standardabweichungen der Iloprostpatienten und der gesunden Normstichprobe	110
Abbildung 50. Differenzierte Verteilung der betroffenen Gelenke vor Therapiebeginn	112
Abbildung 51. Häufigkeitsverteilung der Gelenke mit ON / KMÖ	113
Abbildung 52. Absolute Verteilung betroffener Gelenke vor Therapie	113
Abbildung 53. Rückgang des begleitenden Hüftgelenkergusses über sechs Monate nach Therapie	115
Abbildung 54. ARCO-Klassifikation vor Iloprostbehandlung	118
Abbildung 55. ARCO-Stadien im ersten Kontrollintervall nach drei Monaten	118
Abbildung 56. Verteilung der ARCO-Stadien nach sechs Monaten. Es ist ein weiterer Rückgang des Stadiums I und eine Zunahme des Stadiums 0 ersichtlich	119
Abbildung 57. Häufigkeitsverteilung der ARCO-Stadien. Die Relevanz der MRT-Diagnostik wird ersichtlich bei der Abklärung unklarer Gelenkschmerzen	120
Abbildung 58. Größenveränderung des Nekrose- und Ödemareals in der MRT	121
Abbildung 59. MRT-Aufnahmen (T ₂ -Wichtung) von zwei verschiedenen Studienpatienten	123

<i>Tabelle 1. Grunderkrankungen und Risikofaktoren die mit einer erhöhten Inzidenz der nichttraumatischen idiopathischen ON assoziiert sind</i>	5
<i>Tabelle 2. Nichtoperative Verfahren in der Behandlung der Osteonekrose / KMÖ</i>	16
<i>Tabelle 3. Operative Verfahren in der Behandlung der Osteonekrose / KMÖ</i>	17
<i>Tabelle 4. Für den Menschen essentielle ungesättigte Fettsäuren. Chemische Merkmale und Vorkommen</i>	19
<i>Tabelle 5. Wichtigste Wirkungen der Eikosanoide</i>	21
<i>Tabelle 6. Prostaglandine und Rezeptoren mit den gekoppelten G-Proteinen und ihrer second messenger als intrazelluläres Signal</i>	25
<i>Tabelle 7. ARCO-Stadieneinteilung mit Pathohistologie und Befunde der Bildgebenden Verfahren</i>	39
<i>Tabelle 8. Ablaufplan der Untersuchungszeitpunkte der Iloproststudie</i>	43
<i>Tabelle 9. Skalen und Konzepte zur Messung der Lebensqualität im SF-36</i>	48
<i>Tabelle 10. Dosierungsschema für Ilomedin® 20/50 mit Infusionsgeschwindigkeiten in ml/h bei einer Dosierung von 0,8 µg Ilomedin®/ml in der fertigen Infusionslösung</i>	53
<i>Tabelle 11. Übersicht über allgemeine Patientendaten</i>	55
<i>Tabelle 12. Mittlere Geschwindigkeiten und Dosissteigerungen während der täglichen Infusionen mit Ilomedin®</i>	57
<i>Tabelle 13. Ruheschmerz am Tag 0, vor Therapie mit Iloprost</i>	65
<i>Tabelle 14. Verlauf der Ruheschmerzen während der stationären Behandlung mit Iloprost</i>	66
<i>Tabelle 15. Ruheschmerz sechs Wochen nach Therapie</i>	67
<i>Tabelle 16. Ruheschmerz drei Monate nach Therapie</i>	69
<i>Tabelle 17. Ruheschmerz sechs Monate nach Therapie</i>	70
<i>Tabelle 18. ROM im Hüftgelenk vor Therapie mit Iloprost bei 34 Patienten</i>	72
<i>Tabelle 19. ROM sechs Wochen nach Therapie</i>	74
<i>Tabelle 20. ROM drei Monate nach Therapie mit Iloprost</i>	74
<i>Tabelle 21. ROM sechs Monate nach Therapie mit Iloprost</i>	75
<i>Tabelle 22. Bewegungsfähigkeit für die Flexion und Extension im Kniegelenk sowie der ROM vor Therapie mit Iloprost</i>	78
<i>Tabelle 23. Mittelwerte der Bewegungsebenen für das Kniegelenk im ersten Nachuntersuchungszeitraum nach sechs Wochen intravenöser Therapie mit Iloprost</i>	80
<i>Tabelle 24. Bewegungsmaße drei Monate nach intravenöser Iloprosttherapie für 25 Knie</i>	80
<i>Tabelle 25. Bewegungsmaße 6 Monate nach Therapie mit Iloprost</i>	81
<i>Tabelle 26. Mittelwerte der einzelnen Bewegungsebenen im OSG / USG und ROM vor Therapie mit Iloprost für 28 Gelenke bei 18 Patienten</i>	84
<i>Tabelle 27. Mittelwerte für die Bewegung im OSG / USG nach sechs Wochen</i>	85
<i>Tabelle 28. Entwicklung der Beweglichkeit im OSG / USG drei Monate nach Iloprosttherapie</i>	86
<i>Tabelle 29. Mittelwerte für die Bewegung im OSG / USG sechs Monate post infusionem</i>	88
<i>Tabelle 30. ROM und Bewegungsniveaus vor Therapie für drei Schultergelenke prä infusionem</i>	91
<i>Tabelle 31. Bewegungsmaße in der Ssechswochenkontrolle für drei Schultergelenke</i>	92
<i>Tabelle 32. Bewegungsmaße in der Dreimonatskontrolle für drei Schultergelenke</i>	93
<i>Tabelle 33. Streumaße zur Beschreibung des HHS</i>	97

<i>Tabelle 34. Einteilung der Ergebnisse im KSS</i>	98
<i>Tabelle 35. Streumaße zur Beschreibung des KSS</i>	99
<i>Tabelle 36. Klassifizierung der Ergebnisse nach dem erreichten Punktwert im KSS</i>	100
<i>Tabelle 37. Statistische Kennzahlen zum SF-36 im vorliegenden Patientengut</i>	103
<i>Tabelle 38. Prozentuale Verbesserung der einzelnen Subskalen im SF-36 gegenüber dem Ausgangswert</i>	105
<i>Tabelle 39. Verteilung der Patienten nach Anzahl der betroffenen Gelenke</i>	111
<i>Tabelle 40. Verteilung der Hüftgelenkergüsse nach Schweregrade im zeitlichen Verlauf</i>	114
<i>Tabelle 41. Knöchelne Differenzierung der ON / KMÖ</i>	117
<i>Tabelle 42. Veränderungen der Größe des Nekroseareals in der MRT</i>	121

µg	Mikrogramm
AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
ALP	Alkalische Phosphatase
APC	aktiviertes Protein C
ARCO	A ssociation I nternational de R echerche sur la C irculation O sseuse
AT III	Antithrombin III
ATP	Adenosintriphosphat
BB	Blutbild
Bez.	Bezeichnung
BMP	Bone Morphogenetic Protein
bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
CRP	C Reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	Tag
dist.	distal
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
et al.	und andere
etc.	et cetera
EWST	Extrakorporale Stoßwellentherapie
Fa.	Firma
GCP	Good Clinical Practice
GDP	Guanosindiphosphat
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
G-Protein	Guaninnucleotid bindendes Protein
griech.	griechisch
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HB	Hämoglobin
HBO	Hyperbare Oxygenierung
HHS	Harris-Hip-Score
HKN	Hüftkopfnekrose
HR-CT	High Resolution Computertomographie
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
ICH	I nternational C onference on H armonisation of T echnical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
IL-1-α	Interleukin-1-α
IL-6	Interleukin-6
kD	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KMÖ	Knochenmarködem
KMÖS	Knochenmarködemsyndrom

KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRU	Körperliche Rollenfunktion
Komb.	Kombination
Kons.	Konservativ
KSS	Knee-Society-Score
LDH	Laktatdehydrogenase
M.	Morbus lat. morbus: Krankheit
m	männlich
MCP-1	Monocyte chemoattractant Protein-1
min	Minute (n)
MIP-1- α	Makrophage-derived inflammatory Protein-1- α
ml	Milliliter
Mol-Gew.	Molekulargewicht
MOV	Multi-Organversagen
MPG	Medizinproduktgesetz
MRT	Magnetresonanztomographie = Kernspintomographie
n	Umfang der Stichprobe
ng	Nanogramm
No.	Numero
NYHA	New York Heart Association
OAT	Osteochondrale Autologe Transplantation
ON	Osteonekrose
OSG	oberes Sprunggelenk
pAVK	peripher Arterielle Verschlusskrankheit
PGH ₂	Prostaglandin
PGI ₂	Prostazyklin
PHT	pulmonale Hypertonie
PK-A	Proteinkinase-A
PP _i	Pyrophosphat
PSYC	Psychisches Wohlbefinden
PTT	partielle Thromboplastinzeit
Rö	Röntgen
ROM	Range of Motion
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SCHM	Körperliche Schmerzen
SF-36	Short-Form-36
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
sog.	sogenannt
SRS	slow reacting substance
STABW	Standardabweichung
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
Syn.	Synonym
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TNF- β	Tumornekrosefaktor- β
t-PA	tissue-Plasminogenaktivator
u.	und
UAG	Unterarmgehstützen

UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
USG	unteres Sprunggelenk
VAS	visuelle Analog Skala
VITA	Vitalität
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Osteonekrose (ON) des Erwachsenen ist ein wichtiges Krankheitsbild mit lokalem Untergang von Knochengewebe. Klinische Zeichen sind starke Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, welche zu einer Verringerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und schließlich zur vollständigen Gelenkdestruktion führen können. Wird dieses Krankheitsbild, das sich im Anfangsstadium mit unspezifischen Symptomen präsentiert, und im MRT als Knochenmarködem imponiert, nicht rechtzeitig erkannt, droht meist als Ultima Ratio dann nur noch der Gelenkersatz.

1.1 Epidemiologie und Ausblick

Am besten untersucht ist die Osteonekrose des Hüftkopfes (Hüftkopfnekrose, HKN), da sie die häufigste Lokalisation aller Osteonekrosen beim Erwachsenen darstellt. In den Vereinigten Staaten von Amerika liegt die Inzidenz für die Hüftkopfnekrose bei schätzungsweise 10.000 bis 20.000 Neuerkrankungen pro Jahr [Mont et al. 1995]. Bezogen auf die Hüftkopfnekrose, liegt der Erkrankungsgipfel um das 35. Lebensjahr, mit einem gehäuften Auftreten zwischen dem 25. und 65. Lebensjahr [Jacobs 1978; Marcus et al. 1973; Merle D' Aubigne et al. 1965]. Männer sind viermal häufiger betroffen als Frauen [Kahl et al. 1988]. In ca. 70 % der Fälle kommt es zu einem beidseitigen Auftreten der Erkrankung; untherapiert kommt es bei ca. 85 % der Erkrankten nach zwei Jahren zu einer vollständigen Gelenkdestruktion, im Sinne einer ausgeprägten fortgeschrittenen sekundären Coxarthrose [Jacobs 1978; Merle D' Aubigne et al. 1965; Mont et al. 1995].

Schätzungsweise gehen 5 bis 10 % der Hüftendoprothesenimplantationen in den U.S.A. auf die Diagnose Hüftkopfnekrose zurück [Springfield 1978]. Vor dem Hintergrund eines sehr hohen Pro-Kopf-Konsumes alkoholischer Getränke und der steigenden Zunahme von Organtransplantationen mit obligater postoperativer Immunsuppression, unter anderem durch Osteonekrose fördernde Steroide, liegt die Vermutung nahe, dass auch in Deutschland mit einem Zuwachs der Inzidenz für Osteonekrosen gerechnet werden muss.

1.2 Historischer Hintergrund

Die erste Beschreibung der Osteonekrose erfolgte durch Franz König im Jahre 1888. In seiner Arbeit schildert König das typische, klinische Erscheinungsbild der Hüftkopfnekrose, bezeichnet sie aber als „Ostechondrosis dissecans“ [König 1888]. Die Begriffseinführung der avaskulären, aseptischen Knochennekrose geht auf Axhausen und Phemister zurück. Beide untersuchten Anfang des 20. Jahrhunderts die Knochennekrose zum ersten Mal systematisch und kamen in ihren histomorphologischen Untersuchungen zu der Erkenntnis, dass eine vaskulär ischämische Ursache für das Absterben von Knochengewebe und einer verzögerten Frakturheilung ursächlich ist [Axhausen 1910 u. 1922; Phemister 1915 u. 1920]. Basierend auf diesen Ergebnissen führte Phemister im Jahre 1930, zur operativen Therapie der verzögerten Frakturheilung, das sog. „bone grafting“ durch autologe kortikospongiöse Transplantate vorwiegend aus der Tibia ein [Phemister 1930 u. 1951; Coventry 1953]. In Analogie zum Myokardinfarkt prägte Chandler 1949 den Begriff der „coronary artery disease of the hip“, um den ischämischen Pathomechanismus als Ursache der Femurkopfnekrose deutlich zu machen [Chandler 1949].

Ein Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten der Osteonekrose in Verbindung mit Risikofaktoren (Kortisoleinnahme, Alkoholabusus) blieb aber noch lange unklar. So waren Pietrogrande und Mastromarino im Jahre 1957 die ersten Autoren, die über Auftreten von Osteonekrosen nach Dauertherapie mit Kortisol berichteten [Pietrogrande & Mastromarino. 1957]. In Deutschland wurde 1960 zum ersten Mal über die Osteonekrose als Folge der Hoch-Dosis-Kortisoltherapie durch Heimann und Freiburger berichtet [Heimann & Freiburger 1960]. Insgesamt ist der Zusammenhang bei der Entstehung der Osteonekrose unter kontinuierlicher Steroideinnahme, sowie weiteren Risikofaktoren (Alkoholmissbrauch), erst seit ca. 30 bis 40 Jahren bekannt [Solomon 1973; Jones et al. 1968].

1.3 Überblick über das Krankheitsbild

1.3.1 Definition

Per definitionem handelt es sich bei der nicht-juvenilen Osteonekrose um eine aseptische, ischämische Nekrose (griech. nekros: abgestorben) des Knochens, welche das Absterben von Knochengewebe zur Folge hat. Es kommt zur lokal (herdförmig) begrenzten Nekrose trabekulärer ossärer Strukturen und des Knochenmarks.

Wenn ein direktes Trauma oder ein anderes auslösendes Ereignis (z.B. eine Entzündung) fehlt, spricht man auch von der sog. idiopathischen (griech. idios: selbst, pathos: leiden) Osteonekrose oder nicht-traumatischen ON. Ist der Auslöser bekannt (z.B. ein Trauma), spricht man von der sekundären Osteonekrose bzw. post-traumatische ON. Davon abgegrenzt werden müssen die sog. juvenilen, (meist) reversiblen Osteonekrosen, bei denen es sich um Entwicklungs- und anlagebedingte Störungen bzw. Mangel durchblutungen an unterschiedlichsten Lokalisationen des Skeletts, während des skelettalen Wachstums handelt. Die juvenile Osteonekrose verläuft selbstlimitierend und stadienhaft, und kann zur präarthrotischen Deformität führen.

1.3.2 Ätiologie und Pathogenese der Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie und Ursache der Osteonekrose noch nicht hinreichend bekannt ist, kann konsensuell davon ausgegangen werden, dass die formal pathogenetische Ursache der Nekrose eine kritische Zirkulationsstörung darstellt, die einzeitig oder rezidivierend auftritt [Jones et al. 1968; Inoue et al. 1976; Sanchis et al. 1973].

Ursächlich ist meist eine hämodynamisch wirksame Zirkulationsstörung, ausgelöst durch intraossäre Drucksteigerung, gestörter venöser Abfluss, lokale Thrombosen, intravasale Gefäßverschlüsse durch Mikroembolien und die damit verbundenen lokalen Ernährungsstörungen [Arlet 1992; Basset et al. 1987; Siller & Mathews 1963]. Zusätzlich wird von Uehlinger 1964 ein perivaskulärer Druckanstieg im gelben Fettmark diskutiert, wobei es zu einer Kompression der Markgefäße und Sinusoide von „außen“ kommt und damit die Zirkulation kompromittiert.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch neuere Untersuchungen von Wang und Mitarbeitern, die am Tiermodell zeigten, dass die lokale Blutzirkulation wahrscheinlich durch eine Kombination von extra- und intravasalen Faktoren zum Erliegen kommt. Durch eine Hoch-Dosis-Kortisontherapie (> 20 mg/d) über fünf Monate, konnten die Autoren eine signifikante Fettzellhypertrophie im Markraum der Tiere erzeugen, und zusätzlich mikrozirkulatorische Fettembolien im subchondralen Gefäßbett der Femur- und Humerusköpfe nachweisen [Wang et al. 1977, 1978 u. 2000]. Osteonekrosen treten bevorzugt in subchondralen Knochenarealen auf, was pathogenetisch auf einen Zusammenhang mit der abnehmenden Vaskularisation (Prinzip der „letzten Wiese“) dieser Regionen hindeutet [Vogler & Murphy 1988]. Der über dem nekrotischen Areal befindliche Gelenkknorpel wird primär über Diffusionsvorgänge durch die Synovia ernährt und bleibt lange Zeit intakt. Er zeigt erste Läsionen, wenn die Osteonekrose bereits weit fortgeschritten ist und es zu sekundär arthrotischen Veränderungen durch subchondrale Frakturen der Gelenkfläche kommt. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Ernährung des Gelenkknorpels durch Diffusion aus der synovialen Gelenkflüssigkeit erfolgt, und somit nicht auf die subchondrale Gefäßversorgung angewiesen ist.

Dass die Mehrzahl aller Osteonekrosen im Bereich der großen Gelenke der unteren Extremitäten lokalisiert sind, insbesondere im Hüftkopf (Hüftkopfnekrose), legt die Vermutung nahe, dass eine biomechanische Komponente, im Sinne einer mechanischen Überbelastung, den Krankheitsverlauf hinsichtlich ihrer Prognose negativ beeinflusst [Daniel et al. 2006; Yang et al. 2002]. Die ON stellt ein eigenständiges Krankheitsbild dar, jedoch ist auffällig, dass viele Osteonekrosepatienten zusätzliche Nebendiagnosen bzw. prädisponierende Risikofaktoren aufweisen. Nachfolgende Tabelle 1 gibt eine Übersicht der Grunderkrankungen und Risikofaktoren, die in einem histopathologischen Zusammenhang mit der Genese der idiopathischen ON gesehen werden.

Grunderkrankungen	Risikofaktoren
Caisson Krankheit	Alkoholabusus
Sichelzellanämie	Nikotinabusus
Morbus Gaucher (Lipidose)	Fettstoffwechselstörungen
Radioaktive Bestrahlung	Pankreatitis
Systemischer Lupus Erythematoses	Schwangerschaft
Trauma	Hypofibrinolyse
Kortisontherapie	Hyperkoagulabilität

Tabelle 1. Grunderkrankungen und Risikofaktoren die mit einer erhöhten Inzidenz der nichttraumatischen idiopathischen ON assoziiert sind, modifiziert nach Hofmann et al. 2000.

Obwohl die Entstehungsmechanismen der traumatischen- und kortisolinduzierten ON mittlerweile weitgehend vollständig aufgeklärt und anerkannt sind, bleiben die pathogenetischen Zusammenhänge der o.g. Risikofaktoren bei der Osteonekrosenentstehung im Detail größtenteils noch unverstanden, weshalb Jones bereits 2000 von einem komplexen multifaktoriellen Zusammenwirken der Risikoprofile ausgeht. Dabei stellt ein ausreichender Reparaturmechanismus mit vollständiger Genese bei der traumatischen ON den entscheidenden Unterschied zur atraumatischen ON dar. Hofmann und Mitarbeiter gehen 1994 davon aus, dass es in bis zu 90 % der Schenkelhalsfrakturen zu einer suffizienten Reparatur der Trabekel- und Marknekrosen durch Angiogenese und schleichenden Gewebeersatz (sog. creeping substitution [Glicenstein 2000, Phemister 1951]) kommt.

Bei einem insuffizienten Reparaturergebnis kommt es auch bei der traumatischen ON zu einem progredienten Verlauf, der histopathologisch, klinisch, radiologisch und in seinen stadienbezogenen therapeutischen Optionen dem der nichttraumatischen ON gleicht. Gemeinsame Endstrecke dieser heterogenen Gruppe der Osteonekrosen, ist die vollständige arthrotische Destruktion des betroffenen Gelenkes.

Zusammenfassend bedingt die Reparatur- und Regenerationsfähigkeit des vital betroffenen Knochens den entscheidenden Umstand, für Verlauf und Prognose der ON. Darüber hinaus beeinflussen ebenfalls vorliegende Grunderkrankungen, Risikoprofile und mechanische Belastung [Plenk et al. 2000].

1.3.2.1 Knochenmarködem und Knochenmarködemsyndrom

Bei dem Knochenmarködem (KMÖ) handelt es sich um eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung im interstitiellen Markraum (Interzellularraum), meist ausgelöst durch eine lokale venöse Druckerhöhung, infolgedessen eine Störung der lokalen Mikrozirkulation auftritt. Folge ist die lokale Ischämie mit Gewebeschädigung. Das KMÖ für sich betrachtet ist unspezifisch und lässt sich in der Kernspintomographie als Signalanhebung darstellen, ohne auf eine bestimmte Grunderkrankung hinzuweisen. In den meisten Fällen ist es reversibel [Imhof et al. 1997; Plenk et al. 1997]. Je nach individuellem Risikoprofil und Lokalisation, kann sich aus dem KMÖ jedoch eine irreversible Osteonekrose entwickeln, da die histomorphologischen Veränderungen eines KMÖ der Frühform der Osteonekrose entsprechen.

Im Zusammenhang mit dem Knochenmarködem steht das sog. Knochenmarködemsyndrom (KMÖS). Der Terminus Knochenmarködemsyndrom erhebt keinen Anspruch auf körperlich, regionale Zuordnung, jedoch wird der Begriff meist in Bezug auf das Hüftgelenk verwendet. Bei dem KMÖS handelt es sich um ein reversibles Knochenmarködem, das sich meist spontan in weniger als sechs Monaten zurückbildet [Jäger et al. 2007].

Die klinische Manifestation des KMÖS setzt sich aus mechanischen Hüftgelenkschmerzen, Vorhandensein von Osteonekrosiserisikofaktoren, und einem diffusen Knochenmarködem im Hüftkopf zusammen [Hofmann et al. 2000]. Weitere Synonyme des KMÖS sind: „transiente Osteoporose“, „Algodytrophie der Hüfte“. Es wird nach wie vor in der Literatur kontrovers diskutiert, ob das Knochenmarködemsyndrom ein eigenständiges Krankheitsbild mit selbstlimitierendem Verlauf darstellt oder eine reversible Frühform der avaskulären Osteonekrose. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie, sowie im Konsens mit anderen Autoren [Koo et al. 1999; Turner et al. 1989], wird davon ausgegangen, dass es sich beim KMÖS um eine Frühform der avaskulären Osteonekrose handelt, die potentiell reversibel ist, jedoch in eine manifeste Osteonekrose mit schicksalhaft progredientem Verlauf übergehen kann.

1.3.3 Klinische Symptomatik und Stadieneinteilung

Wie auch bei vielen anderen Erkrankungen des knöchernen Bewegungsapparates, ist das wahrgenommene Beschwerdemuster bei der ON zunächst uncharakteristisch. Ein vorausgegangenes Trauma ist meist nicht vorhanden. Gelegentlich kann auf den Tag genau der Schmerzbeginn genannt werden, wenn er plötzlich und heftig beginnt. Die meisten Patienten berichten über lokale Schmerzen mit zeitlich zunehmender Intensität in Ruhe und unter Belastung. Meistens sind die ambulant nicht mehr beherrschbaren Schmerzen das führende klinische Symptom und veranlassen den Patienten einen Arzt aufzusuchen. Bezogen auf die Hüftkopfnekrose werden vorwiegend Leistenschmerzen angegeben, jedoch kann auch bis in die Gesäßregion eine Schmerzausstrahlung, sowie Schmerzen im Knie wahrgenommen werden. Bei der klinischen Untersuchung fällt ein verminderter Gesamtbewegungsumfang (range of motion, ROM) auf, wobei die Innenrotation deutlich schmerzhaft eingeschränkt ist. Jedoch sind auch Fälle von vollständiger Beschwerdefreiheit, im Sinne einer „stummen Hüfte“ (silent hip), bis hin zur Geh- und Bewegungsunfähigkeit beschrieben [Marcus et al. 1973].

Die Osteonekrose weist einen stadienhaften Verlauf auf, der im Einzelfall sehr variabel sein kann, insbesondere was den zeitlichen Verlauf betrifft. Bis zum Kollaps des Hüftkopfes können wenige Monate bis mehrere Jahre vergehen. Im klinischen Alltag wurde lange Zeit das radiologisch-klinische Klassifikationssystem nach Ficat und Arlet zur Stadieneinteilung, als auch zur Prognoseabschätzung, und nicht zuletzt zur Entscheidung über das therapeutische Vorgehen verwendet [Ficat & Arlet 1980]. Die Klassifikation besteht aus einer Vier-Stadien-Einteilung (I-IV), die auf einer nativröntgenologischen Bildgebung beruht. Weitere Klassifikationen, die mehr oder weniger Verwendung fanden, waren die Einteilung nach Marcus et al. 1973; Ohzono et al. 1992; Steinberg et al. 1995. Um die verschiedenen Klassifikationen und Einteilungen zu vereinheitlichen wurde 1992 von der *Association Internationale de Recherche sur la Circulation Osseuse* (ARCO) eine neue Klassifikation vorgestellt, welche die Vier-Stadieneinteilung (I-IV) von Ficat und Arlet berücksichtigt und die quantitative Nekroseausdehnung von Steinberg und die Nekroselokalisation, wie von Ohzono vorgeschlagen, mit einbezieht [ARCO 1992].

Erweitert wurden die ARCO-Stadien von Hungerford und Lennox 1990 durch das „prä-radiologische“ Stadium 0. Dieses zusätzliche Stadium wurde eingeführt nachdem alle bildgebenden Verfahren negativ waren (Röntgen, CT, MRT, Szintigraphie). Nur durch Biopsie und histologische Verfahren können hier (subchondrale) nekrotische Läsionen und zirkulatorische Markraumveränderungen dargestellt werden. Schwerpunkt der ARCO-Klassifikation stellen die bildgebenden Verfahren dar, Lokalisation und Ausdehnung der Nekrose dienen der Subklassifizierung und beziehen sich ausschließlich auf den erkrankten Hüftkopf. Abbildung 1 veranschaulicht die ARCO Einteilung.

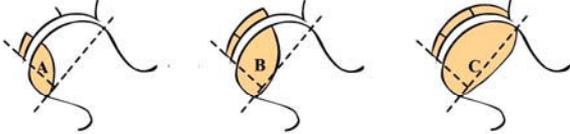
ARCO	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Befunde der bildgebenden Verfahren	Alle negativ	<u>RÖ und CT:</u> negativ <u>MRT oder Szinti:</u> unspezifisches Signal oder Speicherung	<u>RÖ und CT:</u> unspezifische subchondrale Veränderung <u>MRT:</u> typisches Nekroseareal <u>Szinti:</u> "hot spot" oder spezifischer "cold in hot spot"	<u>RÖ und CT:</u> subchondrale Frakturlinie mit / ohne Kopfabflachung <u>MRT:</u> kein typisches Signal <u>Szinti:</u> evtl. "hot in hot spot"	<u>RÖ, CT und MRT:</u> Gelenkspaltverschmälerung, sekundäre Arthrosezeichen, Azetabulumbeteiligung <u>Szinti:</u> "hot spot"
Subklassifizierung Lokalisation	keine	Lokalisationsangabe A / B / C (Stadium I bis III) medial: zentral: lateral: 			keine
Subklassifizierung Ausdehnung	keine	Ausdehnung der Nekrose in % des Hüftkopfes (Stadium I und II) A (minimal): <15% B (mäßig): 15-30 % C (maximal): >30% Ausdehnung der subchondralen Fraktur in % oder der Kopfabflachung in mm (Stadium III) A (minimal): <15% Ausdehnung oder 2 mm Abflachung B (mäßig): 15-30% Ausdehnung oder 2-4 mm Abflachung C (maximal): >30% Ausdehnung oder >4 mm Abflachung			keine

Abbildung 1. ARCO-Klassifikation. Dargestellt sind die einzelnen Stadien mit den Subklassifikationen: Lokalisation und Ausdehnung der Nekrosezone. Die Subklassifizierung beschreibt Lage und Grad der Ausdehnung der ON am Hüftkopf. Aus: Die Hüfte. Diagnostik und Therapie großer Gelenke. [Hofmann et al. 1997].

Die nachfolgenden Definitionen der ARCO-Stadien 0 bis IV, mit ihrer entsprechenden Klinik und Befunden in der Bildgebung, orientieren sich maßgeblich an der Pathologie des Hüftkopfes.

1.3.3.1 ARCO-Stadium 0 (Syn. reversibles Initialstadium)

Dieses Stadium ist klinisch meist stumm. Da keine Symptome auftreten, wie Schmerz oder Bewegungseinschränkung, erfolgt in der Regel kein Arztbesuch. Alle bildgebenden Verfahren bleiben ohne pathologischen Befund. Auch in der MRT mit gängigen Sequenzen (T_1 , T_2 , STIR) sind keine pathologischen Signale nachweisbar, so lange die zelluläre Integrität der Adipozyten aufrecht erhalten bleibt. Lediglich histologisch lässt sich die Nekrose nachweisen und die Diagnose „Osteonekrose“ sichern. Auslöser ist meist ein kurzdauerndes ischämisches Ereignis, das bei schneller suffizienter Wiederherstellung der Perfusionsverhältnisse und intakter Reparationsfähigkeit folgenlos im Sinne einer *Restitutio ad integrum* ausheilt. Durch die Szintigraphie ließe sich rein formal die Frühphase des ARCO-Stadiums 0 darstellen, da es für kurze Zeit nach dem ischämischen Ereignis im infarzierten Knochenareal zu einer lokal verminderten Traceranreicherung (sog. „cold spot“ im Knochenscan) kommt [D'Ambrosia et al. 1978; Nidecker 1990]. Dieses ischämische Fenster dauert jedoch nur wenige Tage. Da die Mehrzahl der Patienten in dieser Phase jedoch beschwerdefrei ist, insbesondere was die Schmerzwahrnehmung betrifft, wurde diese absolute Frühphase auch in unserem Kollektiv nicht beobachtet. Kramer und Mitarbeiter gehen noch weiter und betrachten den szintigraphischen cold spot in der Frühphase des ARCO-Stadium 0 nur als theoretische Möglichkeit [Kramer et al. 2000]. Bereits nach etwa einer Woche greift der Reparaturmechanismus mit verstärkter Revaskularisation. Bei Rückbildung der Durchblutungsstörung in diesem Stadium ist die vollständige Heilung durch Nekroserückbildung und schrittweisen Gewebeersatz der untergegangenen Osteoblasten möglich.

1.3.3.2 ARCO-Stadium I (Syn. reversibles Frühstadium)

Per Definitionem sind die Computertomographie (CT) und das native Röntgen negativ, szintigraphisch und in der MRT zeigen sich nur unspezifische Befunde, die lediglich auf eine pathologische Veränderung mit gestörter Perfusion hinweisen.

Beide Bildgebungsverfahren können avitales von vitalem Gewebe nicht differenzieren und da es in diesem Stadium noch zu keinen strukturellen Veränderungen (subchondralen Frakturen, Sinterungen, Trabekleinbrüche, Randbildungen, Sklerosierungen, Umbauten) gekommen ist, bleiben das Röntgen und die CT unauffällig. Hingegen ist die Knochenszintigraphie ein dynamisches Bildgebungsverfahren, das in Abhängigkeit von der lokalen Knochenstoffwechselleistung eine, wenn auch unspezifische, Tracermehranreicherung (enhancement) anzeigt. Korrespondierend zur Szintigraphie findet sich in der MRT ein in der Ausdehnung meist begrenztes subchondral nekrotisches Areal ohne reaktive Randzone (siehe unten) mit dem typischen Signalverhalten eines begleitenden Knochenmarködems. In diesem ARCO-Stadium sind viele Patienten immer noch subjektiv beschwerdefrei. Erstes klinisches Symptom ist meist ein unspezifischer Leistenschmerz, der aber häufig noch nicht zur ärztlichen Abklärung führt. Demzufolge gibt es nur wenige Daten zur Histomorphologie in diesem Erkrankungsstadium. Im Tiermodell konnten Rutishauser und Mitarbeiter 1960 zeigen, dass es zu einer Knochen- und Liponekrose kommt, begleitet von einem umgebenden Knochenmarködem. Bei suffizienter Reparaturkapazität folgt ein schleichender Ersatz der avitalen Strukturen, mit vollständiger Rückbildung der nekrotischen Läsion durch: einsprossendes Granulationsgewebe, Ersatz der avitalen Knochen-trabekel durch vitale Trabekelstrukturen und aktivierten Osteoblasten mit der Funktion des remodeling, um die ursprüngliche subchondrale Knochentextur wiederherzustellen.

Eine besondere Form des reversiblen Frühstadiums ist das KMÖ (siehe oben). Hierbei kann es in der MRT zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zwischen der Abgrenzung eines KMÖ und der manifesten ON im ARCO-Stadium I kommen. Häufig gelingt die Differentialdiagnose erst bei Zusammenfassung der klinischen und radiologischen Daten und der Befunddynamik in den MRT-Verlaufskontrollen (Rückbildung des KMÖ).

Zeigen sich in den T₂- und T₁- Wichtungen keine subchondralen Läsionen, geht dies mit einem positiv prediktiven Wert von 100 % für eine reversible Läsion (KMÖ) einher. Hingegen sprechen subchondral schwache Signalintensitäten von mindestens 4 mm Dicke oder 12,5 mm Länge in den T₂- Wichtungen, mit einem positiv prediktiven Wert von 85 % und bis zu 87 % in den kontrastverstärkten T₁- Wichtungen, für die Ausbildung einer irreversiblen Läsion im Sinne einer manifesten Osteonekrose [Vande Berg et al. 1999]. Anders als bei der irreversiblen Osteonekrose findet sich beim KMÖ ein diffuses Knochenmarködemsignal in der MRT (hypointens bzw. signalarm in der T₁- Wichtung und hyperintens bzw. signalreich in T₂- Wichtung), das oft bis in den Schenkelhals hineinreicht. Nach vier bis sechs Wochen Dauer zeigt sich auch im Röntgenbild eine vermehrte Strahlentransparenz, mit einer scheinbar „fokalen Osteoporose“ (transiente Osteoporose). Ein zusätzlich hilfreiches differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber der Osteonekrose ist, dass beim KMÖS ein Großteil der Patienten den plötzlichen Schmerzbeginn oftmals genau datieren kann [Hofmann et al. 2000].

1.3.3.3 ARCO-Stadium II (Syn. irreversibles Frühstadium)

Die Osteonekrose tritt ab dem ARCO-Stadium II in einen irreversiblen Verlauf über. Die insuffiziente Reparaturkapazität des Knochens schafft es nicht mehr durch Aufbau- und Resorptionsvorgänge die Nekrose in einem Status quo zu halten. Vielmehr ist sie progredient, wobei bis zum Auftreten sekundär arthrotischer Zeichen Monate bis Jahre vergehen können.

Erstmals geben zu diesem Zeitpunkt auch das konventionelle Röntgen und die CT, Hinweise auf die vorliegende Erkrankung. Im frühen Stadium II (IIa) zeigt sich röntgenologisch ein Nebeneinander unspezifischer Areale mit verminderter Strahlentransparenz (weiße Flecken), als Reaktion auf ein gesteigertes Knochenwachstum, neben Arealen mit erhöhter Strahlentransparenz (dunkle Flecken), aufgrund von Resorptionsvorgängen und Verlust mineralischer Knochenanteile getriggert durch Osteoklasten [Plenk et al. 2000].

Im fortgeschrittenen Stadium II (IIb) findet sich im nativen Röntgenbild eine deutliche fleckförmige Veränderung mit einem berandeten sklerotischen Saum, die der sog. reaktiven Randzone (Syn. Doppellinienzeichen, reaktives interface) in der MRT entspricht. In der hochauflösenden HR-CT lässt sich das Doppellinienzeichen bereits im frühen Stadium II nachweisen und imponiert als charakteristische sternförmige Spongiosaformation, sog. Asterixzeichen [Kramer et al. 2000]. Bei der reaktiven Randzone handelt es sich um einen unvollständigen Reparaturversuch des Gewebes mit dem Ziel, das Nekroseareal vom vitalen Knochengewebe zu isolieren und ossäre Aufbauvorgänge zugleich vorzubereiten.

Dabei zeigt sich das reaktive interface in der MRT als zweischichtiges bandförmiges Signal (Doppellinienzeichen), das die Nekrosezone nach außen hin gegen vitales Knochen- und Markgewebe umgibt. Ein gut vaskularisiertes Granulationsgewebe auf der Innenseite der Nekrose (zur Nekrose hin gerichtet) versucht die Läsion zu reparieren, jedoch bleibt der Reparaturversuch insuffizient. Auf der Außenseite hingegen wird die Nekrosezone von einer umgebenden Randsklerose mit Trabekelverdickung, gegenüber dem gesunden Gewebe abgegrenzt. Ausdehnung und Lage der Nekrose sind somit durch das reaktive interface begrenzt und mindern das Risiko für eine Größenzunahme [Plenk et al. 1997; Hofmann et al. 2000]. In diesem Stadium geben viele Patienten persistierende und / oder progrediente Leisten- und Hüftschmerzen an. Korrespondierend zum avitalen intraläsionalem Gewebe und der reaktiven umgebenden Randzone zeigt die Szintigraphie ein „cold in hot spot“ [Hofmann et al. 2000].

1.3.3.4 ARCO-Stadium III (Syn. Übergangsstadium)

Definitionsgemäß finden sich ab dem Übergangsstadium eine oder mehrere subchondrale Frakturlinien als Korrelat der untergegangenen Knochentrabekel. Der Knochen bricht ein, was sich nativradiologisch in einer subchondralen Aufhellungslinie mit begleitender Gelenkflächeninhomogenität, Kopfabflachung und Entrundung beim Hüftkopf darstellt.

Zusätzlich können sich ein oder mehrere subchondrale Sequester bilden. Ab dem Stadium III ist die Diagnose Osteonekrose röntgenologisch meist sicher möglich, jedoch oft zu spät im Sinne einer therapeutischen Konsequenz, mit dem Ziel der vollständigen Wiederherstellung. Meist bleibt nur noch der endoprothetische Gelenkersatz als das Mittel der Wahl. Patienten berichten über seit Monaten bestehenden Schmerzen, in der letzten Zeit zunehmend progredient mit deutlicher Bewegungseinschränkung in allen Bewegungsebenen, wobei die Innenrotation im Falle der Hüftkopfnekrose am ausgeprägtesten kompromittiert ist.

Die sichelförmige subchodral verlaufende nativradiologische Aufhellungslinie („crescent sign“) lässt sich gleichfalls in der MRT darstellen, hier als „MRT crescent sign“ bezeichnet. Am ehesten gelingt die Darstellung, wenn sich der Frakturspalt mit Flüssigkeit (Erguss, Gelenkflüssigkeit) füllt, meist nachdem die osteonekrotische Grenzlamelle durchbrochen ist und die Läsion offenen Kontakt zum Gelenkbinnenraum erhält [Basset et al. 1987; Kramer et al. 2000]. In der CT zeigen sich die Frakturlinien und die veränderte Morphologie in allen Ebenen besonders gut, womit diese Untersuchung im Sinne einer präoperativen Planung hilfreich ist. Szintigraphisch zeigt sich manchmal ein „hot in hot spot“ im Bereich der läsionsnahen Fraktur. Der Übergang in das ARCO-Stadium IV wird eingeleitet durch Einbruch der Knorpel-Knochen Platte mit Stufenbildung auf Gelenkflächenniveau. Der Gelenkflächeneinbruch ist die Konsequenz der mechanischen Belastung, ausgelöst durch axiale Druck- und Scherkräfte und zunehmender Instabilität durch Umbau- und Resorptionsvorgänge an den nekrotischen trabekulären Strukturen.

1.3.3.5 ARCO-Stadium IV (Syn. Spätstadium)

Das Spätstadium ist geprägt von sekundär arthrotisch, degenerativen Veränderungen am Hüftgelenk mit acetabulärer Beteiligung. Die eigentliche Osteonekrose als Grunderkrankung steht nun nicht mehr alleine im Vordergrund. Vielmehr kommt es zu typischen Arthrosezeichen mit Gelenkspaltverschmälerung, Geröllzystenbildung, arthrotischer Deformierung und Osteophytenbildung.

In diesem Stadium ist das native Röntgenbild meist ausreichend zur Diagnosestellung. Klinisch wechseln sich Episoden mit akut schmerzhafter Bewegungseinschränkung und schmerzarmen statischen Phasen ab. Das Spätstadium ist davon gekennzeichnet, dass es mitunter schwierig ist, radiologisch die Hüftkopfnekrose von der primären Coxarthrose zu unterscheiden, da auch eine durch Knorpeldestruktion hervorgerufene längerfristige biomechanische Fehlbelastung zur subchondralen Knochenresorption führt. Differentialdiagnostisch hilfreich ist die Tatsache, dass der Gelenkspalt bei der Hüftkopfnekrose im Vergleich zur Coxarthrose lange Zeit erhalten bleibt [Plenk et al. 1997]. Ferner weisen eine gründliche Anamnese und der Krankheitsverlauf auf die primäre Gelenkdestruktion hin.

1.3.4 Therapeutische Optionen in der Behandlung der Osteonekrose und des Knochenmarködems

Grundsätzlich muss bei der therapeutischen Entscheidungsfindung bei der Osteonekrose zwischen operativen und konservativen Maßnahmen unterschieden werden. Dabei stellt das individuelle ARCO-Stadium bei Erstdiagnose ein wesentliches Entscheidungskriterium für das weitere Vorgehen dar und liefert Entscheidungshilfen, zwischen operativen und konservativen Therapiekonzepten.

1.3.4.1 Konservative (nichtoperative) Therapie

Die konservative Therapieform zur Behandlung der Osteonekrose beinhaltet symptomatische, unterstützende, überbrückende wie auch kausale Ansätze. Dabei konnte gezeigt werden, dass die physikalische Therapie mittels Entlastung, z.B. an Unterarmgehstützen, und Symptomabschirmung durch Antirheumatika oder Analgetika, den progredienten Spontanverlauf der Osteonekrose nicht oder nur unwesentlich beeinflusst.

Am ehesten kann sie symptomatisch-supportiv wirken, um die Zeit bis zur operativen Sanierung (z.B. Gelenkersatz) zu erleichtern [Jergeson & Khan 1997; Stulberg et al. 1991, Hungerford & Mont 1998]. Eine Vielzahl nichtoperativer Konzepte mit mehr oder weniger Erfolg findet derzeit klinische Anwendung und ist Gegenstand intensiver klinischer und experimenteller Forschung. Eine Übersicht über die nichtoperativen Verfahren zeigt die nachstehende Tabelle 2.

Kons. Behandlungskonzepte	Beispiele
1. Physikalische Therapie	Entlastung (UAG's, Orthesen z.B. Thomas Splint)
	Krankengymnastik (Manuelle Therapie)
	Ultraschall / Stoßwellentherapie (EWST)
	Magnetfeldresonanztherapie
	Hyperbare Oxygenierung (HBO)
2. Medikamentöse Therapie	Vasokative Substanzen (Iloprost)
	Gerinnungshemmende Substanzen (Coumarine, Heparine, Thrombozytenaggregationshemmer)
	Lipidsenker (Statine / Fibrate)
	Wachstumsfaktoren / Zytokine (angiogene Faktoren, Interleukine, TNF- α , TNF- β)
	Knochenwachstumsproteine „bone morphogenetic proteins“ (BMP 1-15)
	Bisphosphonate (Alendronsäure)

Tabelle 2. Nichtoperative Verfahren in der Behandlung der Osteonekrose / Knochenmarködeme.

1.3.4.2 Operative Therapie

Bei den operativen Verfahren in der Behandlung der Osteonekrosen werden prinzipiell zwei Formen unterschieden. Dabei stellt das ARCO-Stadium bei der Erstdiagnose, als Entscheidungskriterium und Hilfe, die Weiche zwischen einem gelenkerhaltenden und gelenkersetzenden Therapieverfahren dar. Insbesondere Patienten in frühen Stadien (I und II) können von einem gelenkerhaltenden Eingriff profitieren, während in den höheren Stadien (III und IV) oftmals nur noch der endoprothetische Gelenkersatz medizinisch sinnvoll ist. Tabelle 3 gibt einen Überblick der operativen Verfahren.

operative	Beispiele
1. Gelenkerhaltende Eingriffe	retrograde Anbohrung (Core decompression)
	autologe Spongiosaplastik
	ossäre Transplantation (vaskulär gestielter autologer Knochenspan) oder freie Transplantate
	osteocondrale autologe Transplantation (OAT)
	Knochenersatzstoffe (synthetisch) in Komb. mit Wachstumsfaktoren
	Umstellungsosteotomien (Hüftgelenk, Kniegelenk)
2. Gelenkersetzende Eingriffe	Endoprothese (Schulter, Hüfte, Knie, Sprunggelenk)
	ggf. Arthrodesen bei großflächigen Talus- und dist. Tibianekrosen, da keine ausreichende Stabilität und erhöhte Gefahr periprothetischer Frakturen besteht.

**Tabelle 3. Operative Verfahren in der Behandlung der ON / KMÖ. Tab. 2 und 3 modifiziert
Aus: Osteonekrosen Pathogenese-Diagnostik-Therapie-Verlauf [Jäger & Krauspe 2007].**

1.3.5 Der verwendete Wirkstoff Iloprost

1.3.5.1 Kurze Einführung in die Chemie der Prostaglandine

Der Begriff der Prostaglandine impliziert einen Zusammenhang zwischen der Prostata und den Prostaglandinen; er besitzt jedoch nur noch einen historischen Hintergrund.

Von Euler beschrieb 1934 eine saure lipidartige Verbindung aus der menschlichen Samenflüssigkeit mit einer systemisch blutdrucksenkenden und lokal tonussteigernden (kontraktilitätsfördernde) Wirkung auf den glattmuskulären Uterus [von Euler 1934]. Fälschlicherweise nahm er an, dass diese Verbindung ausschließlich aus der Prostata stammt und bezeichnete sie daher als Prostaglandin. Erst annähernd 30 Jahre später gelang es Drop und Bergström die Molekülstruktur dieser Verbindung aufzuklären und diverse Prostaglandine aus Fettsäurevorstufen erfolgreich zu synthetisieren [Bergström et al. 1962; Drop et al. 1964]. Sie konnten zeigen, dass von Eulers Verbindung der Naturstoffklasse der Eicosanoide (C-20-Fettsäuren) zuzuordnen ist. Schließlich entdeckten Moncada und Mitarbeiter 1976 das Prostazyklin (PGI₂), als zu den Prostaglandinen zugehörig und bezeichneten es zunächst jedoch als Prostaglandin X [Moncada et al. 1976].

„Eicosa“ ist das griechische Zahlwort für Zwanzig und bedeutet, dass das chemische Grundgerüst der Eicosanoide aus 20 Kohlenstoffatomen (C-20) aufgebaut ist. Die Carboxylgruppe (R-COOH) als funktionelle Gruppe der Carbonsäuren an Position C₁ erklärt die Acidität der Eicosanoide. Eicosanoide sind den Fettsäuren (Lipiden) zuzurechnen. Abbildung 2 zeigt das Grundgerüst der Eicosanoide.

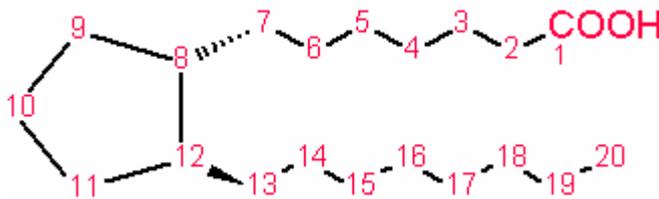


Abbildung 2. Grundgerüst der Eicosanoide. Beachte die Nummerierung der Kohlenstoffatome. C₁ enthält die Carboxylgruppe als funktionelle Gruppe und bestimmt wesentliche chemische Eigenschaften der Verbindung.

1.3.5.2 Biosynthese von Prostazyklin (PGI₂)

Ein in fast allen Körperzellen vorkommendes Molekül ist die Arachidonsäure, ($\Delta^{5,8,11,14}$ Eicosatetraensäure, C₂₀H₃₂O₂) mit einem relativen Molekulargewicht von 304,48, die auch Stammverbindung der Prostaglandine ist. Arachidonsäure ist als C-20 Säure den Eicosanoiden zuzurechnen und kommt nahezu ubiquitär im menschlichen Körper vor. Abweichend vom chemischen Grundgerüst der Eicosanoide (s.o.) gehört die Arachidonsäure zu den so genannten „ungesättigten“ Fettsäuren. Ungesättigt bezieht sich auf die Anzahl der Doppelbindungen im Molekül zwischen den Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen und bedeutet, dass nicht alle Kohlenstoffatome im Molekül vollständig mit Wasserstoffatomen abgesättigt sind (R-CH=CH-R). Bei der Arachidonsäure bestehen vier Doppelbindungen an den Kohlenstoffatomen 5,8,11 und 14 (Abb. 2 u. 3).

Als essentielle Fettsäure kann die Arachidonsäure vom menschlichen Organismus nicht selbst synthetisiert werden, sondern muss mit der Nahrung aufgenommen werden. Lediglich aus Linolensäure ($\Delta^{9,12,15}$ Octadecadiensäure, $C_{18}H_{32}O_2$, Mol-Gew.: 280,45) kann durch enzymatische Kettenverlängerung Arachidonsäure hergestellt werden; Linolensäure gehört gleichfalls zu den ungesättigten Fettsäuren, siehe Tab. 4.

Fettsäure	Summenformel	Chemische Bez.	Anzahl / Stellung Doppelbindung	Vorkommen
Linolsäure	$C_{18}H_{32}O_2$	Octadecadiensäure	2, Δ 9,12	Pflanzenöle
Linolensäure	$C_{18}H_{30}O_2$	Octadecatriensäure	3, Δ 9,12,15	Pflanzenöle
Arachidonsäure	$C_{20}H_{32}O_2$	Eicosatetraensäure	4, Δ 5,8,11,14	Tier- / Fischöle
Timnodonsäure	$C_{20}H_{30}O_2$	Eicosapentaensäure	5, Δ 5,8,11,14,17	Fischöle

Tabelle 4. Für den Menschen essentielle ungesättigte Fettsäuren. Chemische Merkmale und Vorkommen. Die Zahlen hinter dem griech. Symbol Delta (Δ) bezeichnen die Kohlenstoffatome die eine Doppelbindung enthalten, vorangestellt ist die Anzahl der Doppelbindungen im Molekül.

Die Biosynthese des Prostazyklins erfolgt vorwiegend in den Endothelzellen der Gefäßwände aus der Arachidonsäure, die zunächst aus der Zellmembran durch das Enzym Phospholipase A_2 freigesetzt wird. Im nächsten Schritt erfolgt die enzymatische Umsetzung der freien Arachidonsäure, durch eine Zyclooxygenase in das Prostaglandin PGH_2 . Diese kurzlebige Verbindung wird durch das Enzym Prostazyklinsynthetase in Prostazyklin (PGI_2) umgesetzt. Nachstehende Abbildung 3 veranschaulicht die Biosynthese des natürlichen Prostazyklins.

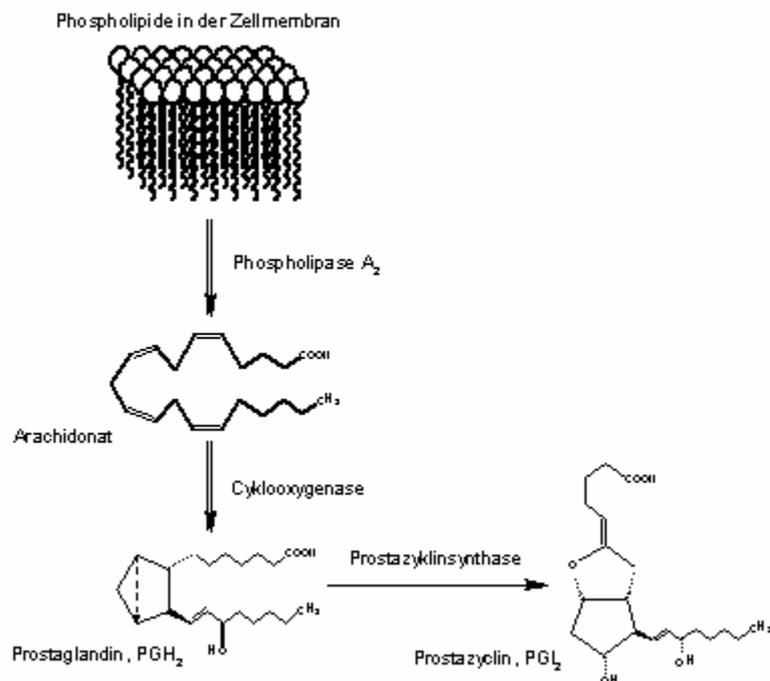


Abbildung 3. Biosynthese des physiologischen Prostacyclin (PGI₂), die vorwiegend in den Endothelien der Blutgefäßwände initiiert wird.

In der Biosynthese der verschiedenen Derivate der Arachidonsäure stellt das Prostaglandin PGH₂ die Schlüsselsubstanz im weiteren Stoffwechselweg dar. Durch enzymatisch, katalysierte Umlagerungen der funktionellen Carbonyl- (R₂-C=O) und Hydroxylgruppen (R-COH), sowie Konformationsänderungen der karbozyklischen Ringstruktur, entsteht die heterogene Gruppe der Leukotriene, Prostaglandine und Thromboxane. Aufgrund ihrer chemischen Struktur lassen sich die drei Substanzklassen in zyklische (Prostaglandine, Thromboxane) und nichtzyklische Eikosanoide (Leukotriene) einteilen.

Es sind hormonartig wirkende Verbindungen (Mediatoren), die eine ganze Reihe von zum Teil antagonistisch wirkenden Reaktionen in den Geweben stimulieren bzw. modulieren. So werden Entzündungsreaktionen, Leukozytenmigration, bronchodilatatorische, bronchokonstriktorische, vasodilatatorische, vasokonstriktorische Effekte getriggert und die Plättchenaggregation der Thrombozyten induziert oder supprimiert. Einen Überblick über die vielfältigen Wirkungen der Eikosanoide gibt nachstehende Tabelle 5.

Eikosanoide	wichtigste Wirkungen
Prostaglandin E ₂	Bronchodilatation, Vasodilatation, Hemmung der Magensäuresekretion, Steigerung der Magenschleimsekretion, Entzündungsreaktion: Schmerz, Fieber, Rötung, Niere: Erhöhung der GFR, Natrium und Wasserausscheidung
Prostaglandin D ₂	Bronchokonstriktion, Schlafinduktion
Prostaglandin F _{2α}	Bronchokonstriktion, Vasokonstriktion, Kontraktion der glatten Muskulatur
Prostaglandin I ₂ (Prostazyklin)	Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, antiaggregatorisch auf Thrombozyten, Zunahme der Gefäßpermeabilität, Endothelprotektion (s.u.)
Thromboxan A ₂	Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion, Förderung der Thrombozytenaggregation
Leukotriene: A ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄ früher als „slow reacting substance“ bezeichnet (SRS)	Bronchokonstriktion, allergische Reaktionen (Asthma bronchiale), Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Anaphylaxie
Leukotrien B ₄	Erhöhung der Chemotaxis und Aktivität der Leukozyten (Leukozytenimmigration in entzündetes Gewebe)

Tabelle 5. Wichtigste Wirkungen der Eikosanoide. Als gemeinsame Derivate der Arachidonsäure entfalten sie zum Teil gegensätzliche Wirkungen in den Geweben. Die Indexzahl gibt die Anzahl der Doppelbindungen im Molekül wieder. Aus: Löffler / Petrides, Biochemie und Pathobiochemie, Springer 1998.

1.3.5.3 Der Prostazyklinrezeptor (IP-Rezeptor)

Für die Gruppe der Prostaglandine als extrazelluläre Signalmoleküle konnte die Signaltransduktionskaskade aufgeklärt werden. Es handelt sich um zellmembranassoziierte Hormonrezeptoren aus der Superfamilie der heterotrimeren G-Proteine [Coleman et al. 1994]. Dieser Rezeptortyp stellt ein Makromolekül dar (60 bis 80 kD), welches aus den drei Untereinheiten (α -, β -, und γ -Untereinheit), bestehenden GTP (Guanosintriphosphat), bindenden G-Protein (Guaninnucleotid bindendes Protein) und einem transmembranären Abschnitt besteht. Der transmembranäre Rezeptorabschnitt setzt sich aus insgesamt sieben, die Zellmembran durchziehenden, hydrophoben Proteinschleifen (Transmembrandomänen) zusammen, zwischen denen sich je drei extra- und drei intrazelluläre Proteinschleifen ausbilden.

Die extrazellulären Schleifen definieren den aus spezifischen Aminosäuren bestehenden Hormonrezeptor mit dem darin befindlichen aktiven Zentrum [Narumiya 1996]. Im aktiven Zentrum kommt es dann zur Wechselwirkung zwischen Hormon (Ligand oder first messenger) und Rezeptor. Für die Ligand-Rezeptor -Interaktion sind wahrscheinlich die auf extrazellulärer Seite hervorgehobenen Proteinschleifen zwischen den einzelnen Transmembrandomänen verantwortlich, siehe Abb. 4. Auf intrazellulärer Seite befindet sich der Molekülabschnitt, der mit dem G-Protein in Wechselwirkung tritt (intrazellulärer Teil der Signalkaskade).

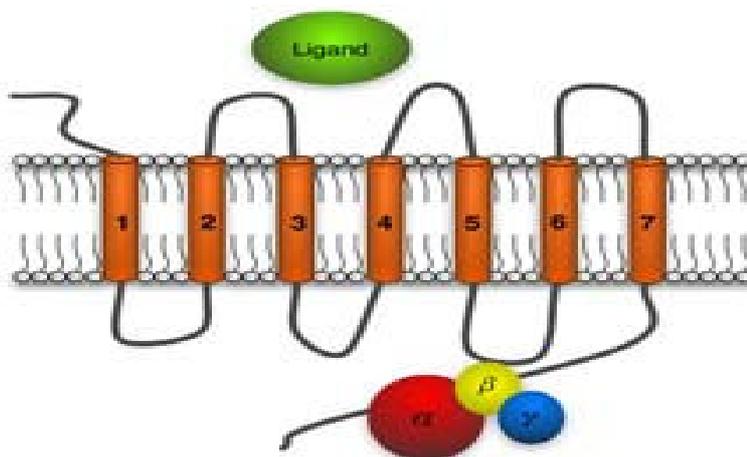


Abbildung 4. Modellvorstellung des Prostaglandinrezeptors (IP-Rezeptor). Die durchnummerierten transmembranösen Rezeptorabschnitte stellen die sieben Transmembrandomänen dar. Intrazellulär das G-Protein (Untereinheiten: rot, gelb, blau). Auf extrazellulärer Seite befindet sich der first messenger (Ligand, grün, z.B. Iloprost), der mit dem aktiven Zentrum reagiert. Die Region, die das aktive Zentrum bildet, setzt sich aus den Verbindungsschleifen zwischen den Transmembrandomänen zusammen. Mit freundlicher Genehmigung der Berkeley Phylogenomics Group.

Nach Interaktion des Liganden mit der Rezeptordomäne kommt es zu einer Konformitätsänderung, mit Veränderung der räumlichen Molekülausrichtung und Änderung energetischer Zustände [Gilman 1987]. Infolgedessen resultiert die Freisetzung von gebundenen GDP (Guanosindiphosphat), Wiederanlagerung von energetisch höherwertigen GTP (Guanosintriphosphat) und Abdissoziation der $\beta\gamma$ -Untereinheiten von der α -Untereinheit des G-Proteins.

Der Komplex aus GTP und der α -Untereinheit stellt nun die aktivierte Komponente der Signaltransduktionskaskade dar und induziert durch Bindung an der intrazellulär, membranständig lokalisierten sog. Adenylatzyklase einen cAMP-Anstieg. Die Adenylatzyklase stellt eine katalytische Untereinheit der G-Protein regulierten Signaltransduktionskaskade dar, die aus Adenosintriphosphat (ATP), durch Abspaltung von Pyrophosphat (PP_i), zyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bildet [Löffler 1998] (Abb. 5). Das cAMP bewirkt als intrazellulärer Botenstoff für den Liganden die Informationsweiterleitung und induziert für den jeweiligen Rezeptortyp hochspezifische Reaktionen mit der resultierenden biologischen Antwort, (s. Abb. 5). Da cAMP als intrazellulärer Informationsvermittler eine fundamentale Rolle bei der Signaltransduktion spielt, wurde es nach seinem Erstbeschreiber Sutherland, in Analogie zum Liganden (first messenger), auch als second messenger bezeichnet [Raju 1999]. Für endogenes Prostazyklin und seinem synthetisiertem Analogon Iloprost, konnte durch Bindung an spezifische IP-Rezeptoren, über einen identischen Mechanismus, die Stimulation der Adenylatzyklase mit nachfolgendem Anstieg der cAMP-Spiegel nachgewiesen werden [Gormann et al. 1977; Moncada et al. 1976; Fisher et al. 1987; Stürzebecher et al. 1987].

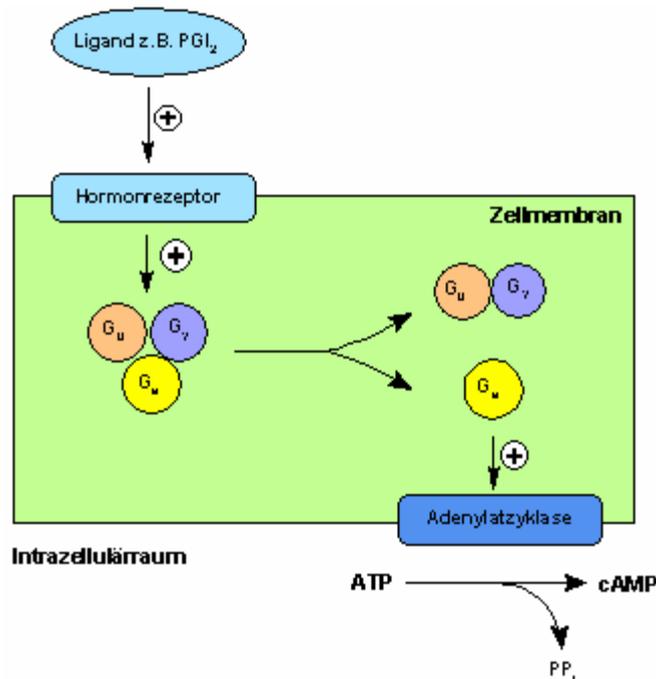


Abbildung 5. Schematische Darstellung der G-Protein regulierten Signaltransduktionskaskade und des Adenylatzyklasesystems. Durch die G_α-Untereinheit des G-Proteins wird die Adenylatzyklase in die aktivierte Form überführt und bildet aus zytosolischem ATP cAMP. Die Aktivitätsregulation der Adenylatzyklase erfolgt über aktivierende und inhibierende G-Proteine (nicht dargestellt). Der Hormonrezeptor (z.B. IP-Rezeptor) und die Adenylatzyklase sind in der Plasmamembran lokalisiert. Nicht dargestellt sind die 7 Transmembrandomänen des Hormonrezeptors.

Die Gruppierung der unterschiedlichen G-Protein-abhängigen Rezeptoren erfolgt nach der DNA-Sequenzierung der α -Untereinheit des jeweiligen G-Proteins. Mittlerweile sind mehr als 16 verschiedene Subtypen klassifiziert worden [Simon et al. 1991; Wilkie et al. 1992]. Als zellmembrangebundener Rezeptor für das PGI₂ in menschlichen Geweben konnte der sog. humane IP-Rezeptor identifiziert und kloniert werden [Boie et al. 1994; Katsuyama et al. 1994], siehe auch Tab. 6. Die Verteilung der IP-Rezeptoren in den Geweben ergab, durch gelelektrophoretische Analysen am Tiermodell und menschlichen Geweben, ein gehäuftes Auftreten der IP-Rezeptoren im Thymus, Lunge, Herzmuskel, Niere, Koronarien, Pulmonalarterien, Nierenarterien, Milz und Uterus [Narumiya 1995; Halushka et al. 1989; Senior et al. 1992].

Prostaglandin	Rezeptortyp	G-Protein	Second Messenger
Prostaglandin F _{2α}	FP	G _q	Inositoltrisphosphat ↑
Thromboxan A ₂	TP	G _q , G _i	Inositoltrisphosphat ↑, cAMP ↓
Prostaglandin E ₂	EP1	unbekannt	Ca ²⁺ ↑
	EP2	G _s	cAMP ↑
	EP3	G _i	cAMP ↓
Prostaglandin D ₂	DP	G _s	cAMP ↑
Prostaglandin I ₂ (PGI ₂)	IP	G _s , G _q	Inositoltrisphosphat ↑, cAMP ↑

Tabelle 6. Prostaglandine, Rezeptoren mit den gekoppelten G-Proteinen und der second messenger als intrazelluläres Signal. Für das Prostaglandin E₂ sind drei Subtypen an Rezeptoren kloniert. Für den EP1 Rezeptor ist das zugehörige G-Protein bislang unbekannt. Thromboxan A₂ ist aufgeführt, weil es wie die Prostaglandine ein zyklisches Derivat des PGH₂ darstellt.

1.3.5.4 Iloprost als chemisch stabiles Derivat des Prostazyklin

1978 ist es Mitarbeitern der Firma Schering zum ersten Mal gelungen, mit der Verbindung Iloprost ein chemisch stabiles Analogon des Prostazyklin zu synthetisieren. Analogon bedeutet in diesem Falle eine hohe Rezeptoraffinität von Iloprost zum IP-Rezeptor. Dies wird insbesondere dadurch erreicht, dass die Strukturformel einer synthetischen Verbindung möglichst hohe bis sehr hohe Ähnlichkeit zu ihrem natürlich vorkommenden Molekül aufweist. Physikochemische Stabilität erlangt Iloprost aufgrund einer Methylgruppe (R-CH₃) an Position C₁₆, einer Dreifachbindung zwischen den Kohlenstoffatomen: C₁₈-C₁₉ und der Methengruppe im Bicyklooctanring, anstelle des Enolsauerstoffes. Die Summenformel von Iloprost ist C₂₂H₃₂O₄; das relative Molekulargewicht beträgt 360,48. Nachstehende Abbildung 6 verdeutlicht die Unterschiede beider Verbindungen.

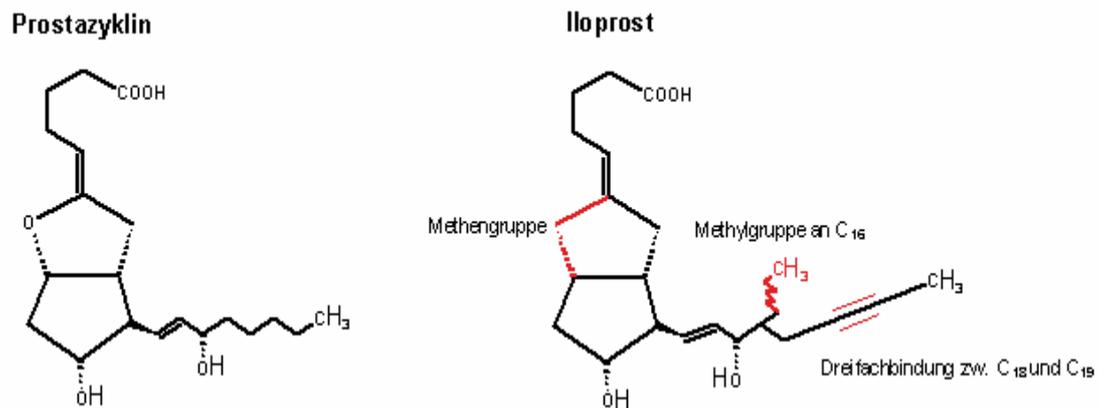


Abbildung 6. Vergleich zwischen Prostazyklin und Iloprost. Die rot hervorgehobenen Bereiche beim Iloprost stellen die Unterschiede zum nativen Prostazyklin dar.

Da der IP-Rezeptor sehr selektiv ist, müssen sich Prostazyklinanaloga eng an das native Prostazyklin anlehnen (Hohe Affinität). Strukturelle Modifikationen an den Seitenketten, Ringvergrößerungen, Einführung eines aromatischen Rings, Hydrierungen, Verlagerung der Doppelbindung, Austauschreaktionen am Enolsauerstoff, sowie Einführung elektronenziehender Gruppen, führen zu weiteren Derivaten mit unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften, Molekülstabilität und biologischer Aktivität im Vergleich zum Prostazyklin. Abbildung 7 veranschaulicht die verschiedenen Möglichkeiten am Strukturmodell des Prostazyklins.

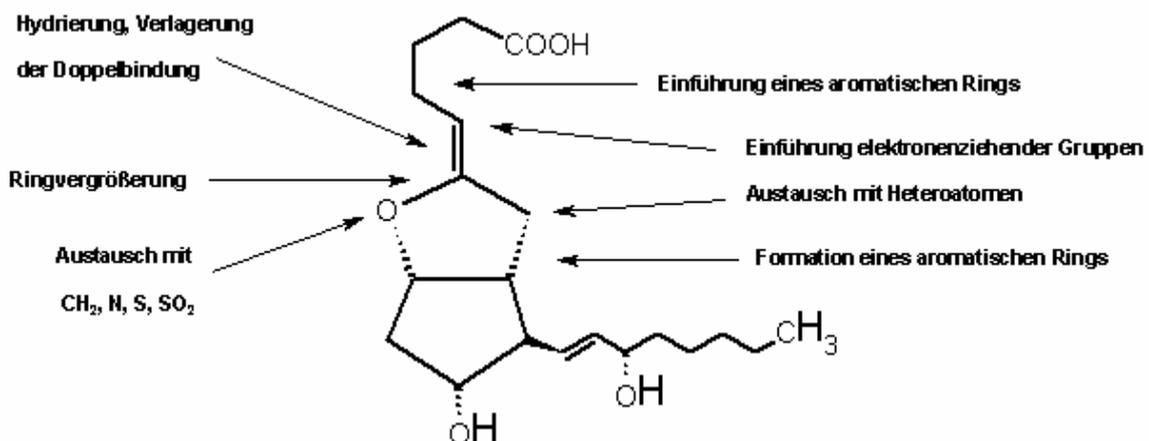


Abbildung 7. Methoden zur Synthese weiterer Prostazyklinanaloga und Stabilisierung der hydrolyseempfindlichen Enoletherverbindung. Die Pfeile weisen auf den Molekülabschnitt an dem der Reaktionsmechanismus angreift. Modifiziert nach Skuballa et al. 1978.

Ersetzt man den Enol-Sauerstoff im Bicyklooctanring durch eine Methylengruppe (R-CH₂), so erhält man das Carbazyklin. Es besitzt eine Halbwertszeit (HWZ) von 20 - 30 Minuten und ist dadurch erheblich stabiler als das native Prostazyklin (HWZ ~ 2-3 Min) unter Beibehaltung hoher sterischer Ähnlichkeit zum PGI₂. Allerdings zeigt Carbazyklin eine deutlich verminderte biologische Aktivität (3-10%) zum natürlichen Prostazyklin unter Beibehaltung des gleichen biologischen Wirkprofils [Skuballa et al. 1987].

Zwei stabile Prostazyklinanaloga die von Skuballa und Mitarbeitern synthetisiert wurden, sind Gegenstand intensiver klinischer Erforschung. Es handelt sich um Iloprost und Cicaprost [Skuballa et al. 1986; Stürzebecher et al. 1986; Skuballa et al. 1987]. Neben der klinischen und experimentellen Untersuchung möglicher Wirkungen von Iloprost auf Osteonekrosen und Knochenmarködemen (s.u.) bieten die stabilen Prostazyklinderivate aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit (*per oral*, Infusionslösung, aerolisierte Formen) ein breites Untersuchungs- und Anwendungsspektrum. Iloprost zeigt gute Ergebnisse in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie (PHT), und findet Anwendung bei der Therapie der peripher arteriellen Verschlusskrankheit [Loosemore et al. 1994; Beischer et al. 1998; Olschewski et al. 1996]. Erste klinische Daten liefern Hinweise für die Anwendung von Iloprost im intensivmedizinischen Bereich bei der Behandlung septischer Krankheitsbilder. Zielvariable dabei ist die Verbesserung der Mikrozirkulation in der Endstrombahn beim septischen Multiorganversagen (MOV) [Bihari et al. 1988]. In der onkologischen Forschung mehren sich Hinweise dafür, das Cicaprost nicht nur die Bildung lymphogener und hämatogener Metastasen unterdrückt, sondern auch eine wachstumshemmende Wirkung auf bereits etablierte Mikrometastasen nach Resektion des Primarius besitzt [Schneider et al. 1994; Schirner 1994]. Vermittelt werden alle Wirkungen wahrscheinlich über den IP-Rezeptor. Nachstehende Abb. 8 zeigt die strukturellen Ähnlichkeiten im Molekülaufbau.

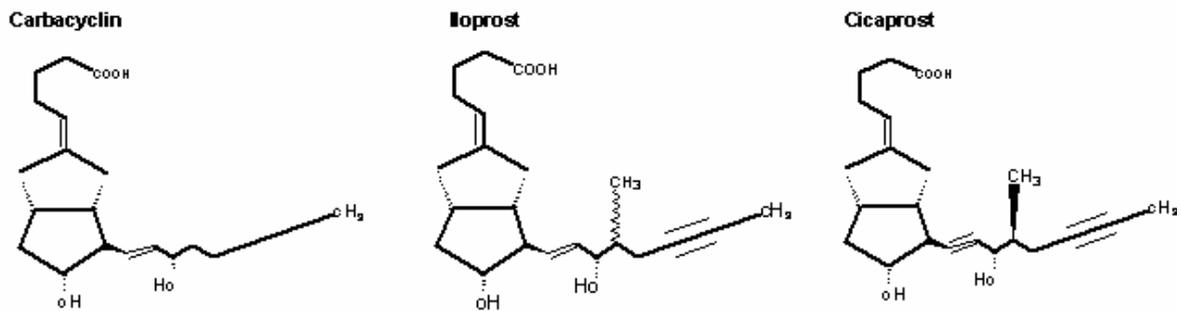


Abbildung 8. Die stabilen Prostazyklinanaloge: Carbacyclin, Iloprost, Cicaprost.

Die chemische Stabilität von Iloprost erklärt auch seine längere Halbwertszeit gegenüber dem des nativen Prostazyklin, bei ähnlichem pharmakologischem Wirkprofil, trotz Strukturunterschiede im Molekülaufbau. Dies erlaubt die therapeutische Anwendung von Iloprost zur intravenösen Infusion. Iloprost ist derzeit als Infusionslösung (Ilomedin[®] Fa. Bayer-Vital) und als aerolierte Form (Ventavis[®] Fa. Bayer-Vital) zur Inhalationstherapie in Deutschland zugelassen. Zugelassene Indikationen sind die fortgeschrittene Thrombangiitis obliterans (Buerger-Syndrom) mit ausgeprägten Durchblutungsstörungen bei denen herkömmliche Verfahren der Revaskularisierung nicht mehr angezeigt sind und der schweren Form der primär pulmonalen Hypertonie.

1.3.5.5 Wirkungen von Iloprost (Pharmakodynamik und –kinetik)

Die Wirkungen der endogenen Prostaglandine sind sehr vielschichtig und teilweise sogar gegensätzlich. Eine genaue Darstellung der verschiedenen Wirkungen würde den Umfang der vorliegenden Arbeit überschreiten. Tabelle 5 gibt jedoch eine Übersicht. Es werden daher nur die relevanten Effekte des PGI₂ bzw. seinem stabilen Analogon Iloprost besprochen. Bedeutsam für die klinische Anwendung von Iloprost ist die Fähigkeit zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, Zytoprotektion, antithrombotische Eigenschaften, Aktivierung fibrinolytischer Prozesse und Senkung des Gefäßwiderstandes durch Vasodilatation.

Wie bereits ausgeführt (s.o.) beträgt die HWZ des Iloprost 20 – 30 min, und damit ein 10-faches der des PGI₂ (HWZ ~ 2-3 min). Dennoch ist bei der systemischen Anwendung von Iloprost eine kontinuierliche Dauerinfusion notwendig, um einen stationären Zustand (steady state) der Plasmaspiegel aufrecht zu erhalten. Als Kardinaleffekt führt Iloprost durch Bindung an den IP-Rezeptor zu einem Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration. Dabei korrelieren die cAMP-Spiegel mit den Iloprost-Plasmaspiegeln [Stürzebecher et al. 1987]. Stürzebecher konnte an Thrombozyten einen von der Iloprostkonzentration abhängigen Anstieg der cAMP-Spiegel nachweisen, mit einer höheren intrinsischen Aktivität, als die des PGI₂. Krause und Mitarbeiter erzielten ähnliche Ergebnisse nach intravenöser und oraler Iloprost-Applikation an gesunden männlichen Probanden. Die gemessenen cAMP-Spiegel in den Thrombozyten waren nach i.v. Applikation um das 2,5-fache erhöht [Krause et al. 1986].

Iloprost besitzt ausgeprägte, thrombozytenaktivierungshemmende, sowie thrombozytenaggregations- und -adhäsionshemmende Eigenschaften („Plättchenhemmer“). Dabei wird die plättcheninhibierende Wirkung, in Analogie zum PGI₂, über einen identischen Mechanismus (Signaltransduktion) hervorgerufen [Fisher et al. 1987; Stürzebecher et al. 1987]. Aufgrund der Plättchenhemmung kann Iloprost daher auch als Gegenspieler des Thromboxan A₂ aufgefasst werden [Dormandy 1989]. Die Wirkung wird durch Bindung an den IP-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche vermittelt. Eine Signaltransduktion über das Adenylatzyklase-System führt zu einem intrazellulären Anstieg der cAMP-Spiegel, was in einer Inhibition der Thrombozytenfunktion resultiert [Gormann et al. 1977; Grant et al. 1992]. Für die plättchenhemmende Potenz von Iloprost gegenüber dem PGI₂ konnte eine 10-fach erhöhte Aktivität gezeigt werden [Stürzebecher et al. 1987; Fisher et al. 1987].

Endothelprotektive Eigenschaften (Zytoprotektion) erlangt Iloprost durch Hemmung der Leukozytenadhäsion an den Endothelien der Gefäßwände [Belch et al. 1987; Stürzebecher et al. 1987; Simpson et al. 1987]. Die Leukozytenadhäsion wird außer von Zytokinen, durch aktivierte Thrombozyten zusätzlich getriggert.

Belch postuliert in seiner Arbeit, dass der „Anti-Leukozyten-Effekt“ des Iloprosts ein zusätzlich hilfreicher Faktor bei der therapeutischen Anwendung sein kann. Es gibt Hinweise für eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität durch Iloprost, ausgelöst über die Stimulation des Gewebsplasminogenaktivators (t-PA) [Gröchenig 1999, Korbut et al. 1983]. Die Inhibition der Thrombozytenaggregation und Behinderung der Thrombozyten-abhängigen Aktivierung der Gerinnungskaskade, sowie Disaggregation frischer Thrombozytencluster und Steigerung der fibrinolytischen Aktivität, sind die vier wesentlichen antithrombotischen Merkmale, die Iloprost möglicherweise als Medikament im Einsatz bei Patienten mit erhöhter Thrombogenität qualifizieren [Witt et al. 1987].

Moncada konnte zeigen, dass endogen synthetisiertes Prostazyklin vorwiegend in den Gefäßwänden bedarfsgerecht synthetisiert wird [Moncada et al. 1981; Moncada 1983]. Daher wird angenommen, dass eine gefäßregulatorische Wirkung im Vordergrund steht. Für Prostazyklin wurde in einer Reihe von experimentellen Arbeiten eine deutliche, vasodilatatorische Funktion im arteriellen Stromgebiet nachgewiesen [Hadhazy et al. 1984; Toda 1980; Kelton et al. 1980]. Iloprost als chemisch stabiles Prostazyklinanalogon des PGI_2 stellt einen sehr wirkungsvollen Vasodilatator dar [Haye-Legrand et al. 1987; Belch et al. 1984; Schröder et al. 1987]. Grundlage der Vasodilatation ist die relaxierende Wirkung auf glattmuskuläre Fasern der arteriellen Gefäßwände. Durch Bindung von Iloprost an den IP-Rezeptor der glatten Gefäßmuskelzelle, kommt es über die Aktivierung des Adenylatzyklase-Systems (s.o.) zu einem Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration. Dies führt zu einem verstärkten Kalziumeinstrom in das sarkoplasmatische Retikulum (intrazellulärer Kalziumspeicher der Muskelzelle) über membranständige Kalziumpumpen, sowie zur Sensitivitätsminderung der Myokinasen für Kalziumionen und zu einer vermehrten Hyperpolarisation der glattmuskulären Zellmembran, durch Steigerung der Kaliumleitfähigkeit nach extrazellulär [Rüegg et al. 1991; Pfitzer et al. 1985; Pfitzer 2001].

Alle drei Ereignisse zusammen resultieren in einer Vasodilatation mit Abnahme des Gefäßwiderstandes. Hierdurch kommt es im nachgeschalteten Stromgebiet zu einer Zunahme des Blutflusses und Erhöhung der Mikrozirkulation [Moncada et al. 1979]. Müller und Mitarbeiter konnten mit Iloprost einen Rückgang des durch Histamin und Serotonin induzierten, mikrovaskulären Ödems zeigen [Müller et al. 1987].

Zusammenfassend lassen sich die Wirkungen von Iloprost beschreiben als: 1. thrombozytenfunktionshemmend, 2. endothelprotektiv, 3. antithrombotisch 4. vasodilatativ und 5. antiödematös. Dies sind wichtige Voraussetzungen zur Verbesserung der Makro- und Mikrozirkulation bei einer Störung im Gefäßstromgebiet (inflow und outflow), sowie der nutritiven und regenerativen Versorgung nachgeschalteter Gewebe.

1.3.5.6 Biodegradation von Iloprost

Der Abbau (Biotransformation) von Iloprost im Körper erfolgt durch vollständige β -Oxidation (Phase I) mit anschließender Elimination. Dabei wird der Stoffwechselmetabolit (Tetranoriloprost), zur Steigerung der Wasserlöslichkeit, mit Glucoronat (Glucoronidierung) oder Schwefelsäure (Sulfatierung) konjugiert (Phase II). Die Elimination erfolgt zu etwa 70 % renal und zu 30 % biliär [Krause et al. 1986, 1987]. Abb. 9 veranschaulicht den Abbau von Iloprost zu Tetranoriloprost.

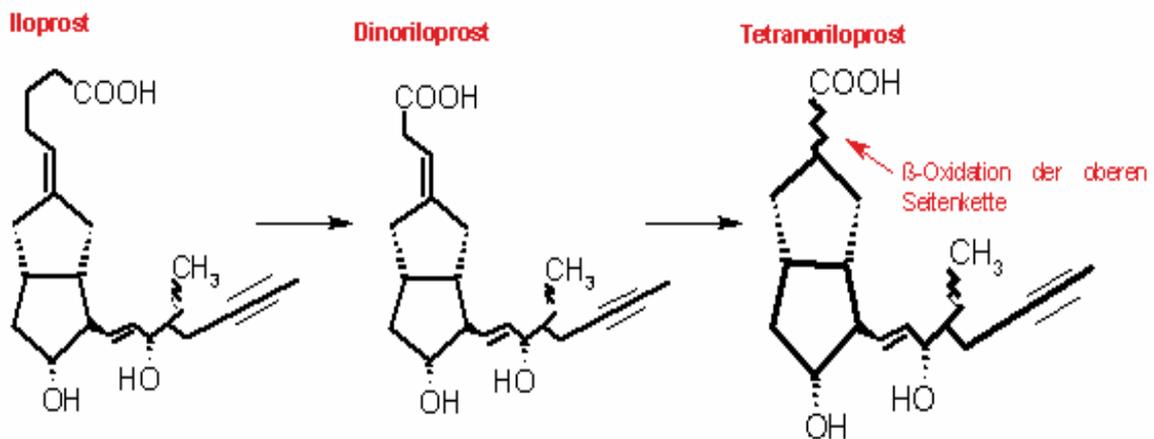


Abbildung 9. Biodegradation von Iloprost. Durch β -Oxidation an der oberen Carboxyl-Seitenkette entsteht Tetranoriloprost. Durch Verbindung mit Glucuronat entstehen wasserlösliche Metabolite (nicht dargestellt), die vorwiegend renal ausgeschieden werden. Beachte die obere Seitenkette.

1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Prostazyklin (PGI_2) bzw. sein stabiles Analogon Iloprost (intravenöse Form als Ilomedin[®], Fa. Bayer-Vital) ist in Deutschland derzeit zugelassen bei der i.v. Therapie der Thrombangiitis obliterans und der schweren Form der primären pulmonalen Hypertonie (inhalative Form als Ventavis[®], Fa. Bayer-Vital). In klinischen Studien bei Patienten mit einer kritisch peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK, Fontaine Stadien III, IV) wird Ilomedin[®] bereits mit Erfolg, im Rahmen von Heilversuchen, eingesetzt. In der Literatur finden sich darüber hinaus erste klinische Untersuchungen, die über Therapieerfolge einer intravenösen Gabe von Iloprost bei Patienten mit Osteonekrosen in den Frühstadien (ARCO I, II) und beim Knochenmarködem berichten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der klinischen und radiologischen Untersuchung bei mehr als 50 Patienten mit Osteonekrosen und Knochenmarködemen nach Gabe von Iloprost.

Schwerpunkt hierbei war, neben dem fünf Tage dauernden stationären Aufenthalt zur intravenösen Iloprost Applikation, der sechs Monate dauernde Nachuntersuchungszeitraum zur Beurteilung und Verlaufskontrolle möglicher kurz- und langfristiger Effekte von Iloprost. Im Speziellen wurden neben der klinischen Untersuchung in regelmäßigen Abständen Daten anhand von Fragebögen erhoben, um Änderungen des Schmerzniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie funktionelle Ergebnisse zu erfassen.

Zusätzlich wurden drei bzw. sechs Monate *post infusionem* ein MRT der betroffenen Körperregion angefertigt. Hierdurch wurden die möglichen radiologischen Effekte, ausgelöst durch Iloprost im Sinne einer Verlaufskontrolle, durch Vergleich mit den Befunden vor und nach Therapie dokumentiert.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Von Juli 2002 bis Mai 2006 wurden in der orthopädischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität insgesamt 71 Patienten in die Iloprost Studie aufgenommen. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Von diesen 71 Patienten wurden 61 Patienten (n = 61) stationär mit dem Prostazyklin Analogon Iloprost behandelt. Der anschließende Nachuntersuchungszeitraum betrug sechs Monate. Der individuelle Nachuntersuchungszeitraum pro Patient wurde als Zeitspanne zwischen der stationären, fünftägigen Iloprost Infusion und den klinisch radiologischen Verlaufskontrollen nach sechs Wochen, drei Monaten und sechs Monaten *post infusionem* definiert. Zehn der 71 Patienten erhielten aufgrund von Kontraindikationen kein Iloprost und gingen somit nicht in die Auswertung ein. Zwei der Studienteilnehmer waren noch minderjährig und wurden nach ausführlicher Aufklärung der Eltern in die Studie aufgenommen. Dabei wurden die beiden minderjährigen Teilnehmer bei der Abbildung der durchschnittlichen Altersverteilung des Studienkollektivs nicht berücksichtigt

Von den 61 behandelten Patienten wurden vier Patienten, innerhalb des Nachuntersuchungszeitraums, einem endoprothetischen Gelenkersatz zugeführt, so dass sie nicht dem gesamten Nachuntersuchungszeitraum zur Verfügung standen. Das Patientengut teilte sich in 30 Frauen und 31 Männer auf (49 % Frauen, 51 % Männer). Das durchschnittliche Patientenalter betrug 47,05 Jahre (Median: 46 Jahre, Minimum: 18 Jahre, Maximum: 76 Jahre). Das durchschnittliche Körpergewicht betrug zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 73,52 kg (Median: 73,0 kg, Minimum: 34,3 kg, Maximum: 110 kg). Die durchschnittliche Körpergröße betrug 171,95 cm (Median: 172,0 cm, Minimum: 153,0 cm, Maximum: 193,0 cm).

Insgesamt wurden bei den 61 behandelten Patienten drei Schultergelenke (zwei rechts, eins links), 42 Hüftgelenke (22 rechts, 20 links), 25 Kniegelenke (13 rechts, 12 links), 23 Sprunggelenke (12 rechts, 11 links), zwei Fersenbeine (eins rechts, eins links), sowie drei Fußwurzelmittelfußknochengelenke (zwei rechts, eins links) untersucht. Wir beobachteten bei 39 Patienten eine einfache Gelenkbeteiligung, bei 15 Patienten eine doppelte Gelenkbeteiligung, bei zwei Patienten eine dreifache Gelenkbeteiligung und bei vier Patienten eine vierfache Gelenkbeteiligung. Bei einem Patienten mit Zustand nach Chemotherapie, aufgrund einer akuten lymphoblastischen Leukämie vom T-Zell Typ, fanden sich Osteonekrosen und Knochenmarködeme an insgesamt sieben Gelenken.

2.1.1 Ein-, / Ausschluss- und Abbruchkriterien

Im Rahmen des Prüfplanes wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, welche einer individuellen Aufnahme in die Studie vorab zugrundegelegt wurden. Abbruchkriterien wurden formuliert, um die Patientensicherheit zu erhöhen, sowie eine Progredienz des zugrundeliegenden Krankheitsbildes rechtzeitig zu erkennen und eine entsprechende herkömmliche Therapieform einzuleiten (core decompression, hyperbare Oxygenierung, Spongiosaersatzplastiken, Umstellungs-osteotomien, endoprothetischer Gelenkersatz etc.). Zwei Patienten aus unserem Patientengut waren zum Zeitpunkt der Iloprost Infusionstherapie noch minderjährig (11 und 13 Jahre). Nach ausführlicher Aufklärung über das Krankheitsbild und Behandlungsmöglichkeiten, sowie vorausgegangener Diagnosesicherung durch MRT, haben sich die erziehungsberechtigten Eltern, sowie die Betroffenen für einen Heilversuch mit intravenöser Gabe von Iloprost entschieden. Im Rahmen einer pädiatrischen und kinderkardiologischen Voruntersuchung ergaben sich keine Kontraindikationen für diese Behandlung. An den fünf Behandlungstagen wurde das Medikament gewichtsabhängig, in systemisch gesteigerter Dosierung intravenös appliziert. Es wurden keine initialen Fragebögen vorgelegt, auch nicht in den Nachkontrollen. Lediglich zu den klinisch-radiologischen Verlaufskontrollen wurden die Eltern mit den Patienten einbestellt. Die dort erhobenen Daten gingen in die Gesamtauswertung mit ein.

2.1.1.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit aseptischer Osteonekrose in den Stadien ARCO II – IV oder Knochenmarködem (ARCO I), bei vorliegenden Osteonekroserisikofaktoren mit oder ohne Schmerzen
- Volljährigkeit (ausgenommen 2 Patienten zur klinisch-radiologischen Verlaufsbeobachtung)
- Keine Bedenken aus medizinischer Sicht nach internistischer Abklärung inklusive EKG-Diagnostik

2.1.1.2 Ausschlusskriterien

- Aktive oder chronische Tumorerkrankungen
- akute / chronische Infektionen
- Asthma bronchiale
- Allergien und Unverträglichkeiten gegenüber Medikamenten
- Blutgerinnungsstörungen, nach denen eine Therapie mit Iloprost kontraindiziert ist
- Minderjährigkeit (ausgenommen 2 Patienten zur klinisch-radiologischen Verlaufsbeobachtung)
- Schwangerschaft
- stillende Mütter
- gastrointestinale Ulzera
- intrakranielle Blutungen innerhalb der letzten fünf Jahre
- Zustand nach Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate
- akute oder chronische Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV
- symptomatische Herzrhythmusstörungen (Tachy- und Bradykardien)
- akutes oder chronisches Vorhofflimmern
- arterielle Hypertonie
- pulmonale Hypertonie

2.1.1.3 Abbruchkriterien

Schwere Nebenwirkungen mit vitaler Bedrohung oder Nebenwirkungen, die zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens beim Patienten führten (abdominelle Schmerzen, Sedation, Agitation, Fieber, Schüttelfrost, mehrmaliges Erbrechen, schwere Nausea, Apathie, Lungenödem, schwerer Schwindel).

Sollte die Therapie mit Iloprost binnen drei Monaten zu einer Progredienz der Symptomatik oder Zunahme des Nekrose- / Ödemareals führen, wurden die Patienten einem herkömmlichen Therapieregime zugeführt (s.o.).

2.1.2 Drop-out

Eine oder mehrere der o.g. Bedingungen führten zu einem Abbruch der Studie bei einem einzelnen Patienten. Dieser Patient wurde dann als drop-out gewertet. Die bereits erhobenen Daten bis zum drop-out Zeitpunkt gingen in die Auswertung mit ein.

Bei Rücknahme der Studieneinwilligung (informed consent) durch den Patienten oder Auftreten eines Ausschlusskriteriums im Verlauf, wurden diese Patienten ebenfalls als drop-out definiert.

2.1.3 Positives Votum der Ethik-Kommission

Da in der vorliegenden Studie eines bereits zugelassenen Arzneimittels, dieses für eine nicht zugelassene Indikation untersucht wurde, wurde ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Studie bei der Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durch die orthopädische Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf gestellt.

Beigefügt wurde dem Antrag ein Studienprotokoll mit Prüfplan, Patienteninformationen, Einverständniserklärung (informed consent) und ergänzende wissenschaftliche Literatur. Zum Studienbeginn lag der genehmigte Ethikantrag (Ethikvotum No. 2355) der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor. Als ethische Grundlage zur Studiendurchführung dienten die 52. Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (in der geltenden Fassung von 2000), sowie die Prinzipien von „Good Clinical Practice“ (GCP) der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Zusätzlich wurden das Medizinproduktegesetz (MPG) und die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln beachtet.

2.1.4 Indikation zur Studienteilnahme

Die Indikation zur Studienteilnahme ergab sich aus der Diagnose einer Osteonekrose und / oder eines Knochenmarködems. Die Stadieneinteilung nach der ARCO-Klassifikation wurde anhand einer Auswertung von MRT-Aufnahmen der jeweils betroffenen Skelettregion durchgeführt. Zusätzlich wurden Daten durch die klinische und anamnestische Untersuchung des Patienten, sowie durch eine Röntgenuntersuchung erhoben. In der Anamnese wurde insbesondere nach Risikofaktoren gefragt, die für die Entstehung einer Osteonekrose als gesichert gelten. Tabelle 7 gibt die Einteilung der Osteonekrose nach der ARCO-Klassifikation wieder. Die Teilnahme an der Studie hatte keine Auswirkung auf die medizinische Versorgung, inklusive der Anfertigung von Röntgenbildern (klinische Beobachtungsstudie).

ARCO-Klassifikation zur Stadieneinteilung der Osteonekrose und des Knochenmarködems					
ARCO Stadien	Stadium 0 (Initialstadium)	Stadium I (reversibles Frühstadium)	Stadium II (irreversibles Frühstadium)	Stadium III (Übergangstadium)	Stadium IV (Spätstadium)
Pathologie	kleine fokale ischämieinduzierte Nekrosen	größere Nekrose meist mit begleitendem Knochenmarködem	große demarkierte Nekrose	Frakturen vorwiegend subchondral lokalisiert durch Knochenresorptionsprozesse	Einbruch, Arthrose
Nativröntgen	Negativ	Negativ	Unspezifisch, Osteolysen, Sklerosesaum, Verdichtungen	Kopfabflachung, Subchondrale Frakturlinie (crescent-sign)	Einbruch der Nekrose mit Kollaps und sekundären Arthrosezeichen
MRT	Negativ	nur subchondrales Nekroseareal ohne reaktive Randzone, Knochenmarködem	Nekroseareal mit reaktiver Randzone (double-line-sign)	Subchondrale Frakturen (crescent-sign)	Einbruch der Nekrose mit Kopfdeformitäten und sekundären Degenerationen
CT	Negativ	Negativ	Asterixzeichen, sklerotischer Randsaum	Subchondrale Frakturen (crescent-sign)	Kollaps mit Entrundung des Femurkopfes
Szintigraphie	Negativ Nur theoretisch: „cold spot“ (fokal verminderte Traceranreicherung als Zeichen der Ischämie)	„hot spot“ (fokal erhöhte Traceranreicherung als Zeichen eines Reparaturversuches)	„hot spot“ oder „cold in hot spot“ (pathognomisch für eine irreversible Nekrose)	„hot in hot spot“	„hot spot“

Tabelle 7. ARCO-Stadieneinteilung mit Pathohistologie und Befunde der Bildgebenden Verfahren ohne Subklassifizierung modifiziert nach Hofmann et al. 2002.

2.2 Studiendesign

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Wirkung des bereits therapeutisch zugelassenen Medikaments Ilomedin® auf eine nicht zugelassene Indikation geprüft (Arzneimittelstudie). Beim Studientyp handelte es sich um eine offene, prospektive, nicht randomisierte Pilotstudie, ohne Verblindung mit historischer Vergleichsgruppe.

2.2.1 Zielparameter der Studie

Primäres Zielkriterium der Studie war die Erfassung von möglichen therapeutischen Effekten bei Patienten mit schmerzhafter, aseptischer Osteonekrose im Stadium ARCO II-IV, sowie beim Knochenmarködem (ARCO I) vor, während und nach der Therapie mit Iloprost.

Gezeigt werden sollte die klinische Relevanz und Wirksamkeit von Iloprost, in Bezug auf die Veränderung von Schmerzen bei Hüftkopfnekrosen (HKN) und Osteonekrosen / Knochenmarködemen anderer Gelenkregionen in den Stadien ARCO I-IV, sowie die Effizienz in Bezug auf Veränderungen des Lokalbefundes im MRT. Die Beurteilung der Veränderungen erfolgte durch vergleichende Auswertung der Kernspintomographien. Eine Regression des Nekroseareals bzw. ein Rückgang des Knochenmarködems wurde als Erfolg gewertet. Die Evaluierung der Schmerzen erfolgte anhand einer visuellen 10er Schmerzanalogskala (VAS), wobei eine Schmerzreduktion um 2 Einheiten (1 Einheit = 1 cm) als Erfolg gewertet wurde (0 = kein Schmerz, 10 = maximaler Schmerz).

Ein weiteres Ziel der Studie war die Erfassung der Wirksamkeit von Iloprost auf funktionelle Veränderungen der Patientenleistungsfähigkeit, sowie die klinische Verbesserung und das subjektive Gesundheitsempfinden. Hierzu wurden objektive (klinische Untersuchung) und subjektive Parameter (Fragebögen) erhoben und anhand der hierdurch gewonnenen Daten mit bereits etablierten Fragebögen zur Quantifizierung verwendet (Harris-Hip-Score, Knee-Society-Score, Short-Form-36). Ferner wurden noch Sicherheit, Verträglichkeit und Nebenwirkungen bei nicht zugelassener Indikation von Ilomedin® dokumentiert.

2.2.2 Patienteninformationsblatt

Nach Diagnosestellung wurde den betroffenen Patienten (bei Erfüllen der Studieneinschlusskriterien) die Studienteilnahme angeboten. Vorab erfolgte eine ausführliche Aufklärung über das zugrundeliegende Krankheitsbild (Definition, Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren), sowie bereits etablierte Therapiemöglichkeiten, unter Nennung der nichtoperativen und operativen Verfahren, insbesondere deren Alternativen und Erfolgsaussichten.

Erklärt wurde die Wirkweise von Iloprost als stabiles synthetisches Prostaglandinderivat und als Vertreter der natürlicherweise beim Menschen vorkommenden Prostaglandine. Wir informierten die Patienten auch über bisherige Erfahrungen von Iloprost-Infusionstherapien von anderen Arbeitsgruppen, sowie über die Ergebnisse von ersten Heilversuchen aus der orthopädischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Bisher bekannte und beobachtete Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen wurden ebenfalls besprochen. Der individuelle Zeitaufwand und die Studiendauer bei Studienteilnahme wurden erläutert.

Allen Studienteilnehmern wurde ein Patienteninformationsblatt ausgehändigt, in dem alle relevanten Punkte nochmals ausführlich ausgeführt wurden. Darin wurde u.a. nochmals expliziert auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hingewiesen. Selbstverständlich wurden Fragen zeitnah beantwortet.

2.2.3 Ablauf der Studie

2.2.3.1 Zeitplan

Nach ambulanter Vorstellung und nach Studieneinschluss eines Patienten erfolgte die Terminierung zur stationären Aufnahme in der orthopädischen Universitätsklinik. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von fünf Tagen stationär behandelt.

Auf Wunsch der Ethikkommission wurden die Probanden mindestens weitere 12 Stunden (bis zum sechsten Tag) stationär überwacht, um etwaige Nebenwirkungen durch die Iloprost-Infusion, z.B. mögliche Reboundphänomene rechtzeitig erkennen und behandeln zu können. Der stationäre Aufenthalt war Voraussetzung zur Infusionstherapie und Studienteilnahme.

Am Entlassungstag wurde den Probanden ein Termin zur ersten klinischen Verlaufskontrolle in der ambulanten Sprechstunde in sechs Wochen angeboten. In dieser ersten Kontrolle wurden die Patienten klinisch-körperlich untersucht und zu ihrem Schmerzempfinden befragt. Am Ende der Verlaufskontrolle wurde dann ein erneuter Termin in sechs Wochen (ergibt den Dreimonatsverlauf *post infusionem*) vereinbart, mit aktuellen MRT-Aufnahmen der betroffenen Region. Das MRT wurde ambulant durchgeführt, eine genaue Formulierung der Fragestellung (Knochenmarködem, Osteonekrose), sowie klinische Angaben wurden den Patienten bzw. dem behandelnden Arzt mitgegeben; ggf. wurde der entsprechende Radiologe kontaktiert.

In der Dreimonatskontrolle erfolgte wiederum eine vollständig klinisch-körperliche Untersuchung und Befragung der subjektiven Parameter, mittels Fragebögen und Scores. Das Schmerzniveau wurde durch die visuelle Schmerzanalogskaala ermittelt. Das MRT wurde von uns mit den Voraufnahmen verglichen und unter Berücksichtigung der schriftlichen Befunde ausgewertet (ggf. in Rücksprache mit einem erfahrenen Radiologen des Instituts für Röntgendiagnostik am UKD). Am Ende der „Follow-up-Phase“ (sechs Monate *post infusionem*) wurden die Probanden erneut klinisch-körperlich untersucht und die aktuellen MRT-Aufnahmen befundet (Abschlussuntersuchung). Tabelle 8 gibt den zeitlichen Studienablauf mit den jeweiligen Untersuchungen (klinische Untersuchung, Fragebögen und bildgebende Verfahren) wieder.

Zeitpunkte	Rö	MRT	Klinisch und körperliche Untersuchung	Fragebogen	VAS
Vor Therapie	+	+	+	+	+
1 d (i.v. Iloprost)	-	-	+	-	+
2 d (i.v. Iloprost)	-	-	-	-	+
3 d (i.v. Iloprost)	-	-	-	-	+
4 d (i.v. Iloprost)	-	-	-	-	+
5 d (i.v. Iloprost)	-	-	+	-	+
6 Wochen	-	-	+	+	+
3 Monate	+	+	+	+	+
6 Monate	+	+	+	+	+

Tabelle 8. Ablaufplan der Untersuchungszeitpunkte der Iloproststudie.

2.2.3.2 Stationärer Aufenthalt

Vorgesehen, gemäß Studienprotokoll war, eine fünftägige Iloprost-Infusion über sechs Stunden pro Tag mittels kontinuierlicher, intravenöser Applikation. Am Aufnahmetag erfolgte nochmals eine eingehende, körperliche Untersuchung mit laborchemischer Kontrolle der Parameter (Elektrolyte, Kreatinin, BB, CRP, Gerinnung, LDH, ALP). Ebenfalls wurden den Patienten die Fragebögen (HHS, KSS, SF-36) vorgelegt, sofern sie diese noch nicht ausgefüllt hatten (Daten *prä infusionem*). Es wurden die Schmerzen auf einer VAS erfragt und dokumentiert. Nach Legen einer intravenösen Infusionsnadel (Vasofix[®] Braunüle[®], Fa. B.Braun) und Fixierung mittels Pflaster und Verband, konnte mit der ersten kontinuierlichen Iloprost-Infusion, über einen Perfusor[®] (Fa. B.Braun) gesteuert, begonnen werden. Die individuelle Iloprost-Dosis wurde körperlsgewichtsadaptiert ermittelt.

Während der laufenden Infusion hielten die Patienten Bettruhe ein. Die Patienten wurden dazu angehalten, aufkommendes Unwohlsein, Schwindel, Kopfschmerzen, Brennen an der Einstichstelle, sowie jegliches Missempfinden dem Stationspersonal bzw. dem Studienarzt sofort zu melden. Gleichfalls wurden die Patienten während jeder Visite diesbezüglich befragt. Entsprechende Angaben durch die Patienten wurden im Studienprotokoll vermerkt.

Während der täglichen ärztlichen Visite erfolgte ebenfalls die Befragung nach dem aktuellen Schmerzniveau auf der visuellen Schmerzanalogskala. Die Befunde wurden gleichfalls im persönlichen Studienprotokoll dokumentiert. Am Entlassungstag wurden die Patienten nochmals klinisch-körperlich untersucht.

2.2.3.3 Nachuntersuchung (follow-up)

Zum follow-up nach sechs Wochen, drei und sechs Monaten, wurden die Probanden in die ambulante Sprechstunde einbestellt. Dort wurden sie klinisch untersucht und bekamen die entsprechenden Fragebögen vorgelegt (HHS, KSS, SF-36). Am Drei- und Sechsmonats-follow-up wurde ein aktuell angefertigtes MRT ausgewertet, und mit den Vorbefunden verglichen. Der aktuelle Befund, als auch die Befunddynamik, wurden dokumentiert. Die Patienten, die nicht zum follow-up erschienen, wurden postalisch angeschrieben und gebeten die Fragebögen, sowie das aktuelle Schmerzniveau, ausgefüllt mit frankierten / adressierten Rückumschlägen zurückzusenden.

2.2.4 Erfassung der Patientendaten (Datenerhebung)

Zur Erfassung möglicher therapeutischer Effekte von Iloprost bei Osteonekrosen und Knochenmarködemen gibt es noch keine verbindlichen Leitlinien. Um eventuelle Effekte durch Iloprost zu erfassen, wurden folgende Methoden der Datenerhebung angewendet:

- Erhebungsbögen (Fragebögen bzw. Scores: Harris-Hip-Score, Knee-Society-Score, Short-Form-36)
- Klinisch-körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt: Gelenkbewegungsumfang (Neutral-Null-Methode, range of motion: ROM)
- Bildgebende Verfahren der Radiologie:
 - Nativröntgen
 - MRT-Techniken: Spin-Echo-Sequenzen (T_1 - und T_2 -Wichtung), Fettunterdrückung (STIR = Short-Tau-Inversion-Recovery)
- Schmerzquantifizierung mittels der Visuellen Schmerzanalogskala

- Erfassung individueller Risikofaktoren, die die Entstehung von Knochenmarködemen und Osteonekrosen begünstigen

2.2.4.1 Fragebögen (Scores)

Um eine systematische, einheitliche und damit vergleichbare Datenerhebung zu gewährleisten, wurden in der vorliegenden Studie Fragebögen (Scores) als Messinstrumente verwendet. Da Osteonekrosen oftmals im Bereich gelenknaher Skelettareale auftreten, wurden in der Studie Fragebögen verwendet, die gezielt Schmerzen und Funktionseinschränkungen der betroffenen Gelenkregion erfassen. Im Einzelnen waren dies der Harris-Hip-Score (HHS), der Knee-Society-Score (KSS) und zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Short-Form-36 (SF-36). Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen aus der Literatur zu ermöglichen, haben wir etablierte und normierte deutsche Übersetzungen der Fragebögen verwendet (s.u.). Im Anhang ist jeweils eine Abbildung des HHS, KSS und SF-36 in der verwendeten Fassung wiedergegeben.

2.2.4.2 Der “Knee-Society-Score” (KSS)

Der Knee-Society-Score wurde von Insall und Mitarbeiter entwickelt, um eine stringentere und gleichzeitig vereinfachte Form bei der Evaluation von Knie therapeutischen Verfahren zu erhalten [Insall et al. 1989].

Der Knee Score setzt sich aus zwei Abschnitten zusammen. Ein Abschnitt besteht aus Fragen (Knie-Funktions-Fragen), um die funktionelle Fähigkeit des Kniegelenks im Alltag (z.B. Treppensteigen) zu beurteilen. Der zweite Abschnitt besteht aus einer klinischen Beurteilung der Kniestabilität durch Untersuchung. Es kann pro Abschnitt eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten (max. 200) erzielt werden, wobei eine hohe Punktzahl mit einem klinisch stabilen und funktionell gesunden Kniegelenk korreliert. Insgesamt sind aus beiden Abschnitten durch Summenbildung maximal 200 Punkte zu erreichen. In unserer Studie wurde den Patienten der Knee-Society-Score vor Therapie und drei Monate und sechs Monate nach Therapie dargeboten.

Im Jahr 1989 wurde der Knee-Society-Score von Ewald um ein radiologisches Bewertungssystem, speziell zur Beurteilung nach Knieendoprothesenimplantation, erweitert. Insbesondere sollten dadurch nicht nur die Vergleichbarkeit unter den verschiedenen Kliniken verbessert, sondern auch die verschiedenen Knie-Implantate untereinander, gegenüber gestellt werden. Einige der radiologischen Kriterien sind Sklerosesäume, Lockerungszeichen und Aufhellungsräume im Röntgenbild. Die radiologische Auswertung des Prothesensitzes erfolgt getrennt und fließt daher nicht in die Punktzahl mit ein. Da in der Ilprost-Studie keine Patienten mit Knieendoprothesen und Osteonekrosen / Knochenmarköden behandelt wurden, wurde der radiologische Teil des Knee-Society-Scores nicht verwendet.

2.2.4.3 Der “Harris-Hip-Score” (HHS)

Der Harris-Hip-Score ist ein Hüftindex, mit einem Schwerpunkt in der Erfassung von Hüftgelenksschmerzen, eingeschränkter Funktionalität, sowie Bewegungseinschränkungen. Nach Harris stellen Hüftschmerzen und funktionelle Einschränkungen im Hüftgelenk die beiden häufigsten Indikationen für hüftchirurgische Eingriffe bei Patienten mit Hüftgelenkserkrankungen dar. Der Harris-Hip-Score findet daher häufig Anwendung bei der Erfassung, Bewertung und Quantifizierung von Hüftpathologien, u.a. auch bei der Symptomatik der Hüftkopfnekrose [Harris et al. 1969].

Insgesamt kann ein Punktwert von 0 bis 100 Punkten innerhalb vier definierter Kriterien (Schmerz, Funktion, Bewegungsumfang und Fehlen von Deformitäten) erreicht werden, wobei ein steigender Punktwert mit einem gesünderen Hüftgelenk korreliert. Von den maximal 100 zu erreichenden Punkten, fallen 44 Punkte (44 %) auf das Kriterium „Schmerz“ und 47 Punkte (47 %) auf die Beurteilung der „Hüftgelenksfunktion“.

Maximal fünf Punkte (5 %) entfallen auf den „Bewegungsumfang“ und für das „Fehlen von Deformitäten“ können bis zu vier Punkte (4 %) erreicht werden. Diese Punkteverteilung macht bereits die hohe Gewichtung von Schmerzen und Funktionalität im Harris-Hip-Score deutlich. In der vorliegenden Studie wurde der HHS den Patienten vor der Infusionstherapie mit Iloprost, sowie drei und sechs Monate *post infusionem* vorgelegt.

2.2.4.4 Der Fragebogen zum „Gesundheitszustand und der Lebensqualität“ (SF-36)

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Probanden zu ermitteln, diente der Short-Form-36 Fragebogen (SF-36). Dieses multidimensionale Messinstrument hilft bei der Messung der Auswirkung und Bewertung von Behandlungsmaßnahmen auf die Lebensqualität und kann unter Studienbedingungen Hinweise zur Wirksamkeit pharmakologischer Therapieformen geben [Garrat et al. 2002]. Nach den Kriterien der WHO wird die individuelle Lebensqualität durch subjektive Wahrnehmung eines Individuums, hinsichtlich der Stellung im Leben, kulturellen Gegebenheiten und dem Wertesystem, in Bezug auf die eigene Zielsetzung, Anliegen und Erwartungen definiert. Maßgeblich wird die Lebensqualität dabei durch die körperliche Gesundheit (Unversehrtheit), die Psyche, den Grad der Unabhängigkeit, die sozialen Beziehungen und durch ökologische Umweltfaktoren beeinflusst [The WHOQOL-Group 1994].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist mit subjektiven Gesundheitsindikatoren gleichzusetzen. Nach Bullinger dient der Test als ein Bewertungskriterium für den Therapieerfolg [Bullinger et al. 1995 u. 1994]. Hervorgegangen ist der Fragebogen als gekürzte Version, eines in der Medical Outcomes Studie (MOS) entwickelten, umfassenden Messinstrumentes [Ware et al. 1992]. Der Fragebogen wurde bereits in 15 Sprachen übersetzt und psychometrisch getestet. Er hat sich mittlerweile als ein Standardinstrumentarium zur Erfassung der subjektiven Gesundheit bewährt.

Der SF-36-Fragebogen besteht aus insgesamt 36 Fragen (Items), die auf acht Subskalen und einer Einzelfrage verteilt sind (Tab. 9). Die acht Subskalen bilden alle wesentlichen Konzepte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Beantwortet wird jede Frage, indem der Patient bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzt, welche seinem persönlichen Empfinden nach am ehesten zutrifft. Insgesamt wurde den Studienteilnehmern der Test zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten vorgelegt: vor Infusion von Iloprost, nach drei und nach sechs Monaten *post infusionem*. Eine Abbildung des Fragebogens ist im Anhang wiedergegeben.

Skala	Konzepte zur Lebensqualität	Fragen pro Skala
1	Körperliche Funktionsfähigkeit „KÖFU“	10
2	Körperliche Rollenfunktion „KÖRU“	4
3	Körperliche Schmerzen „SCHM“	2
4	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung „AGES“	5
5	Vitalität „VITA“	4
6	Soziale Funktionsfähigkeit „SOFU“	2
7	Emotionale Rollenfunktion „EMRO“	3
8	Psychisches Wohlbefinden „PSYC“	5
	Veränderung der Gesundheit, (Einzelitem)	1
		$\Sigma = 36$

Tabelle 9. Skalen und Konzepte zur Messung der Lebensqualität mit Anzahl der Fragen / Items pro Skala und dem Einzelitem ohne Skalenzuordnung.

2.2.4.5 Klinisch-Körperliche Untersuchung

Entsprechend den Vorgaben durch die Ethikkommission war eine internistische Abklärung (klinisch-körperliche Untersuchung, EKG) zur Erfassung und Beurteilung eines kardiovaskulären Risikoprofils notwendig, da der Wirkstoff Iloprost einen sehr potenten Vasodilatator darstellt.

Diese Untersuchung wurde vor stationärer Aufnahme durch den Internisten, Hausarzt oder konsiliarisch am Universitätsklinikum Düsseldorf durch die Kollegen der Inneren Medizin durchgeführt. Ein Routinelabor wurde bei Aufnahme in der orthopädischen Klinik, sowie vor Entlassung angefertigt. Erfasst wurden die Serumwerte (Elektrolyte, Kreatinin, alkalische Phosphatase, CRP), die Parameter der Blutgerinnung (Quick, PTT, AT III), sowie ein kleines Blutbild (Leukozyten, HB, Thrombozyten).

Vor Studieneinschluss wurden die Patienten durch uns klinisch-körperlich untersucht. Bei der Anamnese wurde insbesondere Wert auf die Erfassung von Risikofaktoren (Alkohol, Nikotinkonsum, Steroideinnahme, Thrombosen / Embolien in der Vergangenheit, bekannte Störungen der Blutgerinnung, Traumata, Hämopathologien, Stoffwechselstörungen) gelegt, die für die Entstehung der Osteonekrose oder Knochenmarködeme mitverantwortlich gemacht werden. Die erhobenen Daten wurden im Studienprotokoll dokumentiert.

Das Schmerzniveau wurde unter Verwendung einer visuellen Schmerzanalogskala (VAS) ermittelt. Dabei handelt es sich um ein Messinstrument zur Algesimetrie. Die Patienten wurden gebeten, die aktuell, subjektiv empfundenen Schmerzen („Schmerzstärke“) auf einer horizontalen Strecke (Länge 10 cm ohne Skalierung) durch einen Schieber selbst zu bestimmen. Dabei hatten sie die Möglichkeit von: kein Schmerz bis stärkster Schmerz. Auf der Gegenseite der Skala (nicht sichtbarer Skalenanteil für die Probanden) war eine 10 cm Einteilung, wo der korrespondierende Teilstrich („Schmerzwert“) abgelesen werden konnte. Waren bei einem Patienten mehrere Gelenke betroffen, wurde gezielt nach Schmerzen pro Gelenk gefragt und entsprechend protokolliert.

Die Bewegungsausmaße für ein betroffenes Gelenk wurden nach der Neutral-Null-Methode mit einem Goniometer ermittelt. Durch Addition der entsprechenden Winkelgrade aller Bewegungsebenen konnte der range of motion (ROM) ermittelt werden. Die Zeitpunkte der klinisch-körperlichen Untersuchung sind Tabelle 8 zu entnehmen.

2.2.4.6 Radiologische Untersuchung

Um Gelenkerkrankungen sicher zu diagnostizieren, bedarf es zusätzlich zu der klinisch-körperlichen Untersuchung, Methoden der radiologischen Bildgebung (Nativröntgen, Computertomographie, Magnetresonanztomographie). Alle Patienten erhielten vor Studieneinschluss in der orthopädischen Universitätsklinik ein Nativröntgen der erkrankten Gelenkregion in 2 Ebenen (anterior-posteriorer und seitlicher Strahlengang). Am Ende des Nachuntersuchungszeitraumes bzw. des Studienabschlusses nach 6 Monaten wurde wiederholt ein Nativröntgen angefertigt. Die röntgenologische Untersuchung dient, in Verbindung mit der Magnetresonanztomographie, der Stadieneinteilung nach der ARCO-Klassifikation, sowie zum differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer Erkrankungen (Frakturen, Neoplasien, metabolische Störungen, degenerative Erkrankungen etc.).

Für die exakte Durchführung des MRT wurde dem Radiologen die genaue Fragestellung mitgeteilt. So sollten die Aufnahmen an einem mindestens 1,5 Tesla-Gerät durchgeführt werden. Zur übersichtlichen Darstellung der Gelenkregion wurde eine Volumenspule (Körperspule) verwendet. Diese Körperspulen bieten u.a. den Vorteil, dass auf den durch sie erzeugten Übersichtsbildern auch das kontralaterale Gelenk abgebildet wird (z.B. Hüftkopfnekrose auf der Gegenseite). Die hochauflösenden Oberflächenspulen werden direkt über das zu untersuchende Gelenk gebracht und empfangen das Signal (Hochfrequenzimpuls) aus dem umliegenden Gewebe. Dabei wird das empfangene Signal zuvor von den Volumenspulen ausgesandt. Als Schnittführung hat sich die koronare (Frontalebene), schräg-koronare (parallel zur Schenkelhalsachse des Hüftgelenkes), sagittale (Sagittalebene) und axiale (Horizontalebene) Darstellung der Schichtebenen bewährt.

Die Sequenzen wurden T_1 - (longitudinale Relaxationszeit) und T_2 - (transversale Relaxationszeit) gewichtet aufgenommen. Zusätzliche STIR-Sequenzen (**Short-Tau-Inversion-Recovery**) erhöhen, aufgrund der Fettunterdrückung, die diagnostische Sicherheit und eignen sich bei Pathologien im Knochenmark. Die Schichtdicke betrug 3 - 4 mm.

Es gilt allgemein der Konsens, dass eine ON / KMÖ, insbesondere in den reversiblen Frühstadien, nur durch die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie sicher diagnostiziert werden kann. Sie gilt somit als Goldstandard und sollte daher, bei Verdacht auf Vorliegen einer Osteonekrose bzw. unklaren Beschwerden (insbesondere ohne Trauma), immer in den diagnostischen Algorithmus eingebunden werden. Zusätzlich zur Diagnosesicherung kann die MRT dabei helfen, die Größe und Lokalisation der Läsion zu beurteilen. In der Literatur wird die diagnostische Überlegenheit der MRT vor anderen Verfahren, bei der Abklärung der Hüftkopfnekrose, mit einer Sensitivität von 90-97 % und Spezifität von 90-98 % angegeben [Kramer et al. 2000; Glickstein et al. 1988].

2.2.5 Dosierung und Applikation von Iloprost (Ilomedin®)

In der vorliegenden Studie wurde Iloprost in Form von Ilomedin® 20/50 (Fa. Bayer-Vital) verwendet. Der Wirkstoff liegt als Iloprost-Trometamol, zur intravenösen Infusion in 1 ml Ampullen (Ilomedin® 20), mit einer Konzentration von 20 µg in 1 ml und in 2,5 ml Ampullen (Ilomedin® 50), mit einer Konzentration von 50 µg in 2,5 ml, vor.

Vor der Infusion wurde jeweils eine gebrauchsfertige Infusionslösung für den Perfusor® (Fa. B. Braun) erstellt. Die Dosis [µg/ml] in der fertigen Infusionslösung betrug nach Verdünnung 0,8 µg/ml. Dafür wurde der Inhalt zweier Brechampullen Ilomedin® 20 zu je 1 ml (= 40 µg) unter sterilen Bedingungen mit 48 ml physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %, Fa. B. Braun), als Trägerlösung, auf ein Endvolumen von 50 ml, in einer Perfusorspritze (Fa. B. Braun) aufgezogen. Dadurch ergab sich eine Verdünnung von 0,8 µg/ml in der fertigen Infusionslösung.

Aus einer Brechampulle Ilomedin® 50 zu 2,5 ml (50 µg) wurden unter sterilen Bedingungen, 2 ml Konzentrat (= 40 µg) mit 48 ml physiologischer Kochsalzlösung, (NaCl 0,9 %, Fa. B. Braun) auf ein Endvolumen von 50 ml in eine Perfusorspritze aufgezogen. Dadurch ergab sich wiederum in der fertigen Infusionslösung eine Verdünnung von 0,8 µg/ml. Der Ampulleninhalt und die physiologische Kochsalzlösung wurden im Spritzenkolben intensiv gemischt. Um Sterilität zu gewährleisten wurde die Infusionslösung täglich 30 min vor Applikation hergestellt.

Die individuell verträgliche Iloprost-dosis wurde körpertgewichtsbezogen ermittelt; dabei ist eine Dosis von 0,5 - 2.0 ng/kg KG/min, gemäß Herstellerangaben nicht zu überschreiten. Es gilt für Dosis und Infusionsgeschwindigkeit [ml/h] folgender Zusammenhang:

$$\text{[ng/kg KG/min]} = \text{[ml/h]}$$

Die Applikation erfolgte intravenös über eine periphere Vene, jeweils über 6 Stunden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Zu Beginn der Infusion und bei Dosissteigerungen erfolgte eine Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz. Wurden Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und unerwartet starker Blutdruckabfall oder -anstieg beobachtet bzw. von den Probanden gemeldet, wurde die Infusionsgeschwindigkeit auf eine verträgliche Dosis reduziert. Aufgetretene Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Bei Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen wurde die Infusion unterbrochen und im Studienprotokoll dokumentiert. Am darauffolgenden Tag wurde die Infusion beschwerdeabhängig erneut gestartet oder die Therapie abgebrochen. Tabelle 10 gibt eine Übersicht der Infusionsgeschwindigkeiten und des Dosierungsschemas für Ilomedin®.

Iloprost (Ilomedin®)	Tag 1	Tag 2	Tag 3 - 5
Körpergewicht [kg]	Infusionsgeschwindigkeit 1. Dosisstufe: [0,5 ng/kg KG/min] in [ml/h]	Infusionsgeschwindigkeit 2. Dosisstufe: [0,75 ng/kg KG/min] in [ml/h]	Infusionsgeschwindigkeit 3. Dosisstufe: [1,0 ng/kg KG/min] in [ml/h]
60	2,2	3,4	bis 4,5
70	2,6	4,0	bis 5,3
80	3,0	4,5	bis 6,0
90	3,4	5,1	bis 6,8
100	3,8	5,7	bis 7,5
110	4,1	6,2	bis 8,3
		Dosierungssteigerung ab Tag 2 in Abhängigkeit von Nebenwirkungen und / oder unerwünschten Wirkungen	

Tabelle 10. Dosierungsschema für Ilomedin® 20/50 mit Infusionsgeschwindigkeiten in ml/h bei einer Dosierung von 0,8 µg Ilomedin®/ml in der fertigen Infusionslösung. Die Infusionsdauer betrug sechs Stunden pro Tag. In Abhängigkeit vom individuellen Körpergewicht und der Verträglichkeit wurde die Dosis schrittweise in der angegebenen Perfusionsgeschwindigkeit gesteigert.

Zur Optimierung der Probandensicherheit, Kontrolle der fertigen Infusionslösung, ihrer Dosierung und den Fließgeschwindigkeiten, konnte über folgende Formel berechnet werden, ob die laut Herstellerangaben verträgliche Maximaldosis für Iloprost [2,0 ng/kg KG/min], bei vorgegebener Dosierung [0,8 µg/ml] eingehalten bzw. nicht überschritten wurde.

$$\text{Allgemein dargestellt lautet die Formel: Menge}_{\text{appliziert}} = \frac{(\text{ng} / \text{min})}{\text{kgKG}}$$

$$\text{Dabei gilt folgender Zusammenhang: } \frac{\text{ml}}{\text{h}} \times \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} = \frac{\mu\text{g}}{\text{h}}$$

Die Umrechnungsfaktoren von mg nach µg im Zähler (Multiplikator = 10³ = 1000) und im Nenner (Divisor = 60) von Stunde (h) nach Minute (min) müssen beachtet werden. Bildet man den Quotienten aus Zähler und Nenner (1000/60) ergibt sich 16,6̄. Daraus lässt sich nun berechnen, ob die vorgegebene Dosis über die Fließgeschwindigkeit auch eingehalten wurde.

$$\text{Menge}_{\text{appliziert}} = \frac{(\text{ml} / \text{h}) * (\mu\text{g} / \text{ml})}{\text{kgKG}} * 16,6̄ \text{ [ng/kg KG/min]}$$

3 Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Wirkung des Prostazyklinanalogons Iloprost bei Osteonekrosen (ON) und dem Knochenmarködem (KMÖ) der radiologischen ARCO-Stadien I-IV zu untersuchen. Als klinische Parameter wurden der subjektive Schmerzverlauf, funktionelle Einschränkungen und der Therapieerfolg durch verschiedene Scores evaluiert. Zu definierten Zeitpunkten erfolgten kernspintomographische Untersuchungen der betroffenen Körperregion.

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Von Juli 2002 bis Mai 2006 wurden in der orthopädischen Uniklinik der Heinrich-Heine-Universität insgesamt 71 Patienten mit Osteonekrosen und Knochenmarködemen primär in die Iloprost-Studie eingeschlossen. 61 Patienten erhielten unter Studienbedingungen Iloprost und wurden über sechs Monate (mindestens sechs Wochen) klinisch und radiologisch nachuntersucht (follow-up). Zehn Patienten erhielten kein Iloprost, weil sie die Einschlusskriterien nicht erfüllt oder aus anderen Gründen die Studienteilnahme verweigerten. Das entspricht einer Quote von 86 % aller möglichen Studienteilnehmer *prä infusionem*. Von den 61 mit Iloprost behandelten Patienten konnten 49 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum (6 Monate) nachkontrolliert werden. Für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum entspricht das einer follow-up Quote von 80 %. Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme bzw. der stationären Phase betrug das durchschnittliche Patientenalter 47,05 Jahre (Median: 46 Jahre).

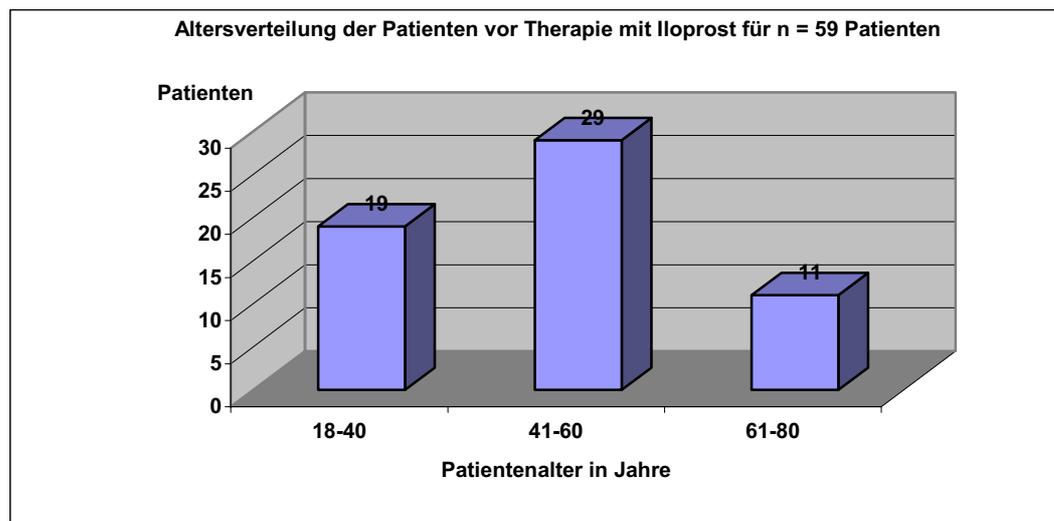


Abbildung 10. Verteilung der Altersstruktur in unserem Patientengut vor Therapie mit Iloprost. Die zwei minderjährigen Probanden wurden nicht in die Berechnung der Altersverteilung miteinbezogen (n=59).

Aus der Betrachtung von Abbildung 10 ergibt sich, dass 81 % der Patienten unter 61 Jahre und 32 % unter 41 Jahre alt sind. Die beiden minderjährigen Probanden wurden für die Ermittlung der Altersverteilung nicht mit einbezogen. Das Geschlechterverhältnis betrug 30 weibliche (49 %) und 31 männliche (51 %) Studienteilnehmer. Die Verteilung der Körpergröße ergab einen mittleren Wert von 171,95 cm, und das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 73,52 kg. Eine Übersicht über Patientenalter, Körpergröße und Körpergewicht gibt Tabelle 11.

Anzahl Patienten, n=61 (w:m=30:31)	Patientenalter [Jahre]	Körpergröße [cm]	Körpergewicht [kg]
Durchschnitt	47,05	171,95	73,52
Median	46,0	172,0	73,0
Minimum	18,0	153,0	34,3
Maximum	76,0	193,0	110,0
STABW	13,76	9,38	14,11

Tabelle 11. Übersicht über allgemeine Patientendaten für n = 61 Patienten (59 Patienten bilden die Altersverteilung ab).

Die durchschnittliche Beschwerdedauer der Patienten vor Diagnosestellung der Osteonekrose oder dem KMÖ betrug 6,37 Monate (3 Wochen bis 12 Monate).

3.1.1 Dosierung von Iloprost

Es wurden insgesamt an fünf aufeinanderfolgenden Tagen Ilomedin® Infusionslösungen, jeweils über sechs Stunden, über eine periphere Vene, appliziert. Dosissteigerungen wurden in Abhängigkeit zum individuellen Körpergewicht, über eine Zunahme der Flussrate (ml/h) im Perfusor®, erzielt (siehe Kap. 2.2.5). Dabei ergaben sich, für ein durchschnittliches Körpergewicht von 73,52 kg in unserem Patientengut, die nachfolgenden mittleren Infusionsgeschwindigkeiten in ml/h: Initial am ersten Applikationstag betrug die mittlere Fließgeschwindigkeit 2,73 ml/h; diese wurde in Abhängigkeit von Körpergewicht, Nebenwirkungen und unerwünschten Wirkungen auf 5,33 ml/h bis Tag fünf erhöht, was annähernd einer Verdopplung der Flussrate entspricht (Zunahme um 95 %).

Die Steigerung der Dosis pro kg Körpergewicht/min, von anfänglich 0,5 ng/kg KG/min auf 0,97 ng/kg KG/min, wurde durch die Zunahme der Fließgeschwindigkeit erzielt. So konnte für jeden Patienten die täglich applizierte Gesamtiloprost-Dosis ($\mu\text{g}/\text{d}$) bestimmt werden, die nach sechs Stunden Infusionsdauer vom Körper aufgenommen wurde (siehe auch Tabelle 12). Dabei wurde die vom Hersteller empfohlene, maximal zugeführte Dosis, zur Therapie der Thrombangiitis obliterans von 2,0 ng/kg KG/min, deutlich unterschritten.

Ilomedin® Infusionen	Fließgeschwindigkeit [ml/h]	Dosis Iloprost [ng/kg KG/min]	Iloprost Total [µg Iloprost/d]
Tag 1	2,73	0,50	13,23
Tag 2	4,06	0,74	19,58
Tag 3	4,55	0,82	21,70
Tag 4	4,93	0,90	23,82
Tag 5	5,33	0,97	25,67
Gesamt			104,0

Tabelle 12. Mittlere Geschwindigkeiten und Dosissteigerungen während der täglichen Infusionen mit Ilomedin®. In Spalte vier der Tabelle ist die tägliche Gesamtmenge Iloprost wiedergegeben die vom Körper nach sechs Stunden aufgenommen wurde.

Abbildung 11 zeigt die Steigerung der Flussraten der täglichen Infusionen über den gesamten Behandlungszeitraum mit Angabe der Dosis. Gemäß Herstellerangaben sollten 2,0 ng/kg KG/min nicht überschritten werden. Daraus folgt für unser Patientengut, dass die Maximaldosis in der vorliegenden Studie mit 50 % unterschritten wurde. Die durchschnittlich total applizierte Menge Iloprost über 5 Tage beläuft sich auf 104 µg (Abb. 11 u.12, Tab. 12).

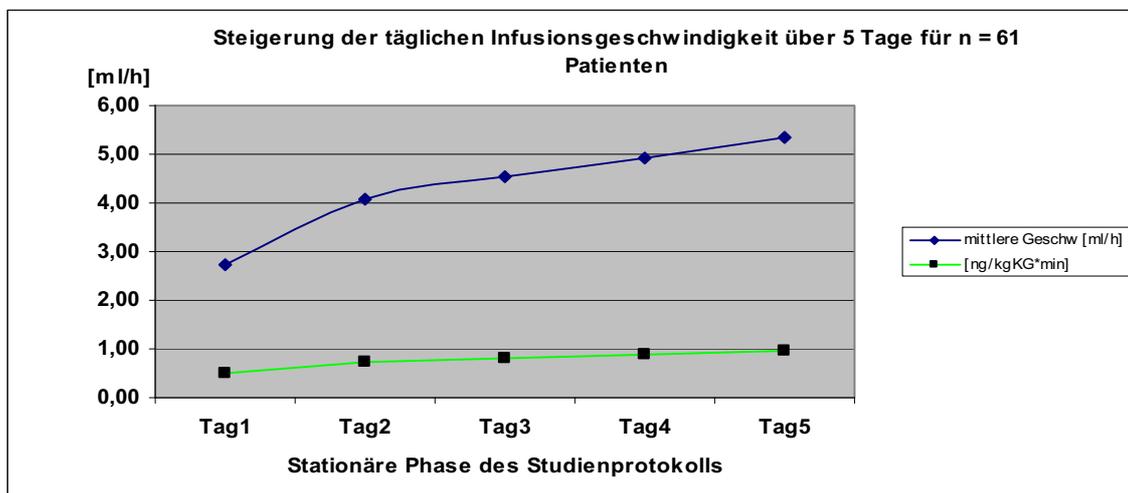


Abbildung 11. Dosierung von Iloprost unter Studienbedingungen. An fünf aufeinanderfolgenden Tagen wurde die Infusionsgeschwindigkeit bei fixer Dosierung (0,8 µg/ml), gewichtsadaptiert gesteigert. Der untere Graph repräsentiert die Menge Iloprost in ng/kg Kg/min.

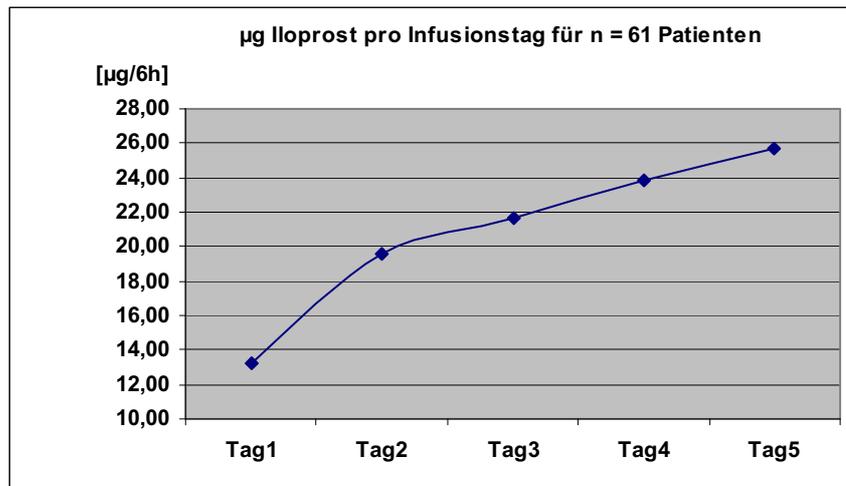


Abbildung 12. Täglich applizierte Gesamtmenge an Iloprost. Bei einer terminalen Halbwertszeit von ~ 30 min für Iloprost, bildet die Grafik lediglich die akkumulative Menge Iloprost ab, die über 6 Stunden infundiert wurde. Vielmehr stellt sich ein Fließgleichgewicht (steady-state) ein, mit geringeren Plasmaspiegeln.

3.1.2 Betroffene Gelenke

Insgesamt wurden 98 betroffene Gelenke der Therapie mit Iloprost zugeführt. Gelenkbeteiligung wurde definiert, als osteonekrotische Läsion, innerhalb der gelenkbildenden Knochen (epimetaphysär). Die Verteilung der erkrankten Gelenke gibt Abbildung 13 wieder. Es fällt auf, dass die „großen“ Gelenke der unteren Extremität (Hüfte, Knie, OSG, USG) in der Studienpopulation deutlich häufiger von Osteonekrosen und Knochenmarködemen betroffen sind, als im Vergleich zur oberen Extremität (Schulter).

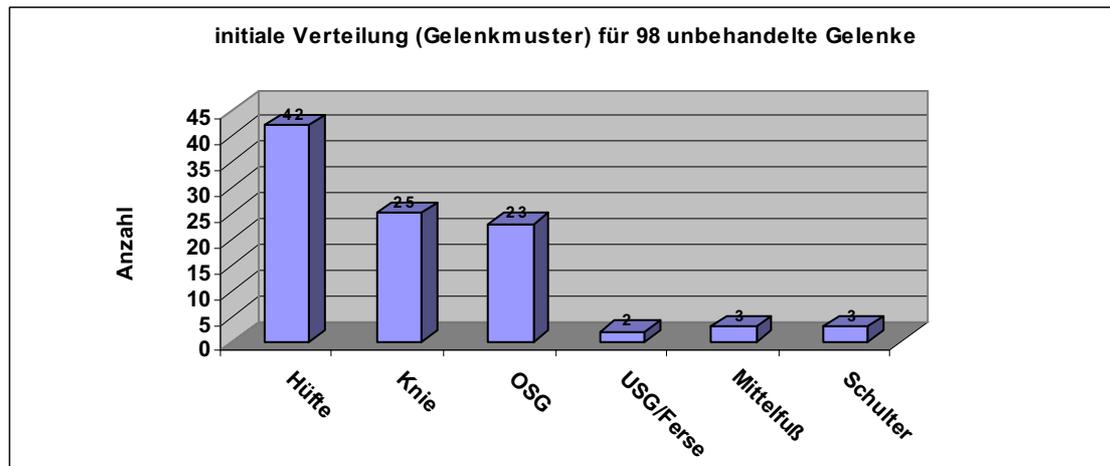


Abbildung 13. Übersicht über die Gelenkbeteiligung für 98 unbehandelte Gelenke, vor Therapie mit Iloprost. Die großen Gelenke der unteren Extremität (Hüfte, Knie, OSG, USG) sind gehäuft mit Osteonekrosen / Knochenmarködemen assoziiert.

Eine genauere Aufteilung ergab 22 (22,45 %) rechte Hüften, 20 (20,41 %) linke Hüften, 13 (13,27 %) rechte Kniegelenke, 12 (12,24 %) linke Kniegelenke, 12 (12,24 %) rechte, obere Sprunggelenke, 11 (11,22 %) linke, obere Sprunggelenke, ein (1,02 %) rechter Fersenknochen, ein (1,02 %) linker Fersenknochen sowie zwei (2,04 %) rechte Mittelfußgelenke und ein (1,02 %) linkes Mittelfußgelenk. An der oberen Extremität zeigten sich zwei (2,04 %) betroffene rechte Schultergelenke, sowie ein (1,02 %) linkes Schultergelenk. Bezogen auf die rechte und linke Körperseite ergaben sich bei 61 Patienten 52 rechte (53,06 %) und 46 linke (46,94 %) Beteiligungen (siehe Abb. 14).

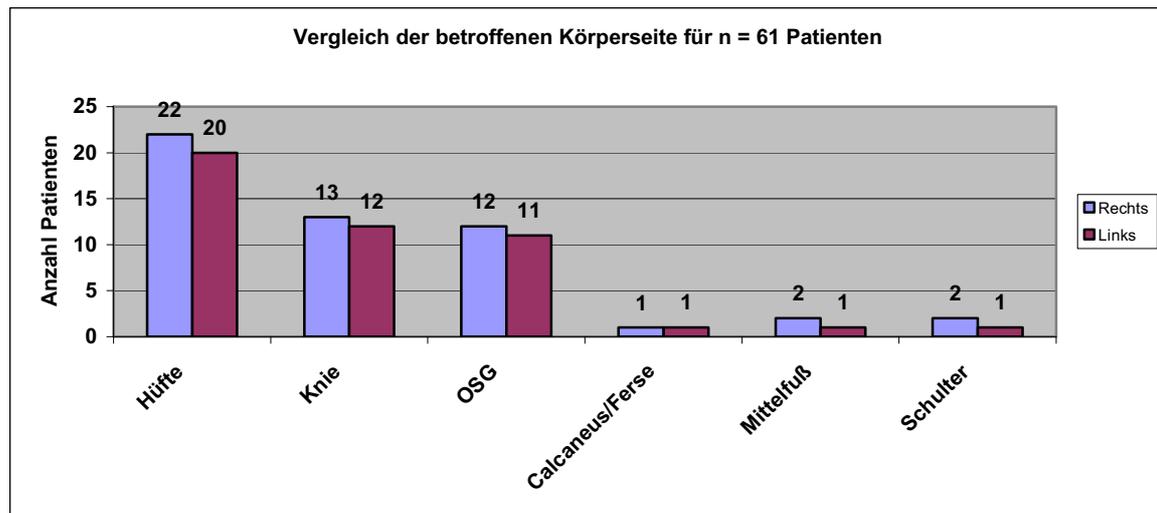


Abbildung 14. Aufteilung der betroffenen Körperhälfte nach der ON- / KMÖ-Lokalisation. Die rechte und linke Körperhälfte kommt etwa gleich häufig vor.

Innerhalb der individuellen follow-up Phase kam es bei einer Patientin vier Monate nach Iloprost-Infusion, zum erneuten Auftreten eines beidseitigen Knochenmarködems in den oberen Sprunggelenken (OSG), bei initialem Knochenmarködem der Kniegelenke. Ein weiterer Patient entwickelte sieben Monate nach Abschluss des sechsmonatigen Nachuntersuchungszeitraumes wiederholt ein Knochenmarködem der kontralateralen Hüfte. Beide Patienten wurden erneut mit Iloprost unter Studienbedingungen in der orthopädischen Universitätsklinik behandelt. Dies entspricht einer Rezidivrate bezogen auf 61 behandelte Patienten von 3,2 %.

3.1.3 Initial betroffene Knochen

Eine differenzierte Auswertung der MRT der initial erkrankten Gelenke ergab 117 Knochen mit osteonekrotischen Läsionen bzw. Knochenmarködemen. Die beteiligten knöchernen Strukturen wurden anhand der MRT- und Röntgenaufnahmen nach der ARCO-Klassifikation, in die einzelnen Stadien eingeteilt.

Dabei fand sich initial 0-mal das ARCO-Stadium 0 (0 %), 82-mal ARCO I (70,1 %), 20-mal ARCO II (17,1 %), 13-mal ARCO III (11,1 %) und 2-mal ARCO IV (1,7 %). Abbildung 15 gibt die genaue Stadieneinteilung, mit der Verteilung der Knochen auf die jeweiligen Stadien, graphisch wieder. Osteonekrotische Läsionen im Bereich der Füße wurden wie folgt anatomisch zugeordnet: „Rückfuß“ - Ossa tarsalia, „Mittelfuß“ - Ossa metatarsalia I – V, „Vorfuß“ - Ossa phalangea I - V.

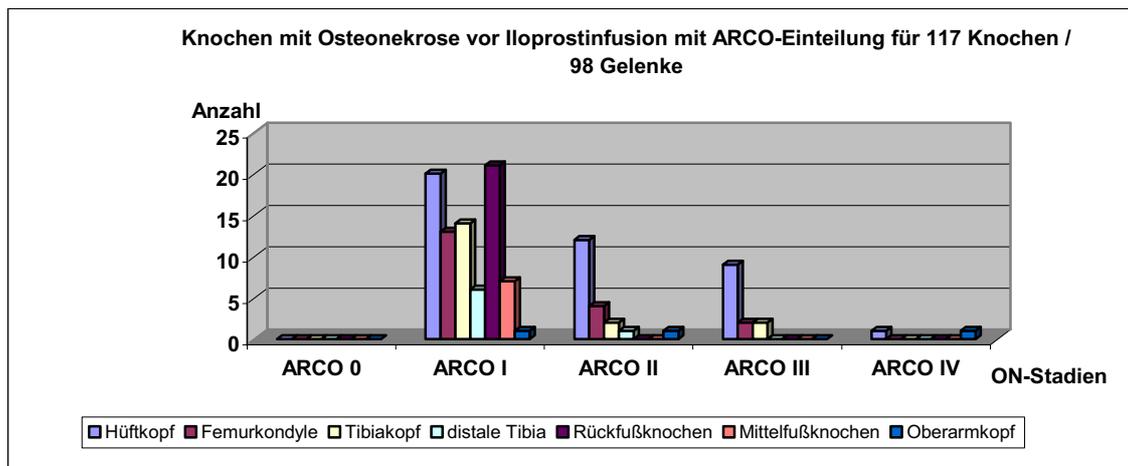


Abbildung 15. Knochen mit ON und / oder KMÖ vor der Behandlung mit Iloprost.

Es fällt auf, dass nur der Hüftkopf in allen vier Stadien, insbesondere den ARCO-Stadien I – III vorkommt, im Gegensatz zu den anderen, knöchernen Strukturen mit Osteonekrosen und Knochenmarködemen.

3.1.4 Beidseitiges auftreten der ON / KMÖ

Innerhalb unserer Untersuchung fand sich bei 22 von 61 Patienten ein beidseitiges Auftreten der Osteonekrose, d.h. Erkrankung desselben Gelenkes auf der anderen Körperhälfte. Das entspricht einer Prävalenz von 36 %. Eine bilaterale Beteiligung war bereits in allen Fällen bei Diagnosestellung vorhanden. Im sechsmonatigen Beobachtungszeitraum wurde bei keinem Patienten eine neu aufgetretene Osteonekrose auf der kontralateralen Seite beobachtet.

3.1.5 Risikofaktoren für die ON / KMÖ

Bei Studieneinschluss wurde bei allen Patienten anamnestisch das individuelle Risikoprofil für eine Osteonekrose oder das Knochenmarködem ermittelt. Dabei ergaben sich die folgenden Risikofaktoren: Nikotinabusus bei zehn (14 %) Patienten. Einnahme von Kortikosteroiden fand sich bei 25 (35 %) Patienten. Bei vier (6 %) Patienten war ein vorausgegangenes Trauma der betroffenen Gelenkregion erinnerlich. Eine Fettstoffwechselstörung hatten drei (4 %) Patienten, diese war jedoch medikamentös gut eingestellt. Eine bekannte erhöhte, thrombophile Neigung durch eine APC-Resistenz fand sich nur bei einem (1 %) Patienten; und zwei (3 %) Patienten hatten aufgrund einer hämatologischen Erkrankung eine Chemotherapie erhalten. Für 26 (37 %) Patienten konnte kein Risikofaktor für das Entstehen einer Osteonekrose ermittelt werden, diese wurden als idiopathische Osteonekrosen bzw. Knochenmarködeme klassifiziert.

Weitere potentielle Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteonekrose, wie z.B. das nephrotische Syndrom, Caissonkrankheit, entzündliche Darmerkrankungen, Tumore oder Morbus Gaucher, wurden in dem Patientengut nicht beobachtet. Die prozentuale Verteilung der ermittelten Risikofaktoren gibt Abbildung 16 wieder. Es wird deutlich, dass Patienten mit Einnahme von Kortikosteroiden und der Entwicklung einer Osteonekrose / KMÖ, mit einem Anteil von 35 %, annähernd gleich häufig, im Vergleich zur idiopathischen Osteonekrose mit 37 %, vorkommen.

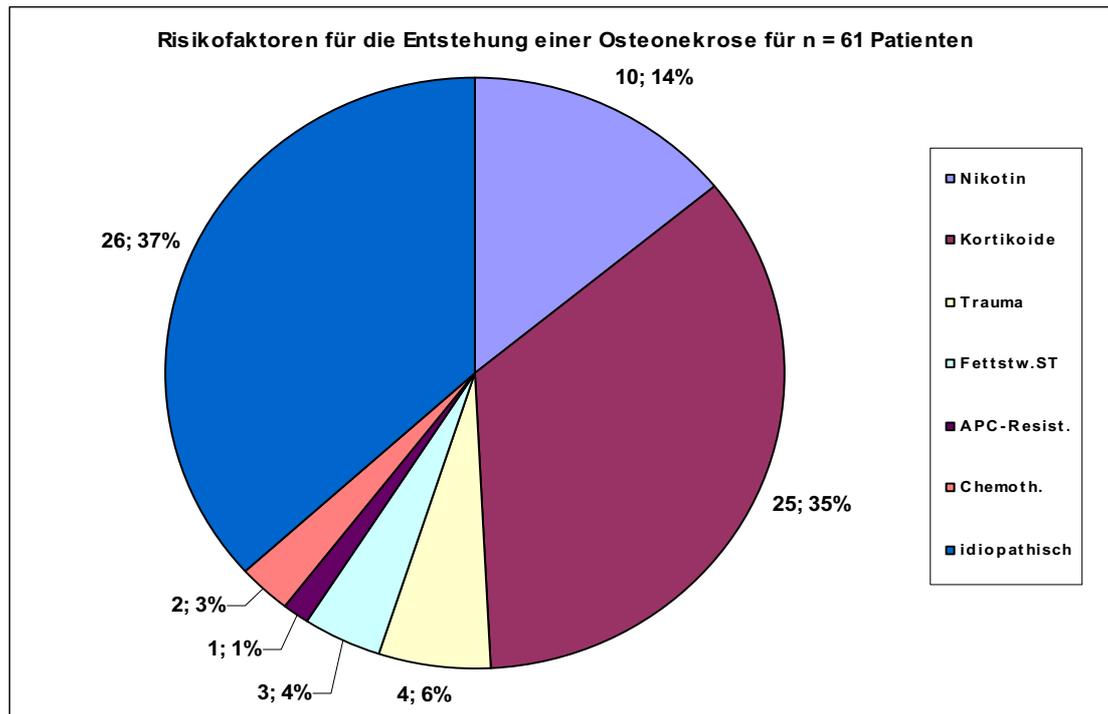


Abbildung 16. Potentielle Risikofaktoren für die Aktivierung der intravaskulären Gerinnung oder Provokation eines ischämischen Ereignisses, mit anschließender Entstehung einer Osteonekrose bzw. eines Knochenmarködems. Kortikosteroide sind bei 25 Patienten mit einem Anteil von 35 % deutlich gehäuft mit dem Auftreten einer ON / KMÖ vergesellschaftet. Der Wert vor dem Semikolon gibt jeweils die Häufigkeit an, in der ein Risikofaktor innerhalb der Studienpopulation vorkommt, dahinter die prozentuale Verteilung.

3.1.6 Drop-Outs und Operationen im Verlauf

In unserer Studie wurden insgesamt 61 Patienten mit Iloprost behandelt, davon konnten im klinischen und radiologischen follow-up 49 Patienten über den gesamten Untersuchungszeitraum (sechs Monate) nachuntersucht werden. Die restlichen 12 Patienten erschienen, jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten, nicht mehr zu den Nachkontrollen (drop-out). Dadurch konnte der individuelle Verlauf der Erkrankung in diesen Fällen nicht mehr klinisch und radiologisch nachverfolgt werden.

Diese Patienten wurden zum jeweils geplanten Nachuntersuchungszeitraum (drei und sechs Monate) angeschrieben und gebeten, die entsprechenden Fragebögen auszufüllen und das aktuell subjektive Schmerzempfinden auf der visuellen Schmerzanalogskala zu markieren. Bei vier der 12 drop-out Patienten kam es im Verlauf zu einer operativen Versorgung der erkrankten Gelenkregion, mit einer Endoprothese (drei Hüften, eine Schulter). War ein Patient nicht mehr zu den Nachkontrollen gekommen oder hatte aus anderen Gründen die Studie abgebrochen und konnte nicht mehr erreicht werden, wurde dieser gleichfalls als drop-out gewertet. Die erhobenen Daten bis zum drop-out-Zeitpunkt gingen in die Gesamtauswertung mit ein.

3.1.7 Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten, Komplikationen, Infusionsabbruch

Keine Nebenwirkungen, Unverträglichkeitsreaktionen oder Komplikationen während der intravenösen Applikationsphase von Iloprost wurden bei 29 von 61 Patienten (47,5 %) beobachtet und im Studienprotokoll dokumentiert. Als Ausdruck der pharmakologischen Wirkungsweise von Iloprost wurden vermehrt Störungen des Kreislaufsystems und der Blutgefäße (Hämodynamik) beobachtet.

Mäßige, migräneartige Kopfschmerzen gaben 12 Patienten (19,7 %) an. Gesichtsrötungen (flush) traten bei zehn Patienten (16,4 %) auf. Unter Übelkeit mit Erbrechen litten vier Patienten (6,5 %), wovon bei einem (1,6 %) Patienten die Infusion nach 1,5 Stunden, aufgrund zu starker vegetativer Begleiterscheinung am Tag 2, unterbrochen werden musste. An den darauf folgenden Tagen wurden die Infusionen jedoch wieder gut toleriert. Ein Patient (1,6 %) entwickelte am Tag 3 eine lokale Thrombophlebitis an der Infusionsstelle, ohne Paravasatbildung, welche konservativ behandelt wurde und im Verlauf folgenlos abheilte.

Zeitgleich mit Beendigung der Infusion kam es zum raschen Nachlassen aller erfassten Nebenwirkungen. Auch in den Nachkontrollen wurde von den betroffenen Patienten nicht mehr über Iloprost-spezifische Nebenwirkungen berichtet.

3.2 Ergebnisse der Algesimetrie

Alle Patienten aus unserer Studie wurden für die Nachkontrollen in die ambulante Sprechstunde einbestellt und klinisch nachuntersucht. Dokumentiert wurden das Schmerzniveau (Ruheschmerz) auf der visuellen Schmerzanalogskala (VAS) und der Bewegungsumfang nach der Neutral-Null-Methode, mit einem Goniometer gemessen. Verglichen und ausgewertet wurden insbesondere die klinischen und radiologischen Befunde vor und nach der Therapie mit Iloprost, sowie im weiteren Verlauf.

3.2.1 Schmerzniveau vor Therapie

Das Schmerzniveau vor Therapie wurde ermittelt, bevor die erste Infusion mit Iloprost gestartet wurde (Tag 0). Erfasst wurden 61 Patienten (100 %). Vor Beginn der Therapie lag der Ruheschmerz auf der VAS bei durchschnittlich 5,26. Siehe Tab. 13.

Ruheschmerz	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Tag 0	5,26	0,3	10,0	5,0	2,04

Tabelle 13. Ruheschmerz am Tag 0, vor Therapie mit Iloprost.

3.2.2 Schmerzniveau während der Therapie

An allen fünf stationären Tagen wurde den 61 Patienten (100 %), nach erfolgter Infusion, die VAS dargeboten und der jeweils aktuelle Ruheschmerz ermittelt und dokumentiert. Für die fünf Behandlungstage ergab sich der in Tab. 14 angeführte Schmerzverlauf.

Ruhschmerz	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Tag 1	4,69	0,0	9,30	5,0	1,97
Tag 2	4,18	0,0	9,0	4,25	1,93
Tag 3	3,43	0,0	8,70	3,10	1,82
Tag 4	2,80	0,0	7,30	3,0	1,76
Tag 5	2,45	0,0	7,0	2,15	1,71

Tabelle 14. Verlauf der Ruhschmerzen während der stationären Behandlung mit Iloprost.

Ein Vergleich der Mittelwerte zeigt einen deutlichen Rückgang der Ruhschmerzen bei initial 5,26 auf der VAS ohne Therapie, auf 2,45 nach fünftägiger Therapie mit Iloprost. Das entspricht einem durchschnittlichen Rückgang der Schmerzen um 46,6 %. Abb. 17 verdeutlicht die Schmerzreduktion graphisch.

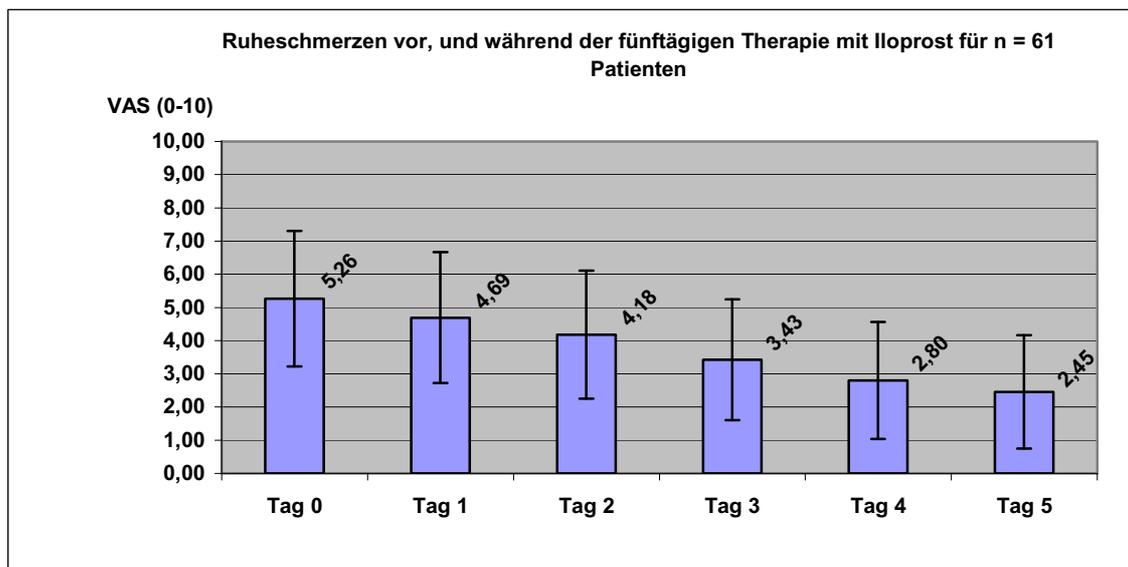


Abbildung 17. Verlauf der Ruhschmerzen während der Therapie mit Iloprost. Tag 0 entspricht dem Schmerz vor Beginn der Infusion. Die Tage 1 - 5 repräsentieren die stationären Tage, an denen die Ruhschmerzen nach der sechsständigen Applikation von Iloprost ermittelt wurden. Am 5. Tag *post infusionem* kam es zu einem Schmerzurückgang um mehr als 40 %.

3.2.3 Schmerzniveau sechs Wochen nach Therapie

Das Schmerzniveau nach sechs Wochen wurde bei 58 Patienten (95 %) von 61 Patienten (100 %) erfasst. Im Mittel lag der Ruheschmerz sechs Wochen nach Therapie bei 2,35 (Tab. 15). Das entspricht einer Verbesserung um 0,10 Punkte (4,1 %) im Vergleich zum Ruheschmerz am Tag 5 der stationären Phase (2,45). Jedoch im Vergleich zu dem Schmerzempfinden vor Therapie (Tag 0 = 5,26) trat eine Verbesserung um 2,91 Punkte (55,3 %) auf der VAS ein. Der mittlere Ruheschmerz ist über einen Zeitraum von sechs Wochen annähernd konstant geblieben und bleibt deutlich unter dem initialen Schmerzempfinden vor Therapie zurück.

Ruheschmerz	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
6 Wochen	2,35	0,0	8,70	1,25	2,29

Tabelle 15. Ruheschmerz sechs Wochen nach Therapie.

Abbildung 18 zeigt die Schmerzreduktion im Verlauf vor Therapie, an Tag 5 und sechs Wochen nach Infusion mit Iloprost.

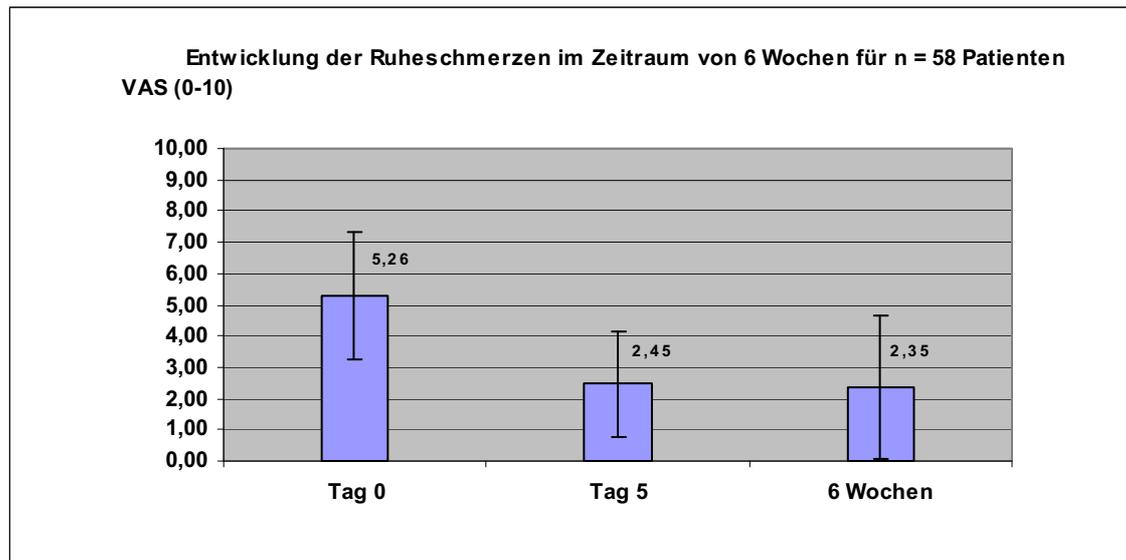


Abbildung 18. Vergleich der Ruheschmerzen vor Therapie und fünf Tage bzw. sechs Wochen nach Therapie. Es ist ein deutlicher Rückgang zu erkennen. Das subjektive Schmerzempfinden ist über sechs Wochen nach Infusion weitgehend konstant geblieben. Zur Verdeutlichung ist das Schmerzniveau am Tag Fünf (2,45) der stationären Phase noch aufgetragen. Insgesamt kommt es nach sechs Wochen zu einer Schmerzreduktion auf der VAS von 55 % gegenüber dem Ausgangswert.

3.2.4 Schmerzniveau drei Monate nach Therapie

Bei 57 Patienten (93 %) konnten wir den Ruheschmerz drei Monate nach erfolgter Therapie dokumentieren und auswerten. Dabei zeigte sich ein mittleres Schmerzniveau von 2,10 auf der VAS, siehe auch nachstehende Tabelle 16. Das entspricht einer Verbesserung gegenüber dem Sechswochenwert (2,35) von 0,25 Punkten (10,64 %). Beim Vergleich der Minimal- und Maximalwerte (siehe auch Tab. 13) fällt auf, dass es zu einer Abnahme des Maximalwertes, prätherapeutisch (Maximum: 10,0) zum Dreimonatswert (Maximum: 8,0), gekommen ist. Dadurch ergab sich eine Verkleinerung der Spannweite (range) von 9,7 vor Therapie auf 8,0 für drei Monate (Abb. 19).

Ruheschmerz	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
3 Monate	2,10	0,0	8,0	1,20	2,26

Tabelle 16. Ruheschmerz drei Monate nach Therapie.

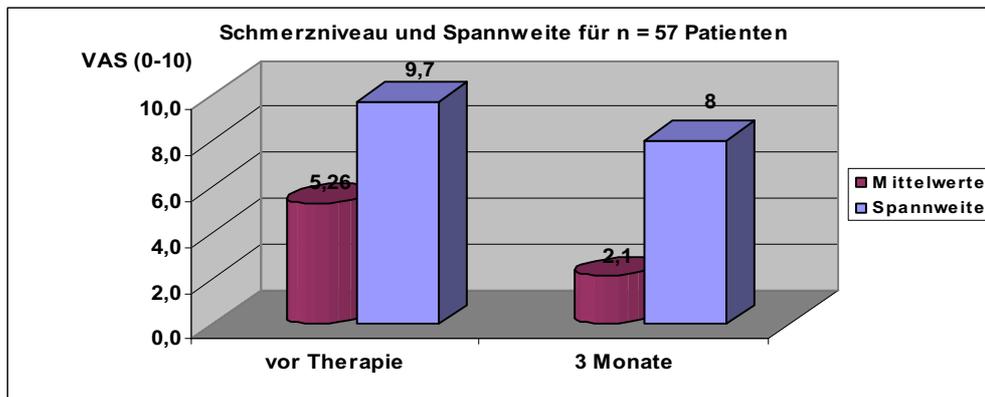


Abbildung 19. Ruheschmerz und Spannweite (range). Dargestellt ist der Vergleich der Schmerzen vor Intervention und drei Monate nach Intervention (runde Säulen). Die viereckigen Säulen zeigen die Abnahme der Spannweite (Minimalschmerz und Maximalschmerz). Das bedeutet eine geringere Variationsbreite, in der die Schmerzangaben auf der VAS streuen.

3.2.5 Schmerzniveau sechs Monate nach Therapie

Der Sechsmonatszeitraum entspricht dem letzten klinischen und radiologischen Kontrolltermin. Anschließend wurden die Patienten aus den geplanten Verlaufskontrollen entlassen. Der Ruheschmerz sechs Monate nach intravenöser Therapie mit Iloprost wurde bei 52 Patienten (85 %) gemessen und ausgewertet. Der durchschnittliche Ruheschmerz wird mit 1,74 angegeben und zeigt eine Verbesserung zu den Dreimonatswerten um 0,36 Punkte (17,14%). Die Streumaße zeigen eine nur geringfügige Veränderung gegenüber den Dreimonatswerten (Tab. 17).

Ruheschmerz	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
6 Monate	1,74	0,0	8,8	1,2	1,93

Tabelle 17. Ruheschmerz sechs Monate nach Therapie.

Folgende Abb. 20 zeigt den gesamten Schmerzverlauf aller Untersuchungszeitpunkte. Insgesamt kam es in sechs Monaten zu einem Rückgang von 66,92 % der mittleren Ruheschmerzen für alle nachuntersuchten Patienten.

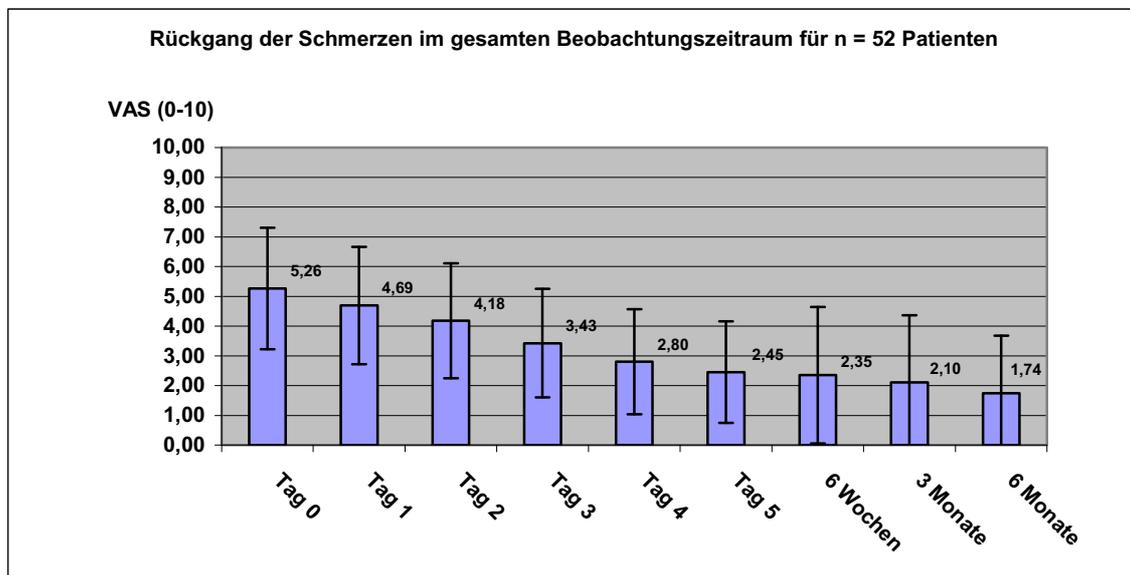


Abbildung 20. Gesamtentwicklung der Ruheschmerzen für alle Iloprostpatienten über den sechsmonatigen Nachuntersuchungszeitraum für n = 52 Patienten.

3.3 Ergebnisse der Goniometrie

Das passive Bewegungsausmaß wurde nach der Neutral-Null-Methode gemessen und dokumentiert. Eine Bewegungseinschränkung im Hüftgelenk wurde festgelegt bei einer Flexion $< 90^\circ$, Extension $< 5^\circ$, bei einer Abduktion $< 20^\circ$, Adduktion $< 10^\circ$, Außenrotation $< 30^\circ$, Innenrotation $< 20^\circ$.

Für das Kniegelenk wurde eine eingeschränkte Beweglichkeit bei einer Flexion $< 90^\circ$, einer Extension $\leq 5^\circ$ definiert.

Eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit für das obere bzw. untere Sprunggelenk gilt bei Plantarflexion $< 20^\circ$, Dorsalextension $< 10^\circ$, Pronation $< 5^\circ$, Supination $< 10^\circ$.

Für das Schultergelenk gilt folgende Einteilung zur Definition einer Bewegungseinschränkung: Anteversion (Sagittalebene) $< 100^\circ$, Retroversion (Sagittalebene) $< 20^\circ$, Innenrotation (90° , axial gehobener Arm) $< 40^\circ$, Außenrotation (90° , axial gehobener Arm) $< 40^\circ$.

Ein aktives Streckdefizit in den betroffenen Gelenken konnte vor Therapie und im klinischen Verlauf bei keinem Patienten festgestellt werden. Bei 53 Patienten (87 %) waren die passiven Gelenkbewegungen endgradig schmerzhaft. Insgesamt nahm die Beweglichkeit im Vergleich vor Therapie und dem Zeitraum nach Therapie in allen Freiheitsgraden zu (s.u.).

3.3.1 Bewegungsausmaße im Hüftgelenk

3.3.1.1 Bewegungsausmaße vor Therapie

Für die initiale Beweglichkeit vor Therapie wurden 42 Hüftgelenke (34 Patienten) untersucht und dokumentiert. Davon hatten 35 Hüften (83 %) eine Flexion im Hüftgelenk $> 90^\circ$. Daraus ergibt sich eine Einschränkung der Beugefähigkeit im Hüftgelenk für sieben Hüften (17 %). Eine Extensionsfähigkeit über 5° konnte bei zehn Hüften (24 %) festgestellt werden. Im Mittel lagen die Hüftbeugefähigkeit bei allen 34 Patienten bei $110,5^\circ$ und die mittlere Extensionsfähigkeit bei $3,9^\circ$.

Eine Innenrotation über 20° zeigten 12 Hüften (28 %). Für alle 34 Patienten lag die durchschnittliche Innenrotation bei 19,9°. Eine Außenrotation > 30° konnte initial bei 14 Hüften (33 %) gemessen werden, jedoch lag die mittlere Außenrotation für alle Patienten bei 27,3°. Somit ergibt sich für die Rotationsfähigkeit bei 30 Hüften (73 %) eine eingeschränkte Innen- und für 28 Hüften (68 %) eine eingeschränkte Außenrotation.

Für die Bewegungsrichtungen Abduktion und Adduktion fanden wir eine Abduktion über 20° bei 30 Hüften (71 %) und eine Adduktion über 10° gleichfalls für 30 Hüften (71 %). Daraus leitet sich für 12 Hüften (28 %) eine eingeschränkte Abduktionsfähigkeit im Hüftgelenk ab. Die durchschnittliche Abduktion und Adduktion lag bei 28° bzw. 17,9°.

Zusätzlich wurde der Gesamtbewegungsumfang (ROM) durch Addition aller drei Bewegungsebenen gebildet:

$$\text{ROM} = \sum [(\text{Flex} + \text{Ext}) + (\text{Iro} + \text{Aro}) + (\text{Abd} + \text{Add})]$$

Im Mittel ergab sich dabei für alle 34 Patienten mit Hüftkopfnekrose / Knochenmarködem (100 %) ein ROM von 207,0°, siehe Tab. 18.

ROM Hüfte	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Vor Therapie	207,0°	145,0°	275,0°	200,0	36,1

Tabelle 18. ROM im Hüftgelenk vor Therapie mit Iloprost bei 34 Patienten (41 Hüftgelenke) mit Hüftkopfnekrose / KMÖ.

Eine graphische Übersicht über die passive Hüftgelenksbeweglichkeit vor Therapie mit Iloprost gibt die nachstehende Abbildung 21. Es wird deutlich, dass die eingeschränkte Beweglichkeit vorwiegend in der Ebene der Innen- und Außenrotation manifest wird.

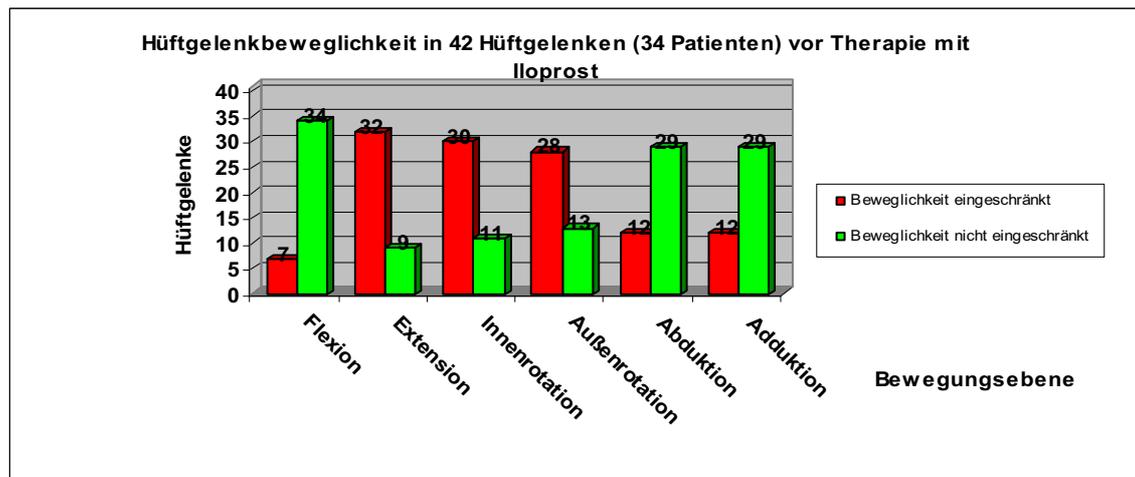


Abbildung 21. Nebeneinander gestellt ist jeweils die Anzahl der Hüftgelenke mit und ohne Bewegungseinschränkung in einer Ebene. Insbesondere zeigen sich die Innen- und Außenrotation im Hüftgelenk, sowie die Extension als die Bewegungskomponenten, mit der größten Einschränkung. Endgradig war die Beweglichkeit nahezu immer schmerzhaft eingeschränkt.

3.3.1.2 Bewegungsausmaße nach Therapie

Jeweils sechs Wochen, drei und sechs Monate nach Therapie erfolgte während der klinischen Untersuchung die wiederholte Messung der Gelenkbeweglichkeit.

Zum sechswöchigen Kontrolltermin wurden 38 Hüften (31 Patienten) nachuntersucht. Davon hatten 33 Hüften (87 %) eine Flexion $> 90^\circ$ und 16 Hüften (42 %) eine Extension $> 5^\circ$. Die mittlere Flexion lag bei $115,3^\circ$, die mittlere Extension bei $5,26^\circ$.

Die Messung der Innenrotation ergab bei zehn Hüften (26 %) einen Messwert $> 20^\circ$. Eine Außenrotation $> 30^\circ$ fand sich bei 13 (34 %) Hüftgelenken. Im Mittel lag die Rotationsfähigkeit der erkrankten Hüftgelenke nach sechs Wochen bei $20,4^\circ$ Innen- und $28,8^\circ$ Außenrotation.

Eine Abduktion $> 20^\circ$ bzw. Adduktion $> 10^\circ$ nach sechs Wochen zeigten 28 Hüften (74 %) bzw. 29 Hüften (76 %). Im Mittel ergab sich für die Abduktion $28,8^\circ$ und für die Adduktion $18,5^\circ$.

Für den ROM ergab sich eine leichte Zunahme um $10,0^\circ$ von ursprünglich 207° vor Therapie auf 217° sechs Wochen nach Therapie (+ 4,8 %), siehe auch Tab. 19.

ROM Hüfte	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
6 Wochen	217,0°	150,0°	290,0°	215	37,48

Tabelle 19. ROM sechs Wochen nach Therapie.

Zum nächsten follow-up nach drei Monaten wurden wiederum 38 Hüftgelenke (31 Patienten) nachuntersucht. Davon zeigten 37 Hüften (97 %) eine Flexion $> 90^\circ$, das entspricht einer Zunahme von vier Hüften gegenüber dem Sechswochen-Nachuntersuchungszeitraum. Eine Extension $> 5^\circ$ fanden wir bei 15 Hüften (39 %). Eine Betrachtung der Mittelwerte ergab $117,4^\circ$ Flexions- und $5,3^\circ$ Extensionsfähigkeit.

Eine Innenrotation $> 20^\circ$ präsentierten 15 Hüften (39 %) und eine Außenrotation $> 30^\circ$ konnte bei 13 Hüften (34 %) gemessen werden. Durchschnittlich konnten alle 38 Hüften (31 Patienten) nach drei Monaten um $22,8^\circ$ innen- und um $28,4^\circ$ außenrotieren.

Bei 30 Hüften (79 %) wurde eine Abduktion $> 20^\circ$ und bei 36 Hüften (95 %) eine Adduktion $> 10^\circ$ ermittelt. Für die mittlere Abduktion und Adduktion ergaben sich $29,5^\circ$ bzw. $20,7^\circ$. Tabelle 20 gibt den ROM nach drei Monaten wieder. Es kam zu einer mittleren Zunahme von 217° auf 224° in der Verlaufskontrolle nach drei Monaten (+ 7°; 3 %).

ROM Hüfte	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
3 Monate	224,0°	160,0°	290,0°	225	34,48

Tabelle 20. ROM drei Monate nach Therapie mit Iloprost.

Zu dem follow-up Termin sechs Monate nach Iloprosttherapie wurden 36 Hüften (29 Patienten) klinisch nachuntersucht. Von diesen 36 Hüften zeigten 33 (92 %) eine Flexion $> 90^\circ$ und 18 (50 %) eine Extension $> 5^\circ$. Durchschnittlich erreichten alle Hüftgelenke eine Flexion von $116,3^\circ$ und eine Extension von $6,5^\circ$.

Eine Innenrotation von $> 20^\circ$ fand sich bei 21 Hüften (58 %), und eine Außenrotation von $> 30^\circ$ bei 14 Hüften (39 %). Für die mittlere Innen- und Außenrotation bei allen 36 Hüften (29 Patienten) ergaben sich $23,3^\circ$ Innen- und $28,3^\circ$ Außenrotationsfähigkeit.

Für die Abduktion ergab sich für insgesamt 29 Hüften (81 %) eine Abduktionsfähigkeit $> 20^\circ$ und für 35 Hüften (97 %) eine Adduktion $> 10^\circ$. Durchschnittlich konnten alle 29 Patienten nach sechs Monaten $28,9^\circ$ abduzieren und $21,7^\circ$ adduzieren.

Der ROM ergab im Mittel nach sechs Monaten für 36 nachuntersuchte Hüftgelenke 225° , was einer geringen Zunahme von 1° (+ 0,4 %) gegenüber dem Dreimonatswert entspricht, (siehe Tab. 21).

ROM Hüfte	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
6 Monate	225,0°	145,0°	300,0°	225	38,10

Tabelle 21. ROM sechs Monate nach Therapie mit Iloprost.

Eine Gesamtdarstellung für die Entwicklung des ROM für Patienten mit einer Hüftkopfnekrose / Knochenmarködem ist nachstehenden Abbildungen 22 - 25 zu entnehmen.

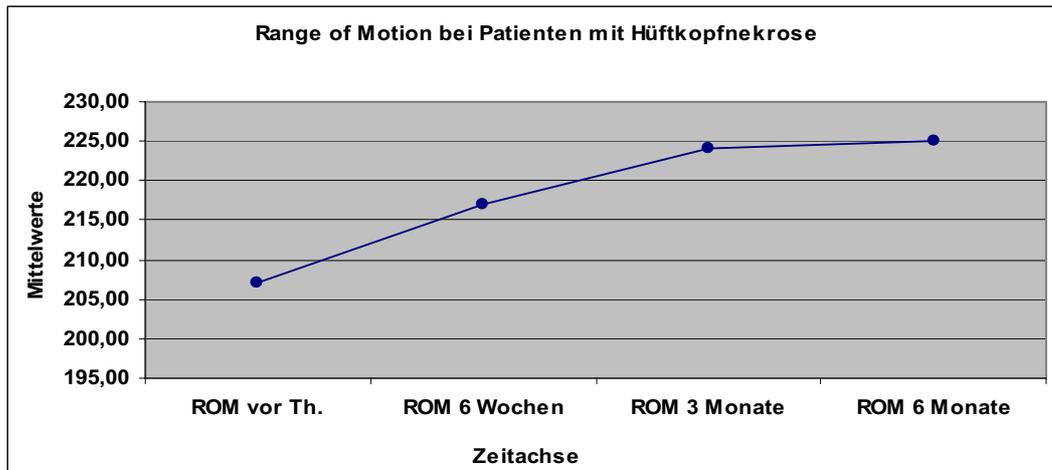


Abbildung 22. Vergleich, ROM für das Hüftgelenk vor und nach Therapie. Nach 3 Monaten ist die nahezu fast maximale Zunahme des ROM erreicht, danach verläuft die Kurve in einem annähernd horizontalen Verlauf.

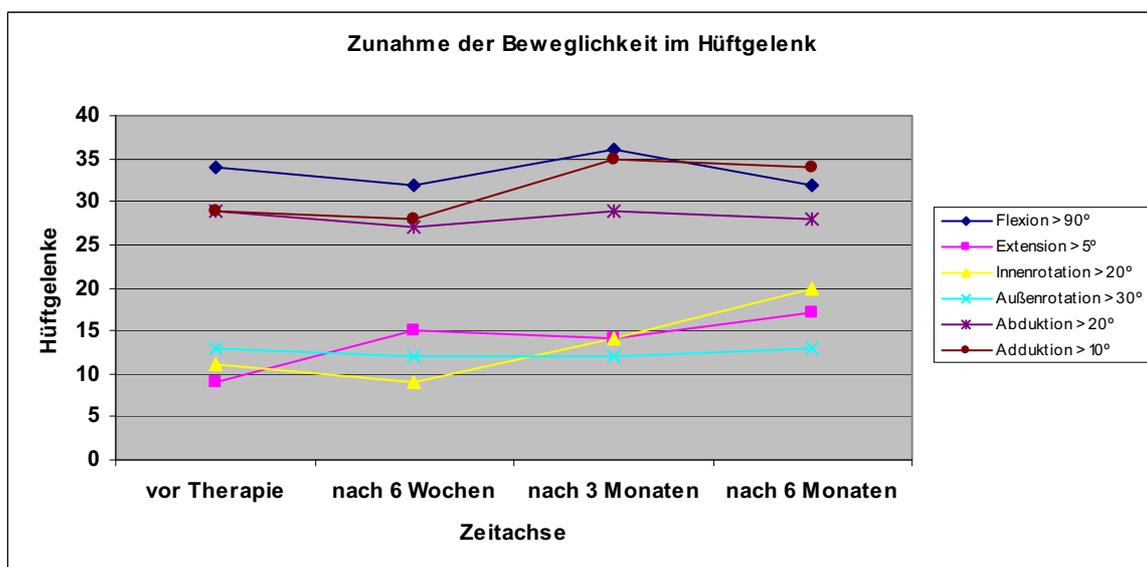


Abbildung 23. Zunahme der Bewegung im Hüftgelenk in allen Bewegungsrichtungen über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum. Am deutlichsten kam es zu einer Verbesserung der Innenrotation.

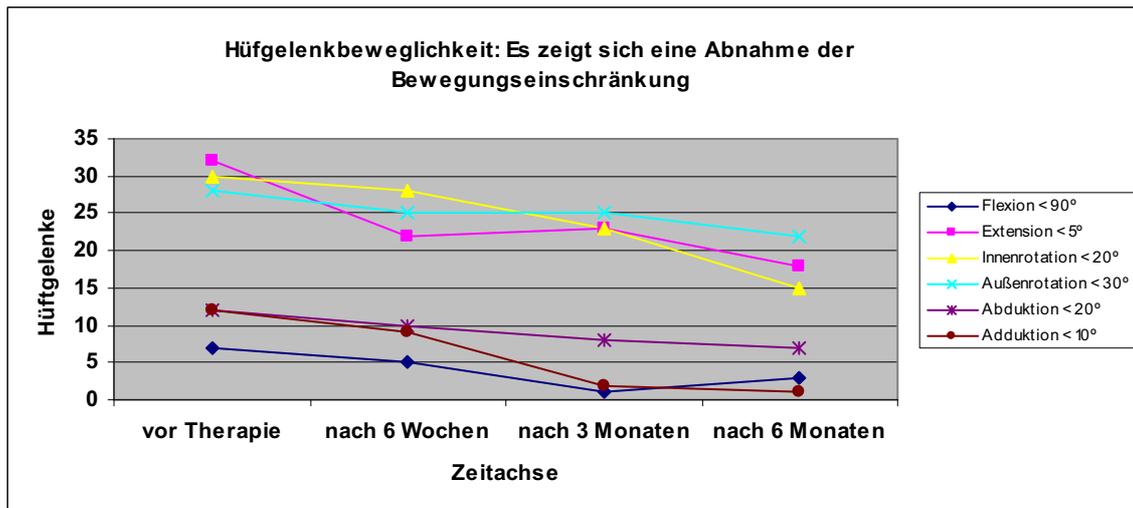


Abbildung 24. Entwicklung der Hüftgelenkbeweglichkeit. Zur besseren Verdeutlichung der Bewegungsverbesserung wurde die Abnahme der Bewegungseinschränkung graphisch dargestellt. Beachte die Innenrotation.

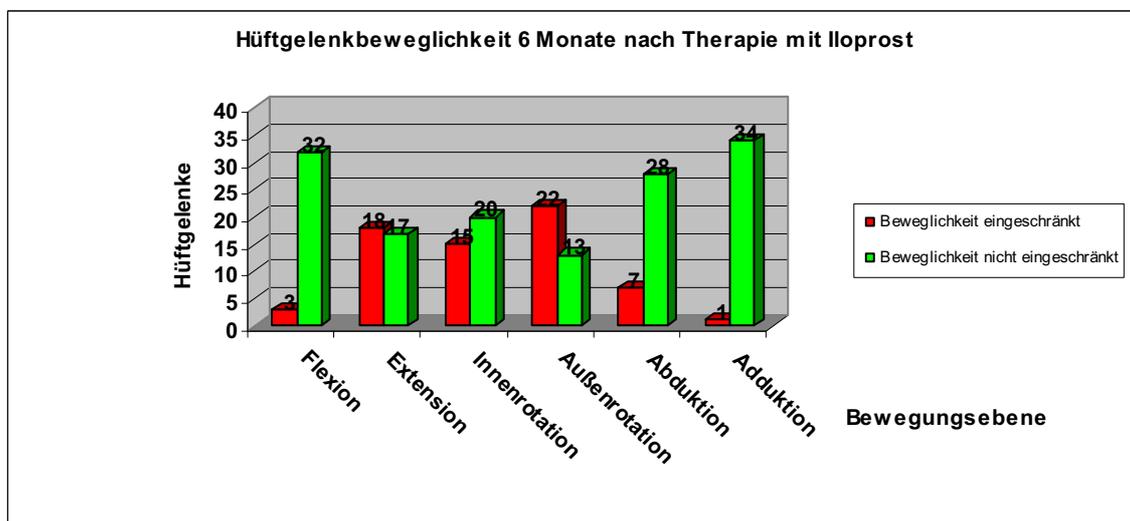


Abbildung 25. Entwicklung der Bewegungsebenen 6 Monate nach Iloprosttherapie.

3.3.2 Bewegungsausmaße im Kniegelenk

Wie in Kapitel 3.3 aufgeführt wurde eine Bewegungseinschränkung für das Kniegelenk definiert bei einer Flexion $< 90^\circ$, und Extension $< 5^\circ$. Der ROM wurde in Analogie zum Hüftgelenk durch Summation aller Bewegungsebenen gebildet.

3.3.2.1 Bewegungsausmaße vor Therapie

Insgesamt wurden vor Infusion mit Iloprost 15 Patienten (25 Kniegelenke) untersucht. Davon hatten alle 25 Kniegelenke (100 %) eine Flexion $> 90^\circ$. Somit gab es für diese Bewegungsebene kein Knie mit einer Bewegungseinschränkung. Eine Extension $> 5^\circ$ hatten 11 Knie (44 %). Der mittlere ROM lag für alle 25 Knie (100 %) bei 125° .

Eine eingeschränkte Extensionsfähigkeit wurde bei 14 Knien (56 %) gefunden. Tabelle 22 gibt einen Überblick über die einzelnen Mittelwerte für jede Ebene der Bewegung im Kniegelenk vor Therapie mit Iloprost für alle 25 Kniegelenke.

Vor Therapie	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Flexion	122,8°	100,0°	140,0°	125,0	9,14
Extension	2,2°	0,0°	5,0°	0,0	2,53
ROM	125,0°	110,0°	160,0°	130	9,68

Tabelle 22. Dargestellt wird die mittlere Bewegungsfähigkeit für die Flexion und Extension im Kniegelenk sowie der ROM vor Therapie mit Iloprost.

Eine Übersicht über die Anzahl der Kniegelenke, mit und ohne Bewegungseinschränkung für die Flexion und Extension, zeigt nachstehende Abbildung 26.

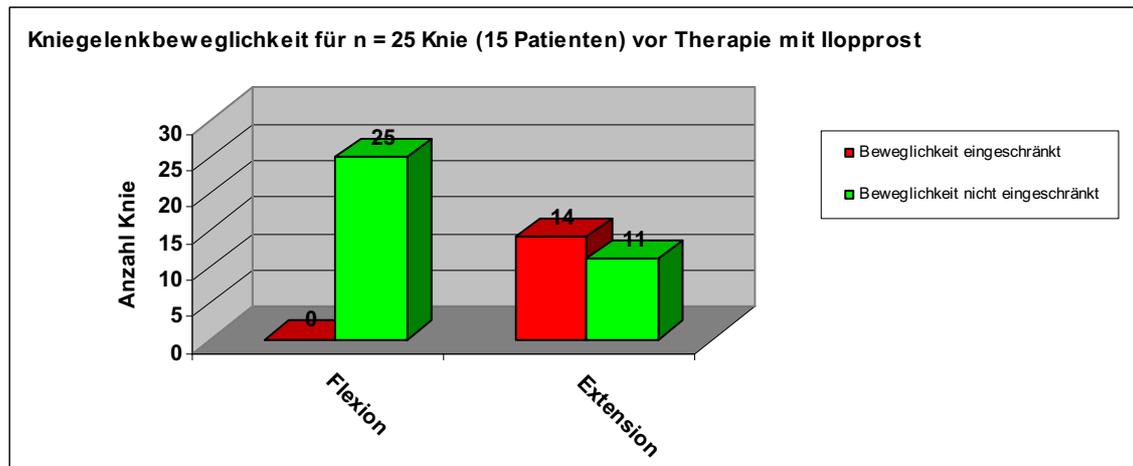


Abbildung 26. Dargestellt sind die Bewegungsebenen im Kniegelenk. Die Beugefähigkeit war vor Iloprosttherapie in dem Patientengut nicht eingeschränkt.

3.3.2.2 Bewegungsausmaße im Kniegelenk nach Therapie

Im ersten klinischen follow-up nach sechs Wochen wurden 25 Kniegelenke (15 Patienten) nachuntersucht. Das entspricht einer follow-up Quote von 100 %. Alle 25 betroffenen Knie (100 %) konnten $> 90^\circ$ flektieren, somit gab es für diese Bewegungsebene kein Kniegelenk mit eingeschränkter Beweglichkeit. Eine Extension $> 5^\circ$ fanden wir bei 17 Knien, was einer Zunahme von 6 Knien (+ 54 %) gegenüber dem Ausgangswert (11 Knie) vor Therapie entspricht. Der mittlere ROM lag bei $130,6^\circ$. Somit kam es in unserem Patientengut zu einer Zunahme um $5,6^\circ$ (+ 4,5 %) im ersten Nachuntersuchungszeitraum. Die Mittelwerte der einzelnen Bewegungsebenen gibt Tab. 23 wieder. Die Kniegelenke mit einer eingeschränkten Beweglichkeit verteilten sich demzufolge nach sechs Wochen wie folgt: Kein Kniegelenk (0 %) hatte eine Flexion $< 90^\circ$. Bei acht Knien (32 %) fand sich eine verminderte Extensionsfähigkeit ($< 5^\circ$).

6 Wochen Knie	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Flexion	127,2°	100,0°	140,0°	130,0	8,55
Extension	3,4°	0,0°	5,0°	5,0	2,38
ROM	130,6°	110,0°	170,0°	155,0	9,72

Tabelle 23. Mittelwerte der Bewegungsebenen für das Kniegelenk bei Patienten mit ON / KMÖ im ersten Nachuntersuchungszeitraum nach sechs Wochen intravenöser Therapie mit Iloprost.

Nach drei Monaten wurden alle 15 Patienten (25 Knie) nachuntersucht. Dabei ergaben sich die folgenden Werte: 25 Knie (100 %) konnten uneingeschränkt > 90° flektieren. Eine Extension > 5° fanden wir bei 15 Kniegelenken (60 %). Im Vergleich zu 17 Kniegelenken nach sechs Wochen bedeutet das eine Abnahme von zwei Knien (- 11,76 %). Insgesamt ergab sich für den mittleren ROM nach drei Monaten eine leichte Zunahme von 130° (Sechswochenwert) auf 132,6° was einer Progression um 2,6° (2 %) entspricht, Tab. 24.

3 Monate Knie	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Flexion	128,8°	110,0°	140,0°	130,0	9,05
Extension	3,8°	0,0°	10,0°	5,0	3,62
ROM	132,6°	120,0°	180,0°	155,0	11,56

Tabelle 24. Bewegungsmaße drei Monate nach intravenöser Iloprosttherapie für 25 Knie (15 Patienten).

Für die Bewegungseinschränkung im Kniegelenk ergaben sich nach drei Monaten wiederum keine Knie (0 %) mit einer Flexion < 90°. Eine eingeschränkte Extension fand sich bei zehn Knien (40 %); gegenüber dem Wert vor sechs Wochen bedeutet das eine Zunahme von zwei Knien (+ 25 %).

Zum letzten Nachuntersuchungstermin sechs Monate nach Iloprost-Infusion wurden 23 Knie (14 Patienten) nachuntersucht. Es war ein drop-out im Patientengut mit ON / KMÖ am Kniegelenk zu verzeichnen. Dadurch ergaben sich 23 Knie (100 %) mit einer uneingeschränkten Flexion > 90°. Da nur 23 Knie ausgewertet wurden, zeigte sich auch nach sechs Monaten wiederum kein Knie mit einer verminderten Flexionsfähigkeit. Insgesamt konnten 16 (69 %) der 23 Knie mehr als 5° strecken. Der mittlere ROM ergab 134,6° was einer leichten Zunahme von 2,0° (+ 1,5 %) gegenüber dem Dreimonatswert bedeutet (Tab. 25), jedoch kam es im Vergleich zum initialen ROM (125,0°) vor Therapie zu einer mittleren Verbesserung von 9,6° (+ 7,7 %).

6 Monate Knie	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Flexion	129,8	110,0	140,0	130,0	8,98
Extension	4,8	0,0	10,0	5,0	3,84
ROM	134,6	130,0	180,0	160,0	14,34

Tabelle 25. Bewegungsmaße 6 Monate nach Therapie mit Iloprost.

Eine Gesamtdarstellung der Entwicklung der Bewegungsumfänge und ROM über sechs Monate für alle nachuntersuchten Kniegelenke zeigen nachstehende Abbildungen 27 - 30.

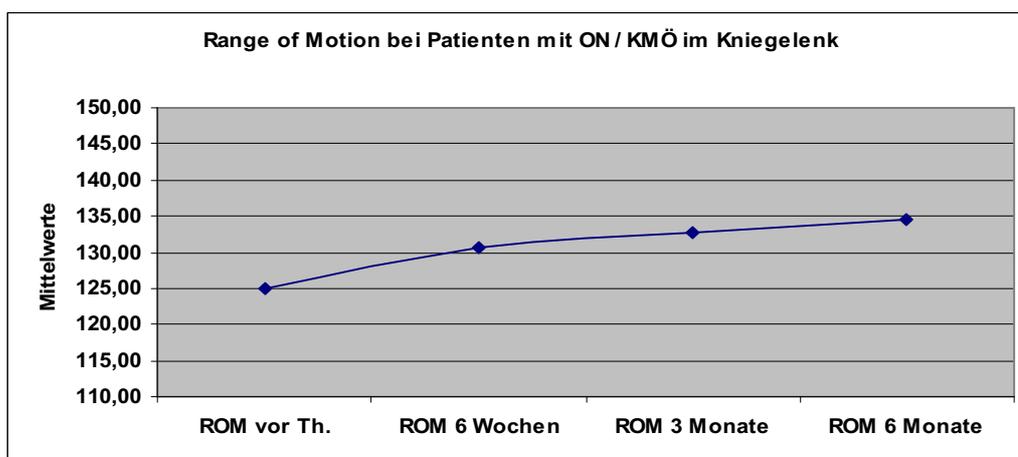


Abbildung 27. Entwicklung des ROM für das Kniegelenk bei Patienten mit ON / KMÖ. Gegenüber dem Ausgangswert konnte eine leichte Verbesserung des ROM um ca. 10° nach sechs Monaten erzielt werden.

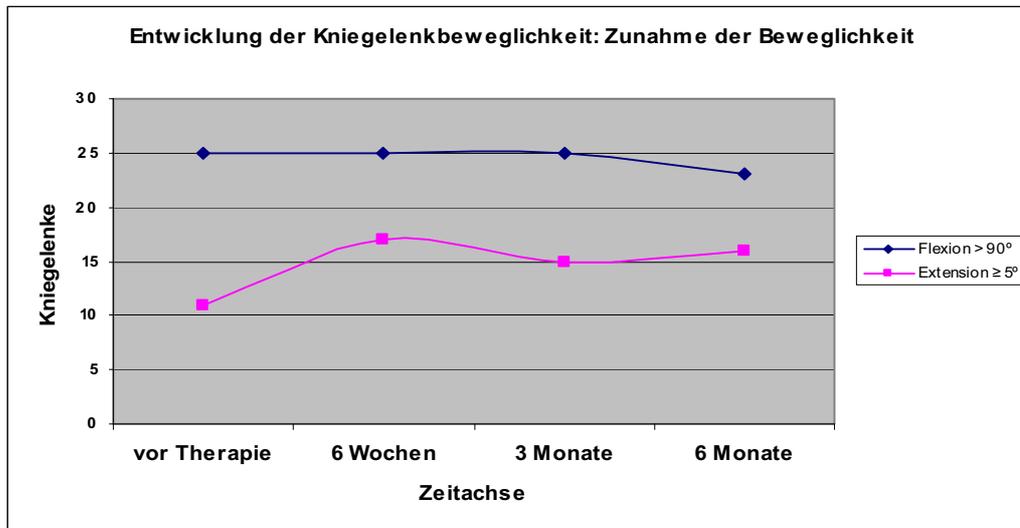


Abbildung 28. Zunahme der Beweglichkeit im Kniegelenk sechs Monate nach Iloprost.

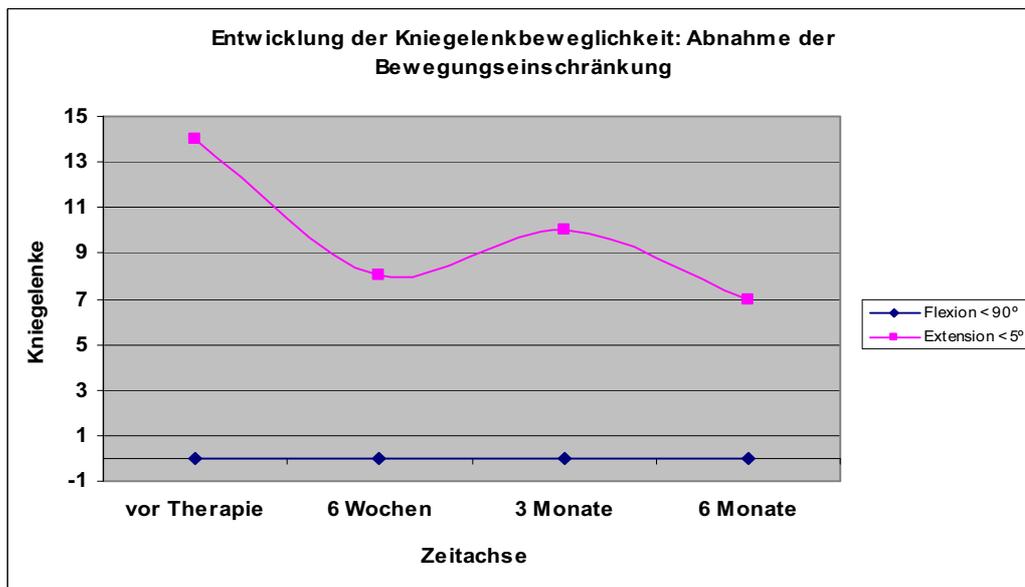


Abbildung 29. Abnahme der Bewegungseinschränkung für das Kniegelenk über sechs Monate. Für die Flexionsfähigkeit kam es zu keiner Verbesserung, jedoch trat auch keine Verschlechterung ein.

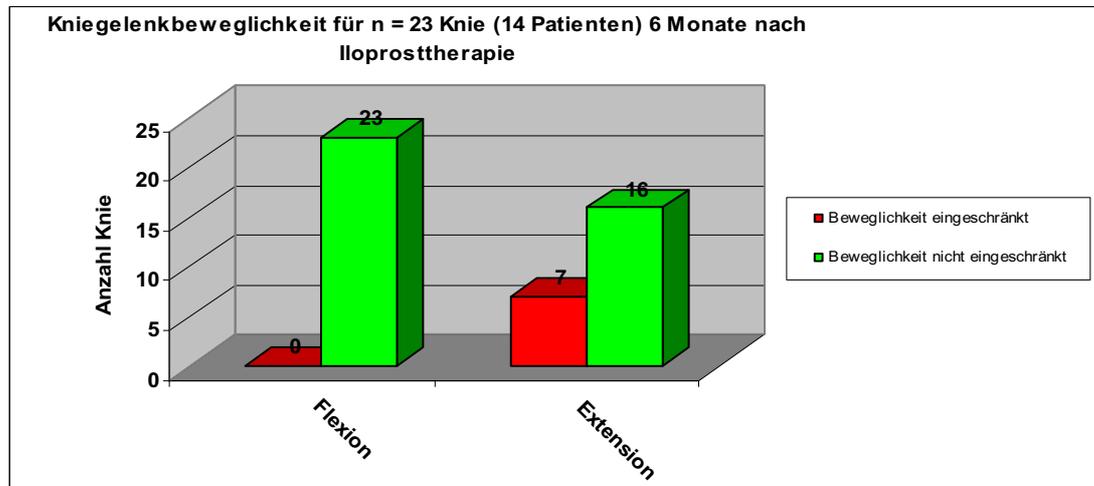


Abbildung 30. Beweglichkeit für die Extension und Flexion nach sechs Monaten. Alle Kniegelenke / Patienten konnten frei beugen.

3.3.3 Bewegungsausmaße im Sprunggelenk (OSG / USG)

In der vorliegenden Studie wurden 18 Patienten (28 Sprunggelenke) mit ON / KMÖ im Bereich des knöchernen Fußskeletts behandelt. Neben der nativ-radiologischen und MRT-Verlaufskontrolle stand die klinische Nachuntersuchung mit Dokumentation der Bewegungsumfänge im Bereich der oberen und unteren Sprunggelenke zur Verfügung, um einen möglichen funktionellen Effekt von Iloprost im Bereich der Füße zu messen. Gemessen wurden die Ebenen für die Plantarflexion / Dorsalextension im oberen Sprunggelenk (OSG), sowie die Pronation / Supination im unteren Sprunggelenk (USG).

3.3.3.1 Bewegungsausmaße vor Therapie

Für die Plantarflexion wurde vor Therapie an 22 Sprunggelenken (78 %) eine Flexion von $> 20^\circ$ gemessen. Eine Dorsalextension $> 10^\circ$ zeigten 19 (68 %) der 28 Sprunggelenke.

Insgesamt konnten 20 Sprunggelenke (71 %) > 10° supinieren und 19 (68 %) davon > 5° pronieren. Der mittlere ROM für alle 18 Patienten (28 Füße) betrug initial 76,6°. Tabelle 26 zeigt alle Dimensionen der Bewegung im OSG u. USG.

Demzufolge fand sich eine eingeschränkte Beweglichkeit für die Plantarflexion bei sechs Sprunggelenken (21 %) und neun Sprunggelenke (32 %) konnten weniger als 10° dorsalextendieren. Eingeschränkt supinieren (< 10°) und pronieren (< 5°) konnten acht (28 %) bzw. neun (32 %) der 28 Sprunggelenke, Abb. 31.

Vor Therapie	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Plantarflexion	30,0°	5,0°	50,0°	30,0	13,1
Dorsalextension	19,8°	5,0°	40,0°	20,0	9,5
Supination	17,7°	5,0°	30,0°	20,0	6,4
Pronation	9,3°	5,0°	15,0°	10,0	3,5
ROM	76,6°	40,0°	105,0°	82,5	18,4

Tabelle 26. Mittelwerte der einzelnen Bewegungsebenen im OSG / USG und der range of motion vor Therapie mit Iloprost für 28 Gelenke bei 18 Patienten.

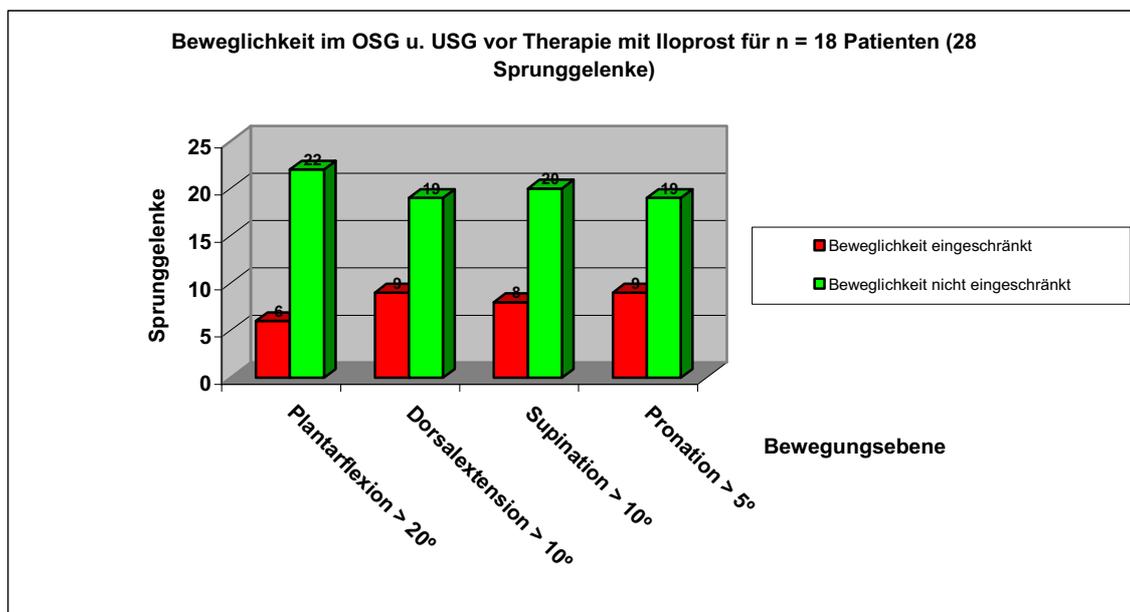


Abbildung 31. Vergleich der Beweglichkeit und Bewegungseinschränkung im Sprunggelenk vor Therapie. Die Dorsalextension, Supination und Pronation sind etwa gleich häufig eingeschränkt.

3.3.3.2 Bewegungsausmaße im OSG u. USG nach Therapie

Analog zu den Patienten mit ON / KMÖ an anderen Gelenkregionen erfolgten die follow-up Untersuchungen wiederum sechs Wochen, drei und sechs Monate nach intravenöser Infusion mit Iloprost.

Zum ersten Nachuntersuchungstermin nach sechs Wochen wurden 25 Sprunggelenke (16 Patienten, 89 %) nachuntersucht und die Messwerte dokumentiert. Dabei ergaben sich für die Plantarflexion 19 Gelenke (76 %) mit einer Flexion $> 20^\circ$. Jedoch im Vergleich zum Wert vor Therapie bedeutet das einen Rückgang von drei Gelenken (- 14 %). Eine uneingeschränkte Dorsalextension nach sechs Wochen hatten 18 Gelenke (72 %). Verglichen mit dem Befund vor Therapie bedeutet das einen Rückgang um ein OSG (- 5 %). Zusätzlich kam es zu einer Abnahme bei der Supination, hier fanden sich 19 Gelenke (76 %), die uneingeschränkt supinieren konnten, jedoch waren es vor Therapie 20 Gelenke. Die Pronation $> 5^\circ$ blieb unverändert konstant mit 19 Gelenken (76 %). Insgesamt kam es aber zu einer Zunahme des mittleren ROM für den Sechswochenwert. Er verbesserte sich von initial $76,6^\circ$ auf $83,6^\circ$. Es ist also eine Verbesserung von $7,0^\circ$ (+ 9 %) eingetreten. Nachfolgende Tabelle 27 gibt Aufschluss über die einzelnen mittleren Bewegungsebenen, die nach sechs Wochen erreicht wurden.

6 Wochen	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Plantarflexion	31,2	5,0	50,0	35,0	14,16
Dorsalextension	21,6	5,0	40,0	20,0	10,18
Supination	20,2	10,0	30,0	20,0	6,69
Pronation	10,6	5,0	15,0	10,0	3,91
ROM	83,6	50,0	105,0	90,0	18,65

Tabelle 27. Mittelwerte für die Bewegung im OSG / USG nach sechs Wochen, der ROM repräsentiert die mittlere Summe aller Bewegungsebenen.

Zum nächsten follow-up nach drei Monaten wurden wiederholt alle 16 Patienten (25 Sprunggelenke) nachuntersucht. Das entspricht einer follow-up Quote von 100 %, bezogen auf die Patientenzahl in der Sechswochenkontrolle. Eine Plantarflexion > 20° fanden wir bei 21 Gelenken (84 %), was eine Verbesserung von zwei Gelenken (+ 10 %) gegenüber dem Sechswochenzeitraum, jedoch einer Abnahme um ein Gelenk (- 4 %) gegenüber dem Ausgangswert vor Therapie bedeutet. Für die Dorsalextension fanden sich 21 Sprunggelenke (84 %) ohne Bewegungseinschränkung. Im Vergleich bedeutet das eine Verbesserung um drei Gelenke (+ 16 %) zum Sechswochentermin und zwei Gelenke (+ 10 %) zum Ausgangswert vor Therapie.

Für die Supination und Pronation ergaben sich keine Änderungen gegenüber der Sechswochenkontrolle. Es blieb für beide Bewegungsdimensionen bei 19 Gelenken (76 %), die in ihrer Beweglichkeit nicht eingeschränkt waren. Der mittlere ROM für den follow-up nach drei Monaten ergab nach der Auswertung 86,7°. Insgesamt eine Steigerung um 3,1° (+ 3,6 %) gegenüber dem Sechswochen-ROM und 10,1° (+ 11,6 %) gegenüber dem ROM *prä infusionem*. Tabelle 28 gibt eine Übersicht für die Entwicklung nach drei Monaten der Behandlung.

3 Monate	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Plantarflexion	35,2	10,0	50,0	40,0	11,32
Dorsalextension	22,1	10,0	40,0	25,0	8,79
Supination	20,0	10,0	30,0	20,0	7,07
Pronation	9,8	5,0	15,0	10,0	3,38
ROM	86,7	55,0	107,0	95,0	19,33

Tabelle 28. Entwicklung der Beweglichkeit drei Monate nach Iloprosttherapie.

Die Anzahl der Sprunggelenke mit einer Bewegungseinschränkung nach drei Monaten verteilte sich wie folgt: Vier Gelenke (16 %) für die Plantarflexion und Dorsalextension. Sowohl bei der Supination und Pronation waren sechs Gelenke (24 %) immer noch in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt.

Nach sechs Monaten standen 15 Patienten (23 Sprunggelenke) für die Auswertung zur Verfügung. Insgesamt kam es hier zu einer Verbesserung bei der Plantarflexion und Pronation sowie dem ROM. Eine Plantarflexion $> 20^\circ$ fand sich bei allen 23 Sprunggelenken (100 %), für die Dorsalextension $> 10^\circ$ ergaben sich 20 Gelenke (87 %). 20 Gelenke bedeuten gleichzeitig einen Rückgang um ein Gelenk in Bezug auf den follow-up nach drei Monaten. Die Supination $> 10^\circ$ blieb wiederum gleich bleibend zu den vorausgegangenen Kontrollen bei 19 Gelenken (82 %), jedoch um ein Gelenk vermindert im Vergleich zur Anzahl der Gelenke (20 Gelenke) vor Therapie. Bei der Pronation $> 5^\circ$ gab es eine Verbesserung zum Vorbefund um zwei Gelenke (+ 10 %) von 19 auf 21 Gelenke (91 %). Insgesamt ergab sich für den ROM nach sechs Monaten nochmals eine Verbesserung der Beweglichkeit im OSG und USG. Er lag bei $96,5^\circ$. Das bedeutet eine Verbesserung um $19,9^\circ$ (+26 %) für alle Bewegungsdimensionen, über einen Zeitraum von sechs Monaten im Vergleich zum ROM vor Therapie ($76,6^\circ$). Abbildung 32 gibt diese Entwicklung graphisch wieder. Für die Mittelwerte der Bewegungsebenen siehe auch Tabelle 29.

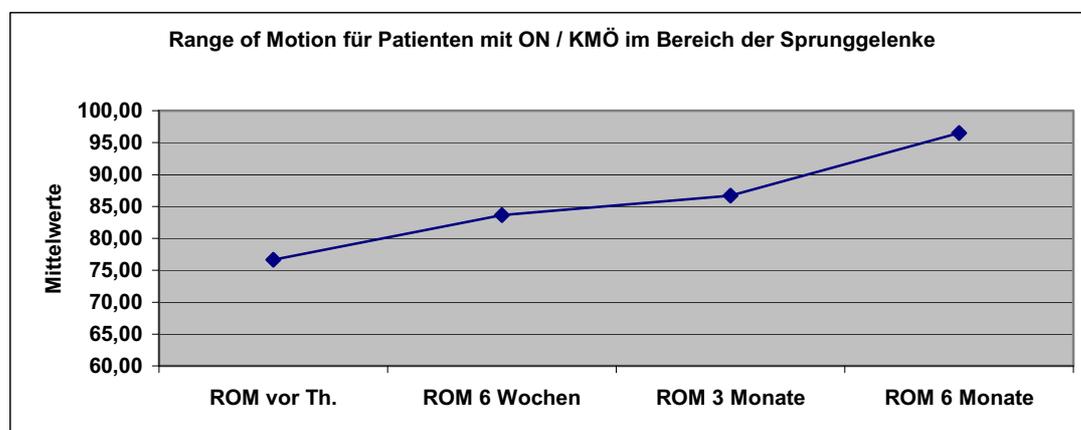


Abbildung 32. Zunahme des ROM für alle Sprunggelenke (OSG u. USG) mit ON / KMÖ über sechs Monate nach Iloprosttherapie.

6 Monate	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Plantarflexion	40,2°	25,0°	50,0°	40,0°	6,8
Dorsalextension	23,3°	10,0°	40,0°	25,0°	8,1
Supination	22,2°	10,0°	30,0°	20,0°	7,4
Pronation	11,3°	5,0°	15,0°	10,0°	3,1
ROM	96,5°	60,0°	115,0°	100,0°	16,1

Tabelle 29. Mittelwerte für die Bewegung im oberen und unteren Sprunggelenk sechs Monate *post infusionem*.

Trotz leichter Verbesserung der Bewegungseinschränkung blieben drei Sprunggelenke (13 %) in ihrer Dorsalextension eingeschränkt ($< 10^\circ$), vier Gelenke (17 %) konnten nicht über 10° supinieren und zwei Gelenke (9 %) zeigten auch nach sechs Monaten immer noch eine verminderte Pronation ($< 5^\circ$) im USG, Abbildungen 33 – 35.

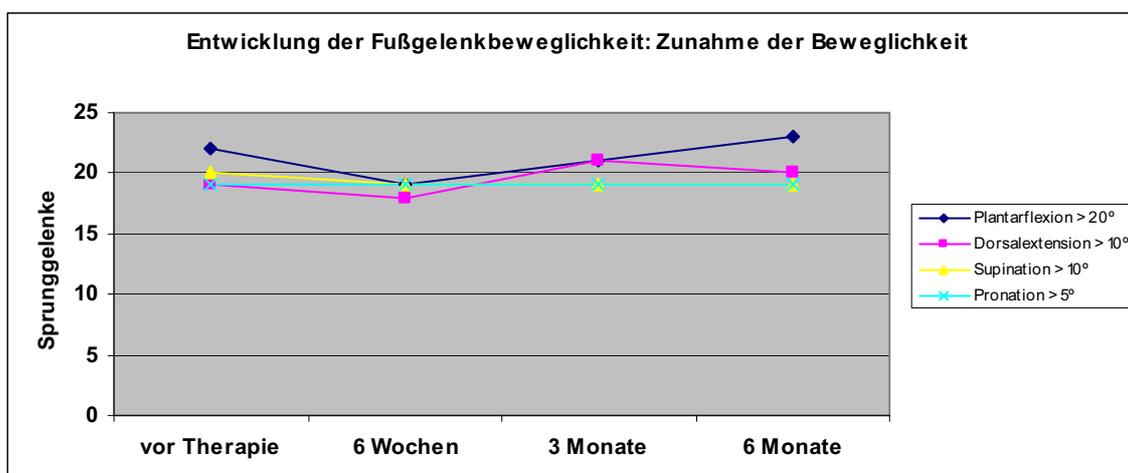


Abbildung 33. Am deutlichsten kam es zu einer Zunahme bei der Plantarflexion bei vorausgegangener Verschlechterung am Sechswochen-Kontrolltermin.

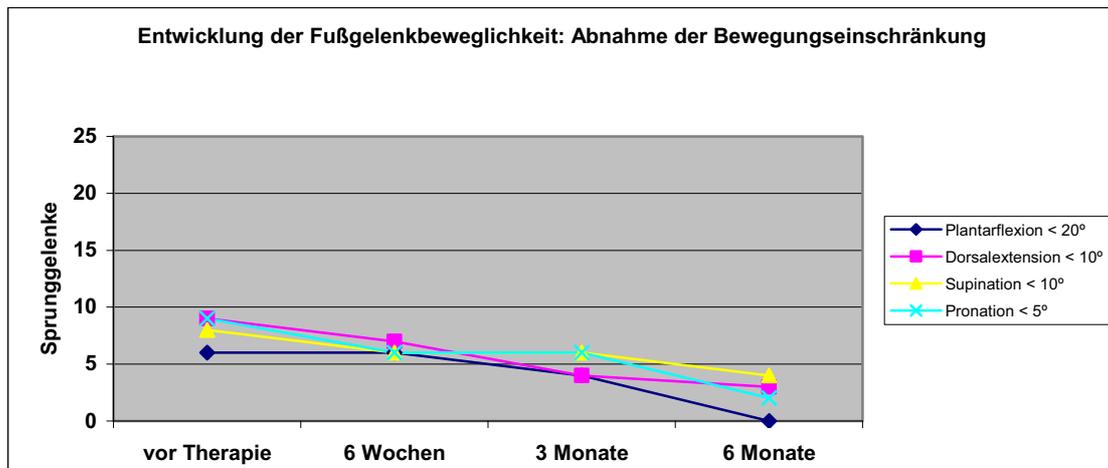


Abbildung 34. Rückgang der Bewegungseinschränkungen im OSG u. USG über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum.

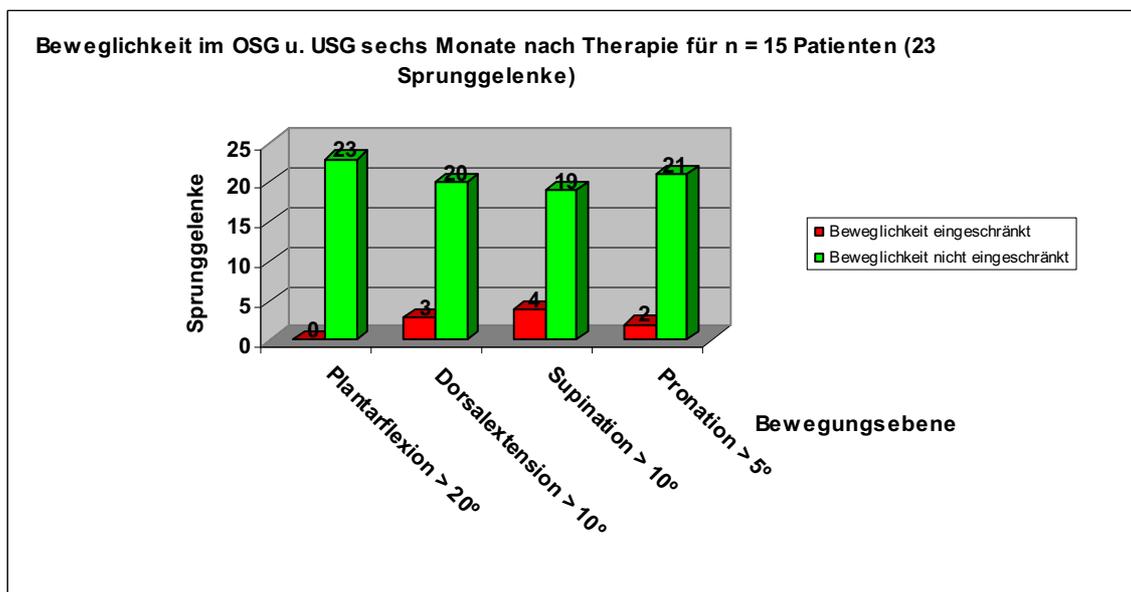


Abbildung 35. Alle Patienten mit einer On / KMÖ im Bereich der Sprunggelenke hatten nach Abschluss der Beobachtungsphase eine uneingeschränkte Plantarflexion.

3.3.4 Bewegungsausmaße im Schultergelenk

Drei der 61 Patienten (5 %) hatten eine ON am Humeruskopf. Von diesen drei Patienten konnten wir einen über sechs Monate auswerten, die restlichen zwei kamen nur zu der Sechswochen- und der Dreimonats-Nachkontrolle. Danach standen sie nicht mehr zur Verfügung. Von einer Patientin wissen wir jedoch, dass sie zur Implantation einer Schulterendoprothese in einer anderen Klinik aufgebeten wurde. Vor Therapie und im klinischen follow-up haben wir die Schultergelenkbeweglichkeit ermittelt durch Messung der Anteversion, Retroversion (beide in der Sagittalebene), Innenrotation und Außenrotation (beide bei 90,0° axial gehobenen Arm).

3.3.4.1 Bewegungsausmaße vor Therapie

Zwei der drei Schultergelenke (67 %) konnten über 100,0° antevertieren und waren somit in der Anteversion nicht eingeschränkt. Gleichfalls ergaben sich zwei Schultergelenke (67 %) mit einer freien Retroversion über 20,0°. Eine freie Innenrotation > 40,0° fanden wir bei keinem der drei Schultergelenke (0 %). Ein Schultergelenk (33 %) konnte vor Therapie über 40,0° außenrotieren. Daraus folgt für die Bewegungseinschränkung vor Therapie: Anteversion: 1 Gelenk (33 %), Retroversion: 1 Gelenk (33 %), Innenrotation: 3 Gelenke (100%), Außenrotation: 2 Gelenke (67 %). Dies bedeutet, dass die Innenrotation von allen Bewegungsebenen am häufigsten schmerzhaft eingeschränkt war. Den mittleren ROM, sowie die mittlere Beweglichkeit gibt nachstehende Tabelle 30 wieder. Abbildung 36 verdeutlicht die Verteilung der Bewegungseinschränkung vor Iloprosttherapie.

vor Therapie	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Anteversion	111,7°	100,0°	125,0°	110,0°	12,58
Retroversion	25,0°	20,0°	30,0°	25,0°	5,0
Innenrotation	36,7°	35,0°	40,0°	35,0°	2,89
Außenrotation	41,7°	40,0°	45,0°	40,0°	2,89
ROM	215,0°	205,0°	235,0°	205,0°	17,32

Tabelle 30. ROM und Bewegungsniveaus vor Therapie für drei Schultergelenke *prä infusionem*.

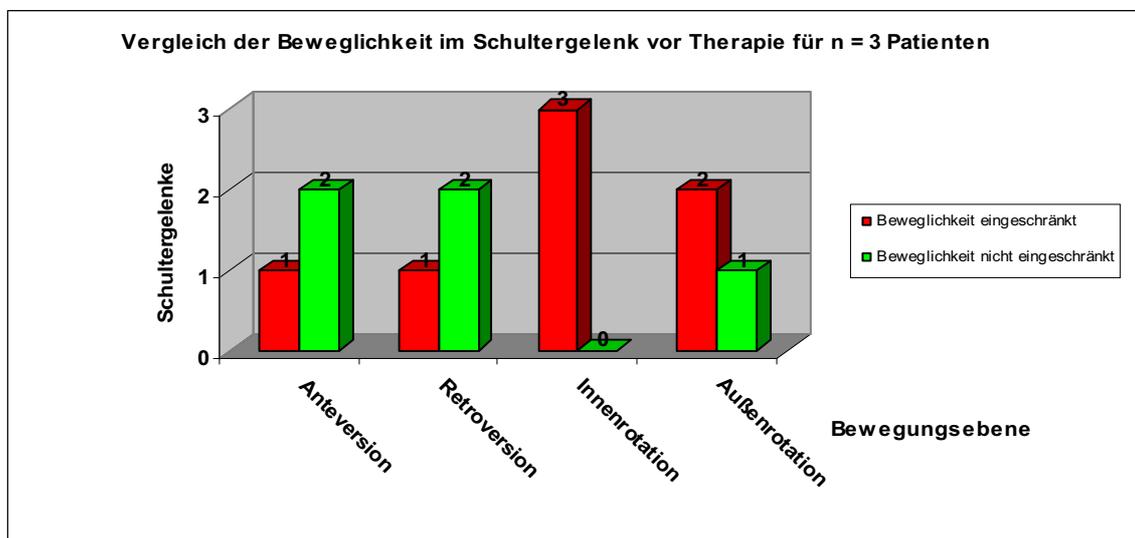


Abbildung 36. Verteilung der Schulterbeweglichkeit nach den vier Bewegungsebenen vor Iloprosttherapie. Die Innenrotation war bei allen Patienten schmerzhaft eingeschränkt.

3.3.4.2 Bewegungsausmaße im Schultergelenk nach Therapie

Ein Schultergelenk konnte über sechs Monate ausgewertet werden, die zwei anderen jedoch nur bis zum Dreimonats-follow-up. Beide Patienten sind danach nicht mehr zu den Nachkontrollen erschienen. Von einem der drop-out Patienten wissen wir, dass es zu einer Totalprothesenversorgung in einer anderen Klinik kam.

In der ersten follow-up Untersuchung nach sechs Wochen wurden alle drei Patienten (100 %) nachuntersucht. Im Vergleich zu der Voruntersuchung (*prä infusionem*) konnten alle drei Patienten über 100,0° antevertieren (+ 33 %). Die Innenrotation war vor Iloprostinfusion für alle drei Patienten schmerzhaft eingeschränkt, in der Sechswochenkontrolle konnten zwei der drei Patienten über 40,0° innenrotieren (+ 67 %). Die Retroversion und Außenrotation verbesserte sich jeweils um ein Gelenk ohne Bewegungseinschränkung (+ 33 %). Der mittlere ROM für alle drei Gelenke verbesserte sich leicht von 215,0° *prä infusionem* auf 233,0° nach sechs Wochen (+ 8,3 %). Siehe Tab. 31.

sechs Wochen	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Anteversion	115,0°	105,0°	130,0°	110,0°	13,2
Retroversion	28,3°	25,0°	35,0°	25,0°	5,7
Innenrotation	45,0°	40,0°	50,0°	45,0°	5,0
Außenrotation	45,0°	40,0°	50,0°	45,0°	5,0
ROM	233,3°	210,0°	265,0°	225,0°	28,4

Tabelle 31. Bewegungsmaße in der Sechswochenkontrolle für 3 Schultergelenke.

Nach drei Monaten konnten wiederholt alle drei Patienten (100 %) nachuntersucht werden. Die Ante- und Retroversion war für alle drei Patienten wie in der Sechswochenkontrolle nicht eingeschränkt, allerdings zeigte sich eine leichte Zunahme der mittleren Anteversion auf von 115,0° auf 118,3° (+ 2,9 %) und eine leichte Abnahme der mittleren Retroversion von 28,3° auf 26,7° (- 5,6 %) (Tab. 32). Definitionsgemäß war die Retroversion nicht eingeschränkt (> 20,0°). Der ROM verringerte sich ebenfalls von 233,3° auf 225,0° (-3,5 %) gegenüber dem ROM in der Sechswochenkontrolle, verbesserte sich jedoch gegenüber dem ROM vor Iloprosttherapie (+ 4,4 %).

drei Monate	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Standardabweichung
Anteversion	118,3°	110,0°	125,0°	120,0°	7,6
Retroversion	26,7°	30,0°	45,0°	25,0°	2,9
Innenrotation	38,3°	30,0°	45,0°	40,0°	7,6
Außenrotation	41,7°	40,0°	45,0°	40,0°	2,9
ROM	225,0°	225,0°	225,0°	225,0°	0

Tabelle 32. Bewegungsmaße in der Dreimonatskontrolle für 3 Schultergelenke.

Für die follow-up Untersuchung nach sechs Monaten stand nur ein Patient zu Verfügung (- 67 %). Die Bewegungsumfangmessung erbrachte die folgenden absoluten Messwerte: Anteversion 130,0°, Retroversion 35,0°, Innenrotation 30,0°, Außenrotation 35,0°, ROM 230,0°.

Eine Übersicht über die Entwicklung der Schulterbeweglichkeit geben die Abbildungen 37 u. 38 wieder.

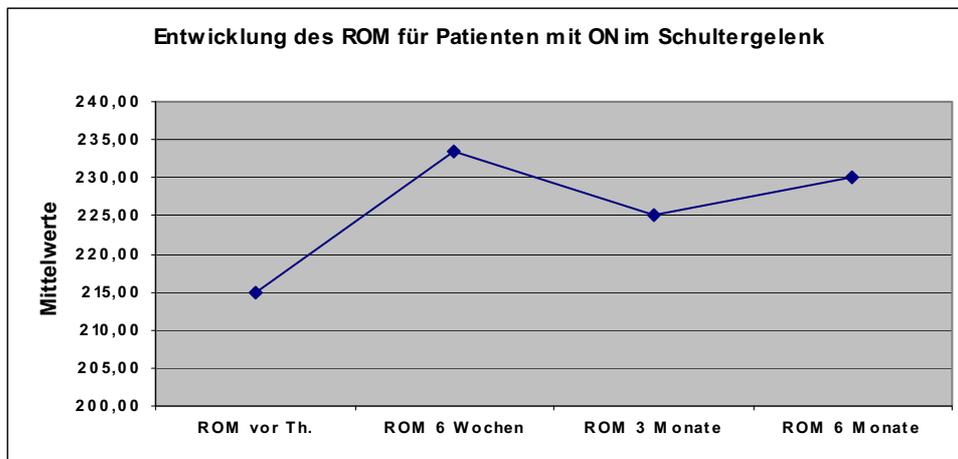


Abbildung 37. Zunahme des ROM über sechs Monate post infusionem für initial n = 3 Schultergelenke. Für den ROM nach sechs Monaten konnte nur ein Patient ausgewertet werden, so dass die Markierung für den Sechsmonatswert keinen Mittelwert, sondern den Absolutwert repräsentiert.

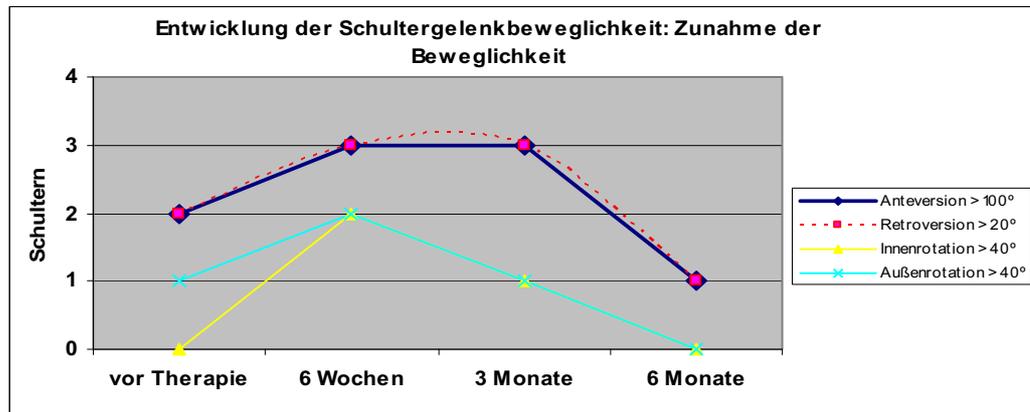


Abbildung 38. Zunahme der Schulterbeweglichkeit. Da in der Sechsmontatskontrolle nur einer von drei Patienten zur Verfügung stand, zeigt sich hier eine scheinbare Verschlechterung in der Abschlussuntersuchung. Tatsächlich waren in der Sechsmontatskontrolle nur die Innen- und die Außenrotation eingeschränkt (Wert 0). Die Ordinate stellt die Anzahl der Schultergelenke dar.

3.4 Ergebnisse der Fragebögen

Mit den Fragebögen wurden bei den Patienten funktionelle Einschränkungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen. Zur Anwendung kamen der Harris-Hip-Score, der Knee-Society-Score, sowie der SF-36 Fragebogen. Der Harris-Hip-Score, als auch der Knee-Society-Score haben aus zwei Gründen eine wichtige Relevanz bei der Beurteilung des Therapieerfolgs. Zum einen erfassen beide Fragebögen sehr differenziert die Schmerzproblematik in Alltagssituationen und die jeweilige Funktionalität in der Hüfte bzw. im Knie. Zum anderen werden beide Fragebögen in vielen vergleichbaren Studien angewendet. Dadurch erhöht sich die Vergleichbarkeit von Ergebnissen anderer Studien und die Bewertung des Erfolgs. Insgesamt können dadurch für zukünftige, therapeutisch relevante Entscheidungen bei der Therapie der Osteonekrosen und Knochenmarködeme genauere Aussagen getroffen werden. Die Ergebnisse wurden prä- und posttherapeutisch im Verlauf vergleichend dargestellt. Die definitiven Messzeitpunkte waren für jeden Patienten: vor Infusion und drei bzw. sechs Monate nach Infusion, im Rahmen des klinisch radiologischen follow-up.

3.4.1 Ergebnisse des Harris-Hip-Score

Es handelt sich um 32 Patienten (39 Hüften) *prä infusionem*; in der ersten Nachkontrolle nach drei Monaten wurden 28 Patienten (34 Hüften), und nach sechs Monaten 25 Patienten (31 Hüften) ausgewertet. Der durchschnittliche Punktwert vor Therapie betrug 52,6 Punkte von maximal 100 zu erreichenden Punkten. Prozentual gesehen ergibt sich der gleiche Mittelwert von 52,6 %. In der ersten Nachkontrolle, drei Monate nach Iloprost, ist der durchschnittliche Punktwert auf 72,9 Punkte angestiegen. Das entspricht einem Anstieg von 20,3 Punkten (+ 38,6 %) gegenüber dem Ausgangswert. Nach sechs Monaten kam es nochmals zu einer leichten Verbesserung des durchschnittlichen Punktwertes um 5,2 auf 78,1 Punkte. Gegenüber dem Ausgangswert ergibt sich eine Verbesserung um 48,5 % nach sechs Monaten, sowie 7,1 % gegenüber dem Wert nach drei Monaten. Abbildung 39 gibt die Entwicklung des HHS graphisch wieder.

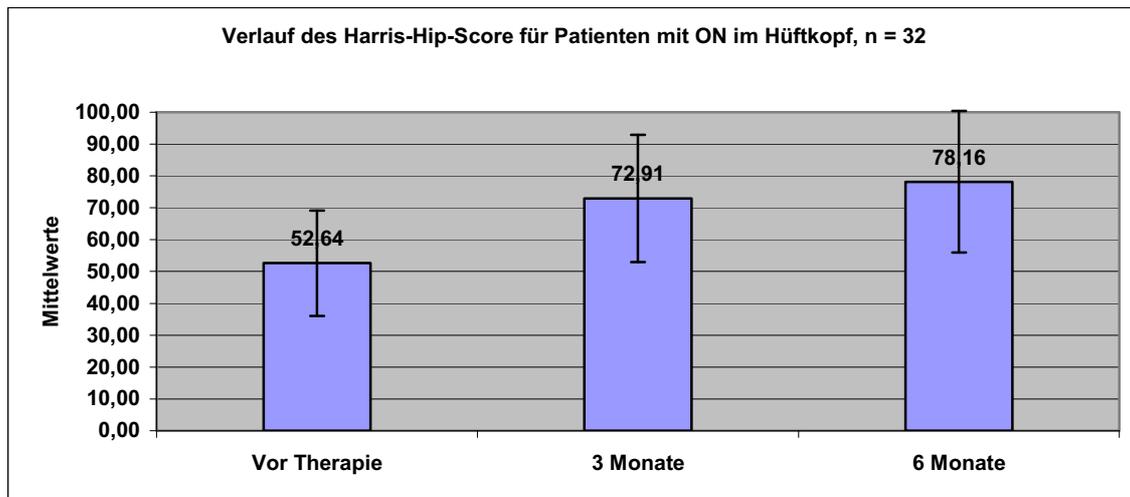


Abbildung 39. Harris Hip Score bei Patienten mit ON / KMÖ.

Da die Gewichtung der Schmerzen im HHS einen maßgeblichen Teil beim Punktwert des Gesamtscores beiträgt, wurde eine Zunahme über 70 Punkte als „erfolgreich“ bezogen auf dem HHS definiert. Eine Zunahme der Punkte kann als Schmerzurückgang bzw. Verbesserung der Funktionalität gedeutet werden. Das Ergebnis für unsere Studienpopulation zeigt folgende Abb. 40:

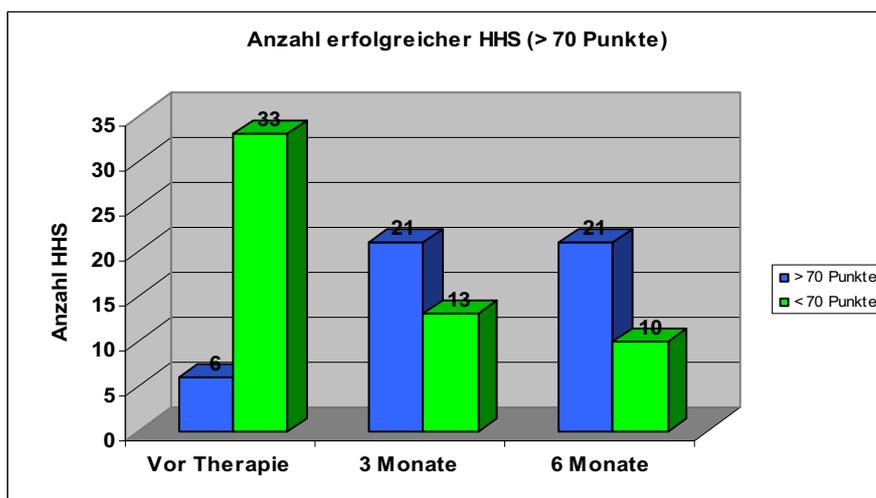


Abbildung 40. Anzahl erfolgreicher HHS mit einem Punktwert über 70. Erläuterung siehe Text.

Abbildung 40 zeigt einen deutlichen Rückgang der Patienten mit einem HHS < 70 Punkten. Waren es initial noch 33 (84,6 %) Hüften, so waren es nach drei Monaten noch 13 (38,2 %) und nach sechs Monaten nur noch zehn (32,2 %) Hüften. Verteilt auf die Messzeiträume und Anzahl der Patienten ergaben sich 26 (81,2 %) von 32 Patienten mit weniger als 70 Punkte vor Therapie, nach drei Monaten fanden sich zehn (35,7 %) von 28 Patienten und nach sechs Monaten nur noch acht (32 %) von 25 Patienten, die einen Punktwert unter 70 erreichten.

Hingegen kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Fragebögen mit > 70 Punkten von insgesamt sechs vor Therapie auf 21 nach drei Monaten. Prozentual gesehen entspricht das einer Zunahme von 350 %. Im Bezug auf den Vergleich nach sechs Monaten konnte keine Verbesserung erzielt werden, lediglich ein leichter Anstieg der Mittelwerte (siehe Tab. 33; Abb. 39 u. 40).

Statistik HHS	vor Therapie	3 Monate	6 Monate
Mittelwert	52,6	72,9	78,2
Minimum	23,0	30,0	100,0
Maximum	84,0	100,0	100,0
Median	54,0	78,0	85,0
Standardabweichung	16,5	20,0	22,2

Tabelle 33. Streumaße zur Beschreibung des HHS.

Eine genauere Aufteilung nach der Anzahl der Patienten, die mehr als 70 Punkte erreichten, ergab die folgenden Ergebnisse: sechs (18,8 %) von 32 Patienten vor Therapie, 18 (64,3 %) von 28 Patienten nach drei Monaten und 17 (68 %) von 25 Patienten nach sechs Monaten.

3.4.2 Ergebnisse des Knee-Society-Score

Der KSS setzt sich aus zwei Abschnitten zusammen. Ein Abschnitt für die Patientenbefragung (Funktions-Score) und einem weiteren Abschnitt für die klinische Beurteilung (Knee-Score). Der maximal erreichbare Punktwert pro Abschnitt beträgt 100 Punkte. Das Gesamtergebnis wird durch Addition beider Einzelabschnitte ermittelt und beträgt somit maximal 200 erreichbare Punkte. Der Punktwert wird abstuft in die vier Klassen: „Sehr gut“, „Gut“, „Befriedigend“ und „Schlecht“ eingeteilt. Tabelle 34 verdeutlicht diesen Zusammenhang und zeigt den dazugehörigen Punktwert für die jeweilige Gruppierung.

KSS Gesamtergebnis = Funktionsscore + Kneescore	
Einteilung:	Punkte:
Sehr gut (Excellent)	180 bis 200
Gut (Good)	160 bis 179
Befriedigend (Fair)	140 bis 159
Schlecht (Poor)	< 140

Tabelle 34. Einteilung der Ergebnisse im KSS.

Es wurden 14 Patienten (23 Knie) vor Iloprosttherapie, 14 Patienten (23 Knie) nach drei Monaten und 13 Patienten (21 Knie) nach sechs Monaten ausgewertet. Der durchschnittliche Punktwert betrug für alle 14 Patienten vor Therapie 114,2 Punkte. Nach drei Monaten kam es zu einer mittleren Verbesserung auf 156,7 Punkte und nach sechs Monaten erreichten unsere Kniepatienten durchschnittlich 185,5 Punkte von maximal 200 erreichbaren (siehe auch Abb. 41, Tab. 35). Bezogen auf die Klassifikation im KSS bedeutet die mittlere Punktverteilung ein „schlechtes Ergebnis“ der Fragebögen vor Iloprosttherapie, ein „befriedigendes Ergebnis“ nach drei Monaten und ein „sehr gutes Ergebnis“ nach sechs Monaten.

Ein direkter Vergleich der Mittelwerte nach Therapie mit dem prätherapeutischen Wert verdeutlicht die Verbesserung um 37,2 % nach drei Monaten und eine Verbesserung um 62,4 % nach sechs Monaten.

Statistik KSS	vor Therapie	3 Monate	6 Monate
Mittelwert	114,2	156,7	185,5
Minimum	60,0	100,0	154,0
Maximum	169,0	195,0	200,0
Median	115,0	160,0	185,0
Standardabweichung	27,3	25,5	15,6

Tabelle 35. Streumaße zur Beschreibung des KSS.

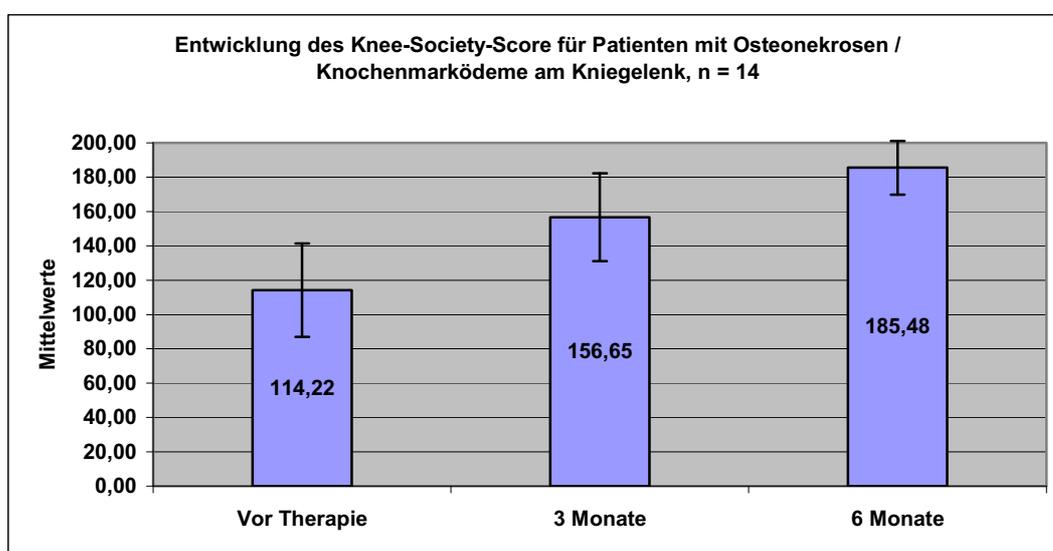


Abbildung 41. KSS im sechsmonatigen Verlauf. Dargestellt ist die durchschnittliche Punktzahl über dem gesamten Beobachtungszeitraum.

Die Einteilung der Fragebögen in die vier Ergebnisklassen über den gesamten Zeitraum zeigt nachstehende Tabelle 36 (siehe auch Abb. 42). Es kommt zu einem eindeutigen Rückgang der „schlechten“, sowie einem Anstieg der „sehr guten“ Ergebnisse. Nach sechs Monaten wurde kein Kniegelenk mit einem „schlechten“ KSS gemessen.

KSS (Anzahl)	vor Therapie	3 Monate	6 Monate
Sehr gut (Excellent)	0	5	16
Gut (Good)	1	8	2
Befriedigend (Fair)	5	7	3
Schlecht (Poor)	17	3	0
Summe	23	23	21

Tabelle 36. Klassifizierung der Ergebnisse nach dem erreichten Punktwert. Nach sechs Monaten fand sich kein Fragebogen mehr mit einem „schlechten“ Ergebnis.

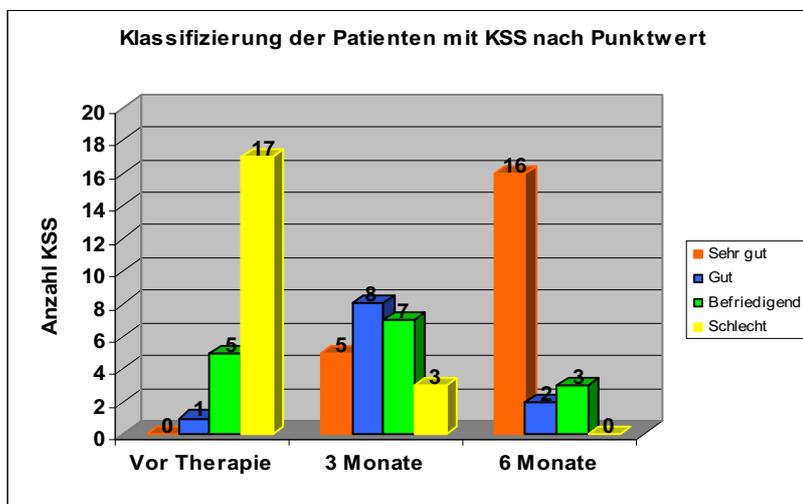


Abbildung 42. Klassifizierung der Ergebnisse im KSS. Konsekutive Verbesserung der „sehr guten“ Ergebnisse.

Zur weiteren Aufschlüsselung der Ergebnisse wurde der KSS darüber hinaus nach der Zunahme der beiden Bewertungssysteme (Knee-Score, Funktions-Score) getrennt im zeitlichen Verlauf untersucht. Dabei erlangten die Probanden im Mittel für den Funktions-Score: 51,74 Punkte vor Iloprostinfusion, 69,78 Punkte (+ 34,9 %) nach drei Monaten und 89,76 Punkte (+ 73,5 %) in der Abschlusskontrolle nach sechs Monaten. In dem Knee-Score wurden die nachfolgenden Mittelwerte erzielt: 62,48 Punkte vor Iloprostinfusion, 86,87 Punkte (+ 39 %) nach drei Monaten und 95,71 Punkte (+ 53,2 %) nach sechs Monaten (Abb. 43). Die Analyse des Knee-Score zeigt, dass zu diesem guten Ergebnis nach sechs Monaten wesentlich der Parameter „Schmerz“ beiträgt.

Er bildet mit maximal 50 Punkten 50 % der erreichbaren Punktzahl ab. Die Funktionalität (Gehen, Treppensteigen, Benutzen einer Gehhilfe) im Knie aus Sicht des Patienten bildet die Auswertungsgrundlage für den Funktions-Score. Ein Rückgang der Schmerzen und die funktionelle Verbesserung im Kniegelenk korreliert mit einer steigenden Gesamtpunktzahl im KSS. Für den Gesamtscore konnten damit im Mittel sehr gute, gute und befriedigende Ergebnisse erreicht werden.

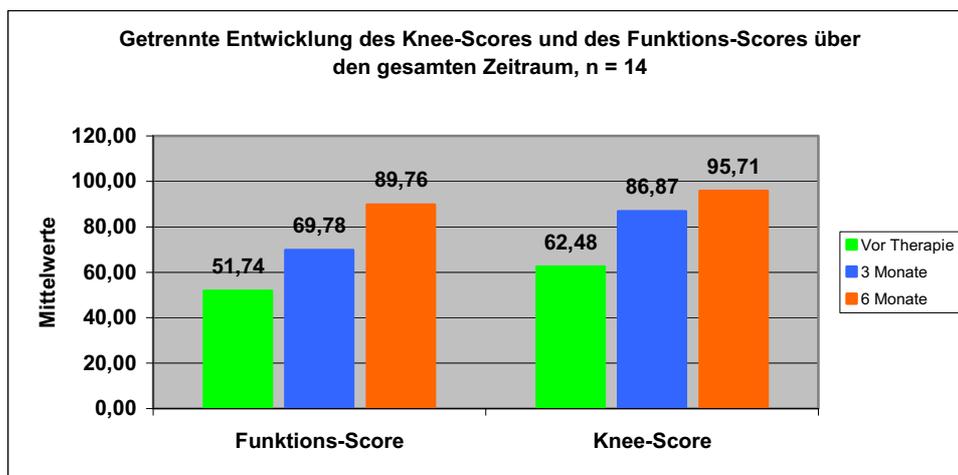


Abbildung 43. Insgesamt kam es zu einer gleichmäßigen Verbesserung in beiden Teilen des KSS. Die besten Ergebnisse wurden im Knee-Score erreicht. Die Gewichtung der Schmerzen bildet dort 50 % der erreichbaren Punktzahl. Dabei korreliert ein hoher Punktwert mit geringeren Schmerzen im Kniegelenk.

3.4.3 Ergebnisse des SF-36

Insgesamt setzt sich der SF-36 aus acht Subskalen zusammen, wobei die Auswertung durch Addition der angekreuzten Items einer Skala gebildet wurde. Je nach Auswertvorschrift pro Skala wurden einige Antworten (Rohwerte) noch „rekalibriert“ und „umgepolt“, und anschließend in Werte zwischen 0 und 100 „transformiert“. Dadurch ist wiederum ein interner Vergleich aller Subskalen untereinander im eigenen Studienkollektiv möglich, sowie der Vergleich der Skalen (Ergebnisse) mit denen anderer Forschungsgruppen. In der vorliegenden Studie erfolgte der Vergleich der Subskalen im zeitlichen Verlauf untereinander, mit Werten bei Arthropathieerkrankten (Gelenkrheumatismus, Arthrose, Arthritis) und einer gesunden deutschen Normstichprobe als Vergleichsgruppe.

Tabelle 37 gibt einen Überblick über die statistischen Kennzahlen in unserem Kollektiv. Wichtige Parameter für einen Vergleich stellen der Mittelwert und die Standardabweichung dar. Der Fragebogen wurde jeweils zu drei Zeitpunkten dargeboten: vor Therapie, nach drei Monaten und nach sechs Monaten. Grundlage der vorliegenden Ergebnisse sind die Mittelwerte von 35 Studienteilnehmern.

Vor Therapie (n = 35)	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Mittelwert	37,43	24,29	30,94	48,37	40,60	55,71	53,31	60,29
Minimum	0,00	0,00	0,00	5,00	5,00	0,00	0,00	20,00
Maximum	95,00	100,00	100,00	97,00	80,00	100,00	100,00	84,00
Median	30,00	0,00	24,00	45,00	40,00	62,50	100,00	68,00
Standardabweichung	26,13	36,12	24,25	20,63	18,96	27,34	49,32	18,51

Nach 3 Monaten (n = 32)	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Mittelwert	55,16	56,25	53,47	54,50	51,56	70,31	68,72	60,31
Minimum	5,00	0,00	13,00	5,00	5,00	12,50	0,00	20,00
Maximum	95,00	100,00	100,00	97,00	80,00	100,00	100,00	96,00
Median	57,50	62,50	57,00	54,50	50,00	75,00	100,00	68,00
Standardabweichung	28,78	42,60	27,49	21,60	20,57	27,82	45,55	18,80

Nach 6 Monaten (n = 28)	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
Mittelwert	73,28	68,10	70,34	57,34	54,48	78,45	80,46	68,72
Minimum	5,00	0,00	10,00	5,00	0,00	0,00	0,00	12,00
Maximum	100	100,00	100,00	97,00	80,00	100,00	100,00	92,00
Median	85,00	100,00	74,00	57,00	60,00	87,50	100,00	72,00
Standardabweichung	25,96	42,73	27,10	19,99	18,96	27,12	38,34	19,61

Tabelle 37. Statistische Kennzahlen zum SF-36 im vorliegenden Patientengut für den gesamten Untersuchungszeitraum. Die Abkürzungen stehen für die acht Subskalen die den SF-36 bilden (siehe Kapitel 2.2.4.4).

Beim internen Vergleich der Ergebnisse jeder einzelnen Subskala (Abb. 44) fällt auf, dass es insgesamt während allen Untersuchungszeitpunkten zu einer Verbesserung in jeder Skala gekommen ist. Im Hinblick auf unser Patientengut, Klinik und Ätiologie der zugrundeliegenden Erkrankung (ON / KMÖ), kam es zu einem deutlichen Anstieg der beiden Skalen für „Schmerz“ und „Körperliche Funktion“.

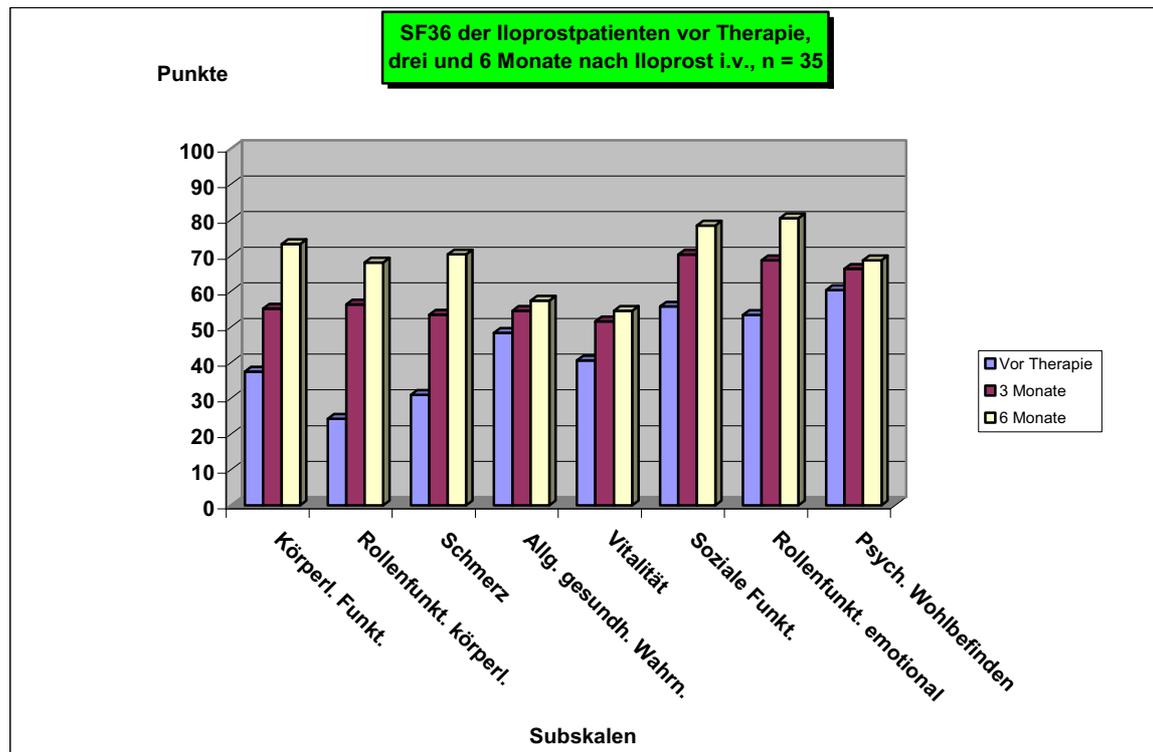


Abbildung 44. Entwicklung der acht Skalenmittelwerte des SF-36. Es kommt zu einer Zunahme in allen Skalen, was einer subjektiv besseren Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Befragten gleichkommt. Beachte die Subskalen: Körperliche Funktion, Körperliche Rollenfunktion, Schmerz. Hier kam es zu einer deutlichen Zunahme (Verbesserung) der Punktwerte.

Da die transformierten Werte auf einer Skala von 0 bis 100 dargestellt werden, kann eine Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) auch prozentual angegeben werden. Nachstehende Tab. 38 zeigt alle Veränderungen über den ganzen Untersuchungszeitraum an. Dargestellt ist die prozentuale Verbesserung im Vergleich zum Ausgangsmittelwert vor Therapie. Bei Betrachtung der Subskalen für die „körperliche Rollenfunktion“ und der „körperlichen Schmerzen“ wird deutlich, dass hier die wesentlichste Verbesserung eingetreten ist. Erreichten die Patienten in der Schmerzsubskala im Mittel vor Iloprosttherapie 30,94 Punkte, so verbesserten sie sich im ersten follow-up nach drei Monaten um 22,53 Punkte auf durchschnittlich 53,47 Punkte (+ 72,8 %) und erreichten im Mittel nach sechs Monaten 70,34 Punkte (+ 127,34 %).

Im Bereich der „körperlichen Rollenfunktion“ verbesserten sich die Patienten nach sechs Monaten um 180,36 % auf 68,10 Punkte (+ 43,81 Punkte) gegenüber der Punktzahl vor Iloprostgabe (24,29 Punkte). Prozentual und absolut entspricht das mehr als einer Verdoppelung der durchschnittlich erreichten Punktzahl für die körperliche Rollenfunktion und für das Schmerzempfinden nach sechs Monaten, für die körperliche Rollenfunktion schon bereits nach drei Monaten. Ein höherer Punktwert korreliert mit einem geringeren Ausmaß an körperlichen Schmerzen und einer geringeren Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten und bedeutet in der Gesamtsumme eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für keine weitere Subskala konnte in den Verlaufskontrollen eine Punktwertverdoppelung beobachtet werden (Tab. 38).

Skalen des SF-36	vor Infusion [Mittelwert]	3 Monate: plus in [%]	6 Monate: plus in [%]
körperliche Funktion	37,43	47,36%	95,77%
körperliche Rollenfunktion	24,29	131,57%	180,36%
körperliche Schmerzen	30,94	72,81%	127,34%
allg. Gesundheitswahrnehmung	48,37	12,67%	18,54%
Vitalität	40,60	26,99%	34,18%
soziale Funktion	55,71	26,20%	40,81%
emotionale Rollenfunktion	53,31	28,90%	50,92%
psych. Wohlbefinden	60,29	9,98%	13,98%

Tabelle 38. Prozentuale Verbesserung der einzelnen Subskalen im SF-36 gegenüber dem Ausgangswert vor Infusion. Eine Verdoppelung (> 100%) der erreichten mittleren Punktzahl wurde nur in den Subskalen für die körperliche Rollenfunktion und körperliche Schmerzen erzielt. Beachte Progression bei der körperlichen Funktion.

Die Ergebnisse in der Skala für die „körperliche Funktion“ weisen gleichfalls auf eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, insbesondere für die körperlichen Aktivitäten (gehen, Treppen steigen, bücken, heben, anstrengende Tätigkeiten ausüben) hin. Es kam hier nach drei Monaten zu einer Verbesserung um 47,36 % (+ 17,73 Punkte), und nach sechs Monaten verbesserten sich die Ergebnisse um 95,77 % auf 73,28 Punkte (+ 35,85 Punkte). Die drei Subskalen (KÖFU, KÖRO, SCHM) bilden die körperliche und funktionelle Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab.

Bei genauerer Analyse der weiteren Subskalen (AGES, VITA, SOFU, EMRO, PSYC) fällt auf, dass die Verbesserung hier nach Iloprosttherapie schwächer ausfällt (Tab. 38). Diese Skalen bilden die persönliche, emotionale, psychische und soziale Komponente der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung im SF-36 ab. Im Mittel verbesserten sich die fünf Subskalen nach drei Monaten um 20,9 % und in der Sechsmontatskontrolle um 31,7 % (Abb. 45).

Zusammenfassend kam es in unserer Studienpopulation zu einer charakteristischen Verbesserung der körperlichen und funktionellen Funktion, sowie Verringerung der Schmerzen. Eine konklusive Aussage, bezüglich eines möglichen Zusammenhangs der Iloprostwirkung und der Verbesserung der Lebensqualität, kann an dieser Stelle jedoch nicht gemacht werden.

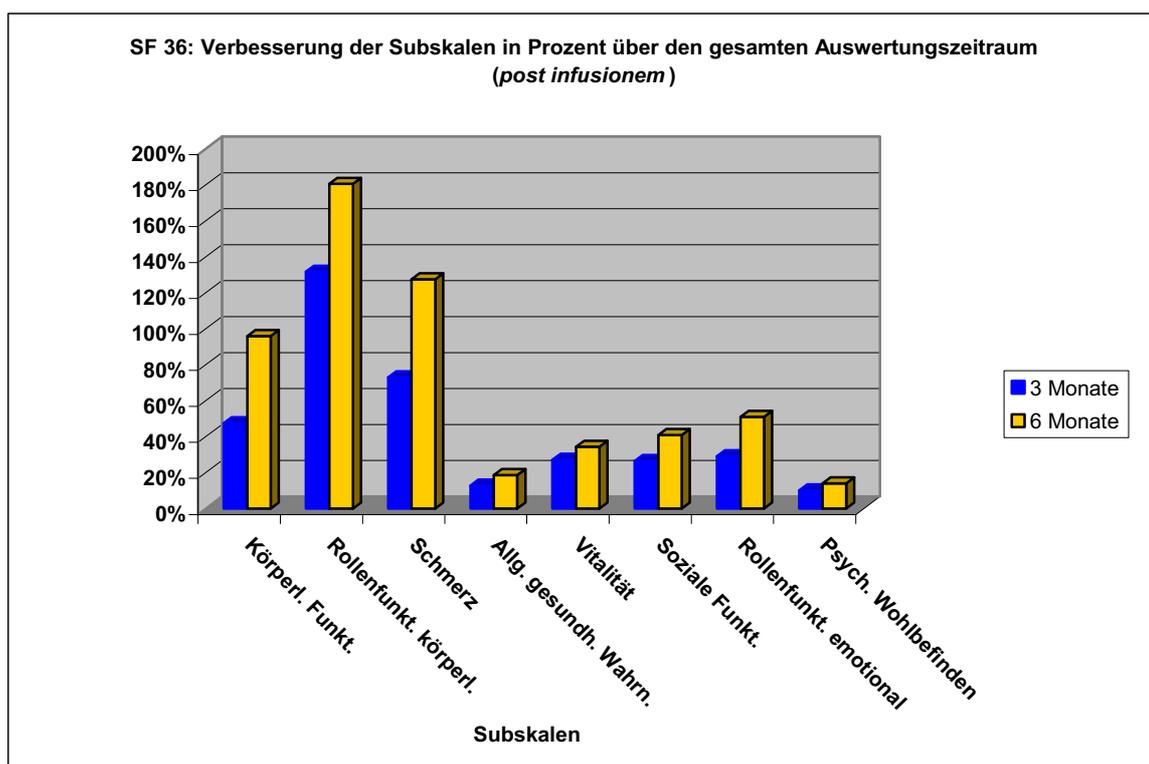


Abbildung 45. Prozentuale Entwicklung der einzelnen Subskalen der Iloprostpatienten nach drei und sechs Monaten. Alle Bereiche im SF-36 die das körperliche und funktionelle Ausmaß der Lebensqualität und die Beeinflussung durch Schmerzen messen, haben sich in den Verlaufskontrollen deutlich verbessert. In allen anderen Bereichen kam es nur zu einer leichten Progression.

Um eine Aussage über die subjektive Krankheitsausprägung (Grad der Erkrankung) der Iloprostpatienten treffen zu können, wurden die Ergebnisse des SF-36 mit den Ergebnissen einer Arthropathieerkrankten Stichprobe (Gelenkrheumatismus, Arthrose, Arthritis) verglichen (Abb. 46). Dabei fällt auf, dass unsere Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand in fast allen Skalen deutlich schlechter einschätzten, als die Arthropathie-Patienten. Das bedeutet, bezogen auf den SF-36, eine subjektiv höhere Ausprägung der Krankheitsbeurteilung durch unsere Patienten. Lediglich bei der Skala für die „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ liegen unsere Patienten (48,37 Punkte) nur 4,8 Prozentpunkte unterhalb der Stichprobe (50,79 Punkte). Die Standardabweichungen jeder Subskala sind jedoch für beide Patientengruppen annähernd identisch, wie Abbildung 47 zeigt.

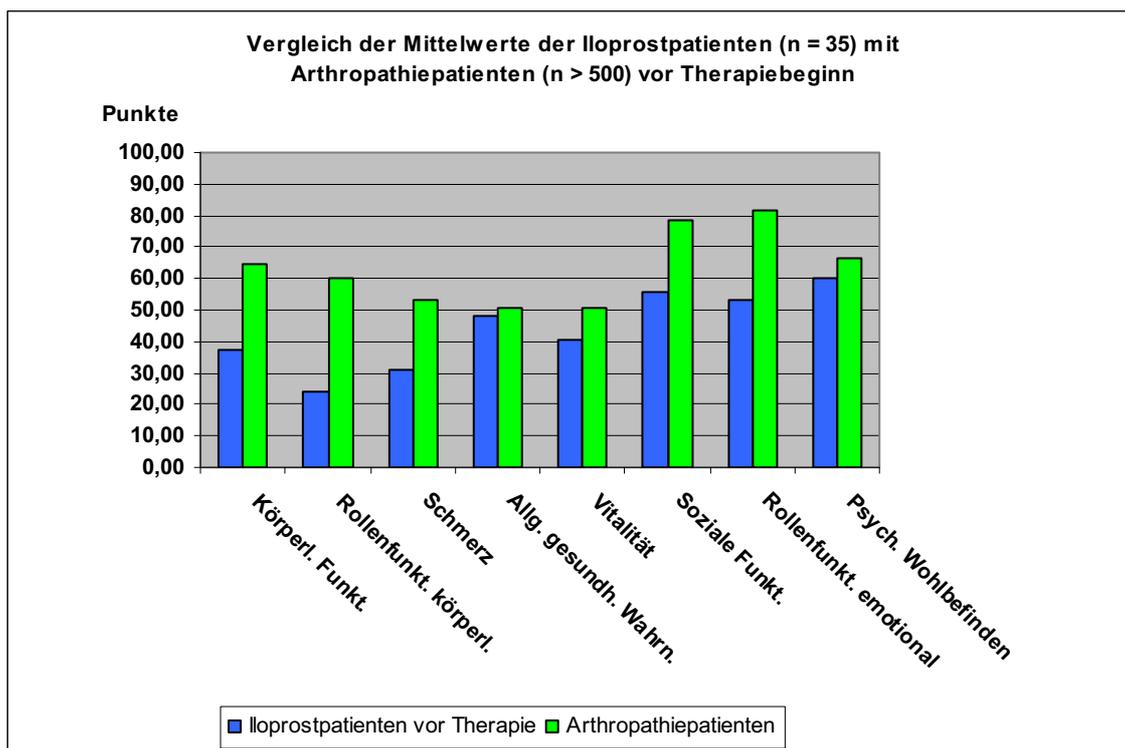


Abbildung 46. Vergleich der Mittelwerte der Iloprost-Studienteilnehmer mit Arthropathiepatienten vor Therapiebeginn.

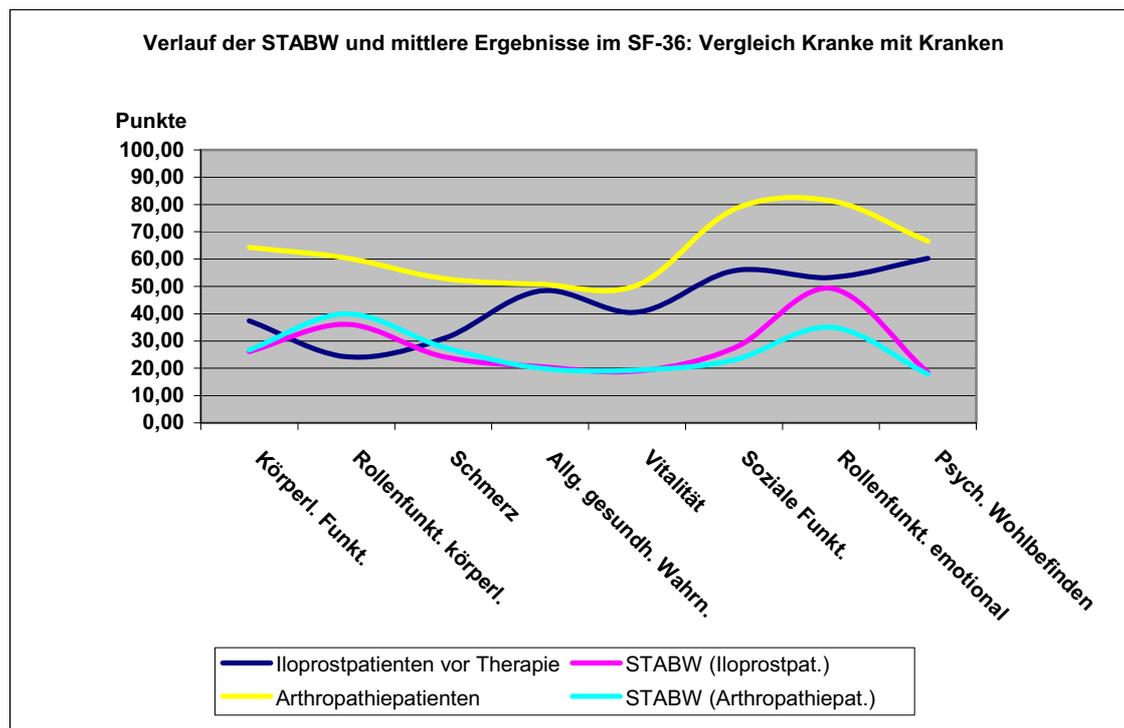


Abbildung 47. Beachte den annähernd identischen Verlauf der Standardabweichung in beiden Kollektiven. Bei der Skala für die allgemeine Gesundheitswahrnehmung kommt es zur Überschneidung für beide Standardabweichungen (Nahezu gleiche Werte der Iloprostpatienten und Arthropathiepatienten).

Um eine genauere Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes sechs Monate nach Iloprostgabe zu erzielen, wurden die Sechsmonatswerte der Iloprostpatienten mit den Werten einer gesunden Normstichprobe ($n > 900$) ohne akute oder chronische Erkrankungen verglichen (externer Vergleich, siehe oben). Das Ergebnis zeigt Abbildung 48. Bei der Betrachtung fällt auf, dass die von uns befragten Patienten ihren Gesundheitszustand nach sechs Monaten in allen Skalen schlechter beurteilten bzw. die gesunde Normstichprobe durchweg bessere Werte aufweist. Insbesondere bei der körperlichen Funktion, dem körperlichen Rollenverhalten, der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und den körperlichen Schmerzen weisen unsere Patienten die größten Abweichungen nach unten auf. Dagegen verdeutlicht Abbildung 49, dass der Kurvenverlauf der Mittelwerte beider Gruppen sehr ähnlich für alle Skalenwerte ist.

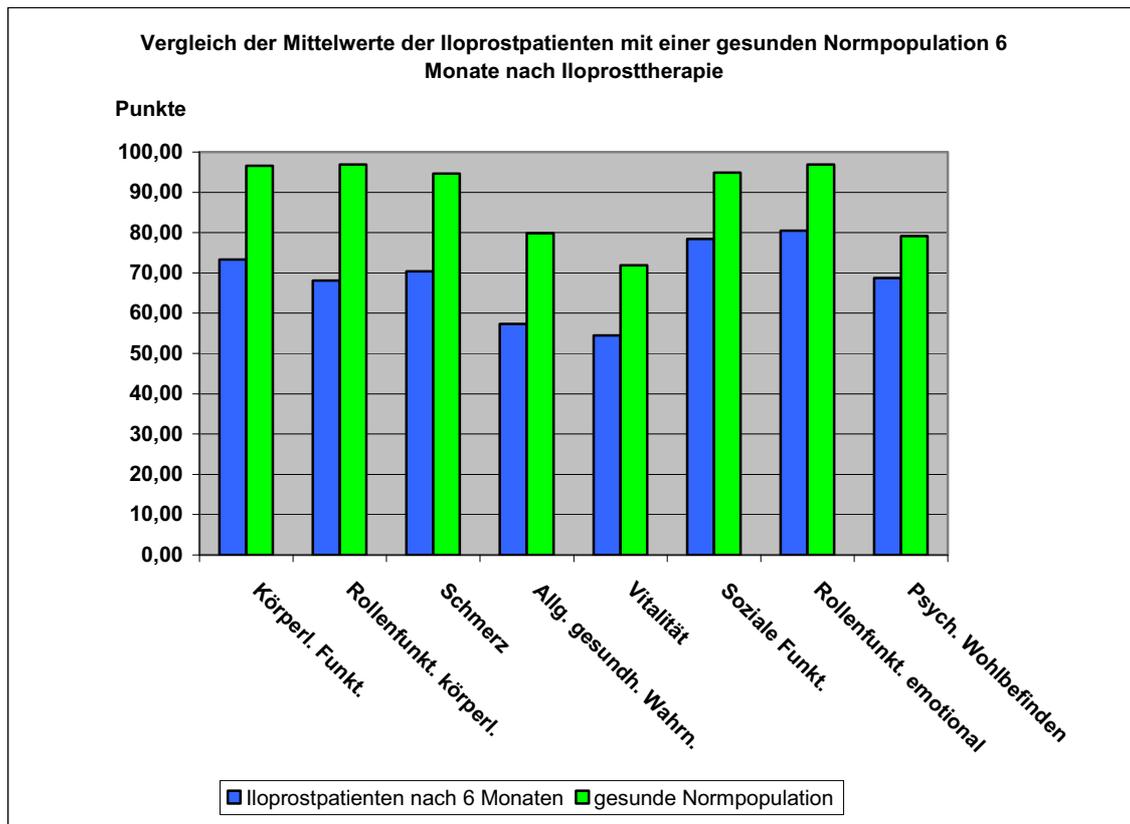


Abbildung 48. Vergleich der Iloprostpatienten mit einer gesunden deutschen Normstichprobe, sechs Monate nach Iloprosttherapie.

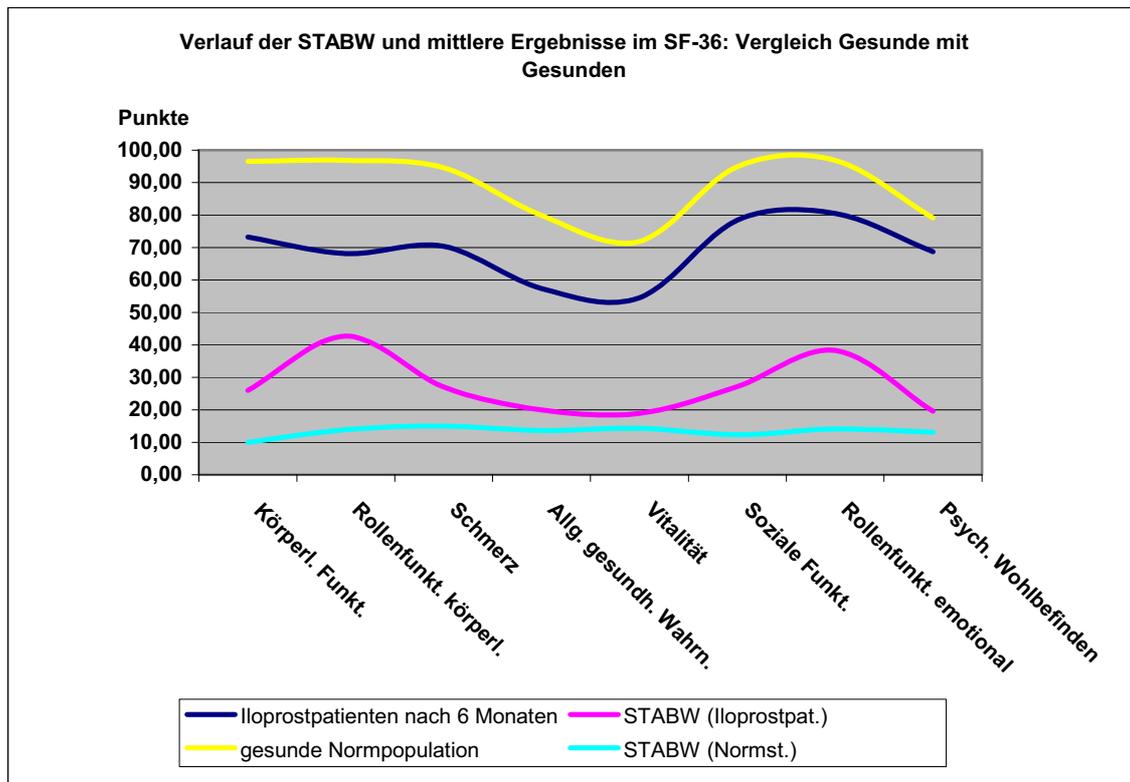


Abbildung 49. Aufgetragen sind die mittleren Ergebnisse (beide obere Graphen), sowie die Standardabweichungen bei unseren Patienten und der gesunden Normstichprobe. Beachte den annähernd gleichen Abstand der mittleren Ergebnisse in beiden Gruppen bei gleichsinnigem Kurvenverlauf. Die Differenz (Abstand) zwischen der gelben und blauen Kurve entspricht der geringeren Ausprägung in den jeweiligen Subskalen der Iloprostpatienten, im Vergleich zur gesunden Normstichprobe.

3.5 Ergebnisse der MRT-Untersuchungen

Alle Patienten wurden innerhalb der klinischen Beobachtungsphase kernspintomographisch an der betroffenen Körperstelle untersucht und evaluiert, sowie nativradiologisch verlaufs begleitend beobachtet. Alle Aufnahmen wurden von erfahrenen Radiologen durchgeführt und entsprechend nach Maßgabe der Fragestellung befundet. Die nativradiologische Untersuchung wurde in der radiologischen Abteilung der Universitätsklinik für Orthopädie in Düsseldorf durchgeführt. Von den 61 Patienten erhielten alle, vor Aufnahme in das Studienprotokoll, ein MRT der betroffenen Region. Bei der Auswertung der Aufnahmen, sowie Einteilung nach ARCO und Bewertung der Regression / Progression, ist die Bezugsgröße somit $n = 61$ (100 %).

3.5.1 Betroffene Gelenke, Knochen, multiple Gelenkbeteiligung

Eine genauere Auswertung der MRT-Datensätze aller 61 Patienten (100 %) zeigte bei der Analyse insgesamt 98 betroffene Gelenke und die Auszählung der daran beteiligten knöchernen Strukturen insgesamt 117 Knochen. Bei 39 Patienten (64 %) zeigte sich, bezogen auf die Gelenkbeteiligung eine „Eingelenk“ Erkrankung, die restlichen 22 Patienten (36 %) waren bei Diagnosestellung mehrfach betroffen (multiple Gelenkbeteiligung). Die genaue Verteilung zeigen Tab. 39 u. Abb. 50.

Betroffene Gelenke	Anzahl Patienten	Prozent [%]
„Einfach“	39	64
„Doppelt“	15	25
„Dreifach“	2	3
„Vierfach“	4	6
„Siebenfach“	1	2
Summe	61	100

Tabelle 39. Verteilung der Patienten nach Anzahl der betroffenen Gelenke.

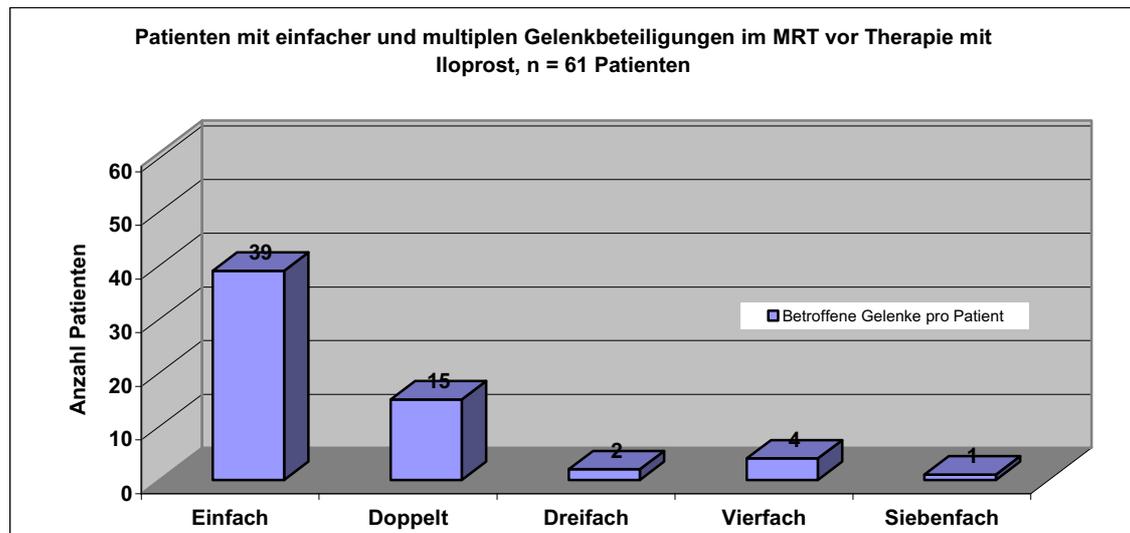


Abbildung 50. Verteilung der betroffenen Gelenke vor Therapiebeginn. Ein Patient wies insgesamt sieben Gelenke mit osteonekrotischen Läsionen auf (Diagnose: akute lymphatische Leukämie, Typ: T-ALL).

Bei der Analyse der betroffenen Gelenke zeigte sich, dass in dem Studienkollektiv das Hüftgelenk am häufigsten von einer ON / KMÖ betroffen war, nämlich 42 Hüften (43 %) von 98 Gelenken. Auffällig war auch, dass meistens die Gelenke der unteren Extremität betroffen waren. Lediglich drei Patienten (5 %), mit einer osteonekrotischen Läsion am Humeruskopf, wurden mit Iloprost unter Studienbedingungen behandelt. Nachstehende Abbildungen zeigen graphisch die Verteilung der Osteonekrosen und Knochenmarködeme bezogen auf die Gelenke (Abb. 51 u. 52).

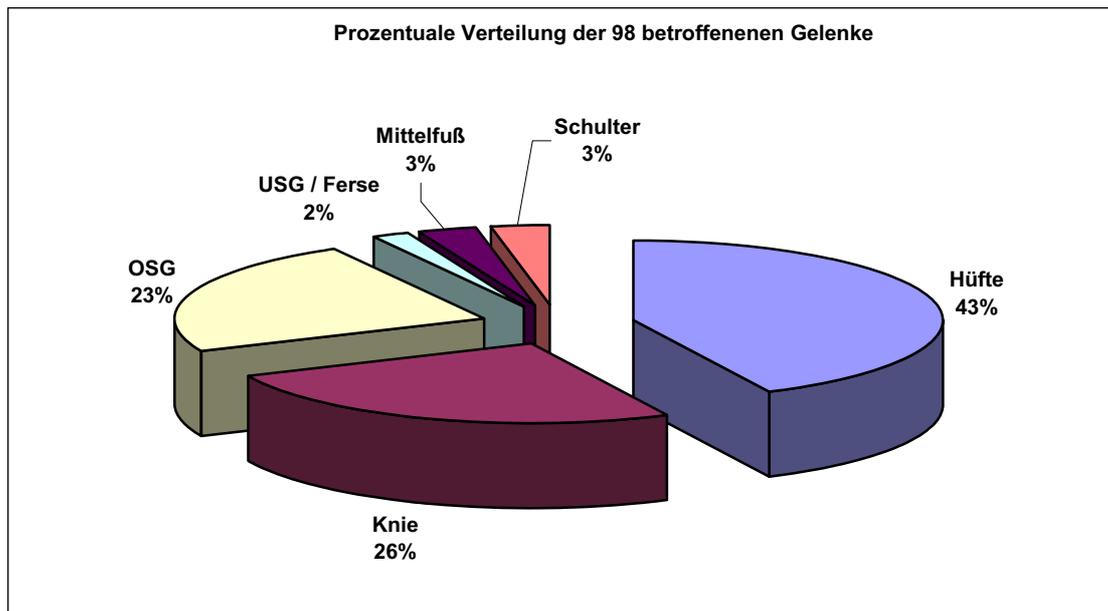


Abbildung 51. Verteilung der Gelenke mit ON / KMÖ. Das Hüftgelenk ist mit 43 % deutlich am häufigsten betroffen, und es fällt ein Befallmuster der Gelenke der unteren Extremität auf.

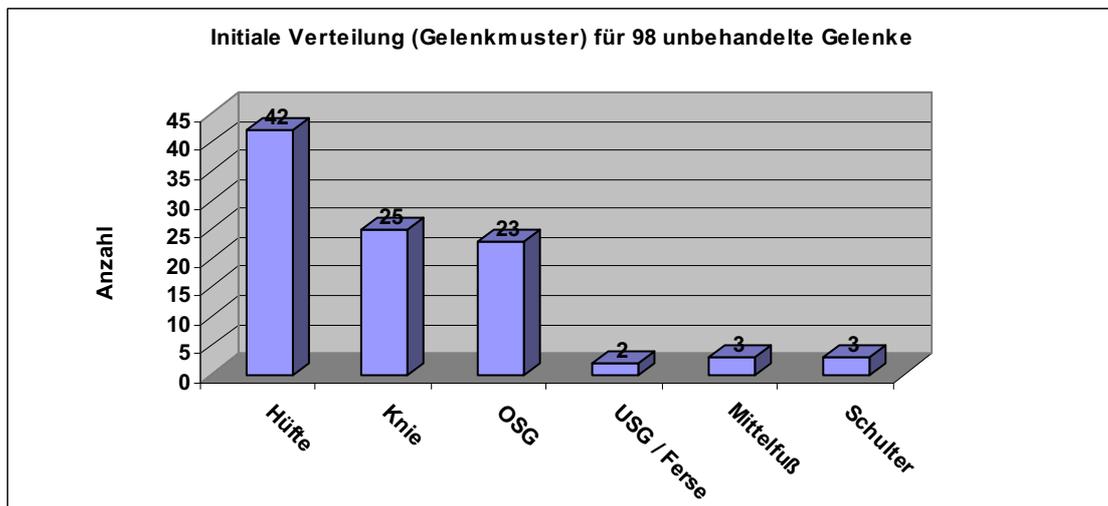


Abbildung 52. Absolute Verteilung betroffener Gelenke vor Therapie.

3.5.2 Gelenkerguss in der Hüfte

Da sich bei der Hüftkopfnekrose in der MRT meist auch ein begleitender Gelenkerguss findet, wurde dieser dokumentiert, sofern er sich dargestellt hat. Die Gradeinteilung entspricht:

- Grad 0 = „kein Gelenkerguss“
- Grad 1 = „minimaler Gelenkerguss“
- Grad 2 = „Gelenkerguss umgibt Femurhals“
- Grad 3 = „Ausbuchtung der Kapselrecessus“

Ausgewertet wurden die Kernspintomographien von initial 42 Hüften (100 %) vor Iloprosttherapie, 37 Hüften (88 %) nach drei Monaten und 35 Hüften (83 %) nach sechs Monaten. Bei der Frage, ob die Behandlung mit Iloprost als konservative Therapiemaßnahme bei der Osteonekrose und dem Knochenmarködem Einfluss auf einen bestehenden Gelenkerguss hat, hilft der relative Vergleich. 30 / 42 Hüften (71 %) hatten vor Therapie einen Gelenkerguss, nach drei Monaten hatten 19 / 37 Hüften (51 %) einen Gelenkerguss, nach sechs Monaten hatten 15 / 35 Hüften (43 %) einen Gelenkerguss. Insgesamt kam es zu einer Verbesserung / Rückgang des Gelenkergusses um 28 %. Die genaue Verteilung gibt Tab. 40 wieder, siehe auch Abb. 53.

Hüftgelenkerguss	vor Therapie	3 Monate	6 Monate
Grad 0 „kein Erguss“	12	18	20
Grad 1 „minimaler Erguss“	24	12	10
Grad 2 „Erguss umgibt Femurhals“	4	6	3
Grad 3 „Kapselrecessus werden ausgebuchtet“	2	1	2
Summe	42	37	35

Tabelle 40. Verteilung der Hüftgelenkergüsse nach Schweregrad im zeitlichen Verlauf. Dargestellt ist die Anzahl der Hüften im jeweiligen Nachuntersuchungszeitraum, bezogen auf die Ausprägung des Ergusses.

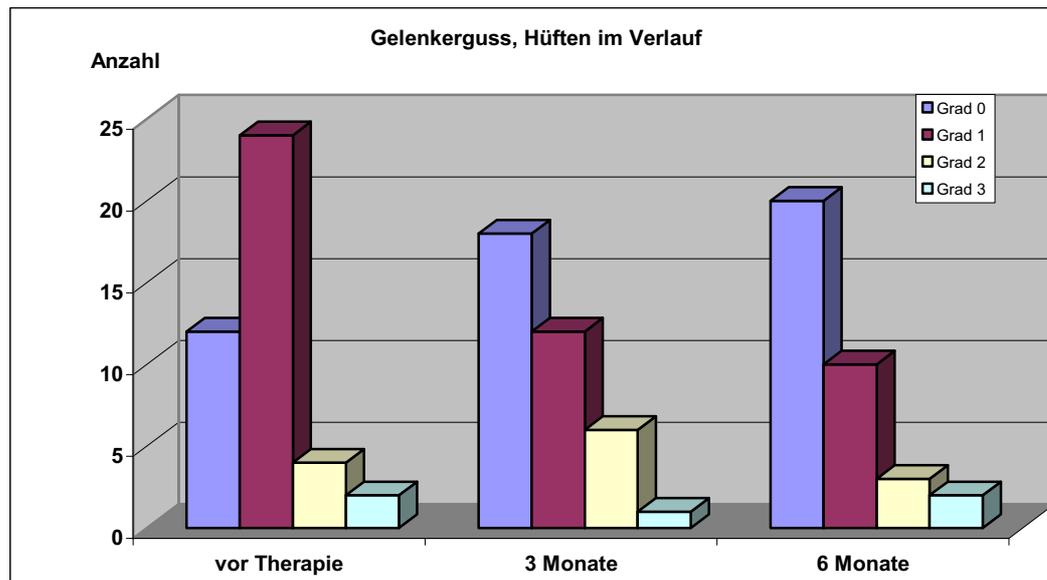


Abbildung 53. Rückgang des begleitenden Hüftgelenkergusses über den Zeitraum von sechs Monaten nach Iloprosttherapie.

3.5.3 Vergleichende Auswertung der MRT in Bezug auf die Stadieneinteilung nach ARCO

Grundlage der Stadieneinteilung der ON / KMÖ war die Diagnosestellung mittels MRT. Die Stadieneinteilung erfolgte nach radiomorphologischem Korrelat nach ARCO. Zur Differenzierung zwischen den Stadien ARCO I und II diente das sog. Doppel-Linien-Zeichen (double-line-sign), welches die fokale Nekrose vom vitalen Knochengewebe abgrenzt. Wenn ein betroffener Knochen oder ein betroffenes Gelenk im radiologischen Verlauf, aufgrund seines Signalverhaltens, einem höheren oder tieferen ARCO-Stadium zugeordnet wurde, so wurde dies als „Verschlechterung“ bzw. „Verbesserung“ (Heilung) im Sinne der radiologischen Auswertung beurteilt. Als Bezugsgröße dient die initiale Auswertung aller Knochen im MRT, mit dem typischen Signalverhalten für eine Osteonekrose, also $n = 117$ Knochen. Durch drop-outs und operativen Gelenkersatz im Verlauf konnten nicht alle 61 Patienten aus dem Studienkollektiv über den gesamten Zeitraum von sechs Monaten beobachtet werden.

Die prätherapeutisch radiologische ARCO-Stadieneinteilung ergab 0-mal ein Stadium 0 (0 %), 82-mal ein Stadium I (70,1 %), 20-mal ein Stadium II (17,1 %), 13-mal ein Stadium III (11,1 %) und 2-mal ein Stadium IV (1,7 %). Hierbei wurde die Summe der einzelnen Stadien gebildet, ohne knöcherne Differenzierung. Für den ersten Nachuntersuchungszeitraum nach 3 Monaten, fand sich für n = 109 Knochen: 54-mal ein Stadium 0 (49,5 %), 32-mal ein Stadium I (29,3 %), 10-mal ein Stadium II (9,2 %), 12-mal ein Stadium III (11 %) und nur 1-mal ein Stadium IV (1 %). Am Ende des geplanten radiologischen Nachuntersuchungszeitraumes nach sechs Monaten, ergab sich für n = 101 Knochen: 60-mal ein Stadium 0 (59,4 %), 19-mal ein Stadium I (18,8 %), 9-mal ein Stadium II (8,9 %), 12-mal ein Stadium III (11,9 %) und 1-mal ein Stadium IV (1,0 %). Tab. 41 gibt die genaue, knöcherne Differenzierung wieder.

Vor Therapie	ARCO 0	ARCO I	ARCO II	ARCO III	ARCO IV	Gesamt
Hüftkopf	0	20	12	9	1	42
Femurkondyle	0	13	4	2	0	19
Tibiakopf	0	14	2	2	0	18
distale Tibia	0	6	1	0	0	7
Rückfußknochen	0	21	0	0	0	21
Mittelfußknochen	0	7	0	0	0	7
Oberarmkopf	0	1	1	0	1	3
SUMME ARCO Std.	0,00	82,00	20,00	13,00	2,00	117,00

Nach 3 Monaten	ARCO 0	ARCO I	ARCO II	ARCO III	ARCO IV	Gesamt
Hüftkopf	15	10	4	8	0	37
Femurkondyle	10	4	3	2	0	19
Tibiakopf	10	5	1	2	0	18
distale Tibia	3	4	0	0	0	7
Rückfußknochen	10	8	0	0	0	18
Mittelfußknochen	6	1	0	0	0	7
Oberarmkopf	0	0	2	0	1	3
SUMME ARCO Std.	54,00	32,00	10,00	12,00	1,00	109,00

Nach 6 Monaten	ARCO 0	ARCO I	ARCO II	ARCO III	ARCO IV	Gesamt
Hüftkopf	16	7	4	7	1	35
Femurkondyle	10	2	3	3	0	18
Tibiakopf	12	2	1	2	0	17
distale Tibia	3	4	0	0	0	7
Rückfußknochen	13	3	0	0	0	16
Mittelfußknochen	6	1	0	0	0	7
Oberarmkopf	0	0	1	0	0	1
SUMME ARCO Std.	60,00	19,00	9,00	12,00	1,00	101,00

Tabelle 41. Knöcherner Differenzierung der ON / KMÖ. Die Summe einer Spalte repräsentiert das gleiche ARCO-Stadium, während die Summe einer Zeile der totalen Anzahl der ARCO-Stadien der beteiligten Knochen / Gelenke einer Region entspricht.

Ein Vergleich der Zeiträume „vor Therapie“ und „nach drei Monaten“ für das ARCO-Stadium 0 zeigt einen sprunghaften Anstieg von 0 Knochen vor Therapie auf 54 Knochen nach drei Monaten. Dies zeigt sich am veränderten Signalverhalten im MRT und ist als positiv zu werten. Zieht man den Zeitraum „nach sechs Monaten“ hinzu, zeigen sich hier 60 Knochen mit einem Signalverhalten das dem ARCO-Stadium 0 entspricht. In dem ARCO-Stadium I kommt es zu einem Rückgang der betroffenen Knochen nach drei und sechs Monaten, was ebenfalls positiv zu werten ist. Die Abnahme im Stadium I sowie die Zunahme im Stadium 0 kann als „shift“ in Richtung Heilung aufgefasst werden. Die relative Verbesserung im ARCO-Stadium II von 20 betroffenen Knochen vor Therapie auf neun erkrankte Knochen nach sechs Monaten ist auf drop-outs zurückzuführen. Tatsächlich zeigte sich nur ein Patient der sich initial im ARCO Stadium II befand nach sechs Monaten in der MRT keine pathologischen Signale mehr.

In den ARCO-Stadien III und IV findet sich nach sechs Monaten fast keine Veränderung. Prätherapeutisch fanden sich 13 Knochen im Stadium III und zwei Knochen im Stadium IV. Nach sechs Monaten fanden sich wiederum 12 Knochen im Stadium III, sowie ein Knochen im Stadium IV. Die scheinbare Verbesserung um 1 Knochen im Stadium III ist auf drop-outs und Verschlechterungen der MRT im zeitlichen Verlauf zurückzuführen.

Gleiches gilt für das Stadium IV. Die Patienten wurden einem operativen Gelenkersatz zugeführt oder blieben den Nachuntersuchungen fern. Die Behandlung mit Iloprost hat in den ARCO-Stadien III und IV nach morphoradiologischen Kriterien keine Besserung bewirkt. Die Abbildungen 54-56 geben diese Ergebnisse graphisch wieder.

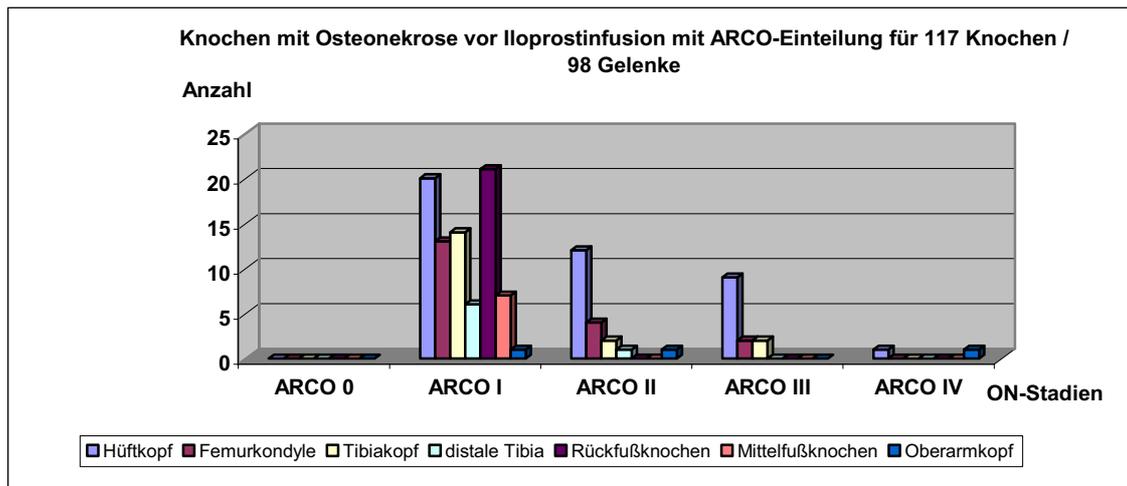


Abbildung 54. ARCO-Klassifikation vor Iloprostbehandlung. Am häufigsten ist das Stadium I vorhanden. Bei Diagnosestellung hatte kein Patient das ARCO-Stadium 0.

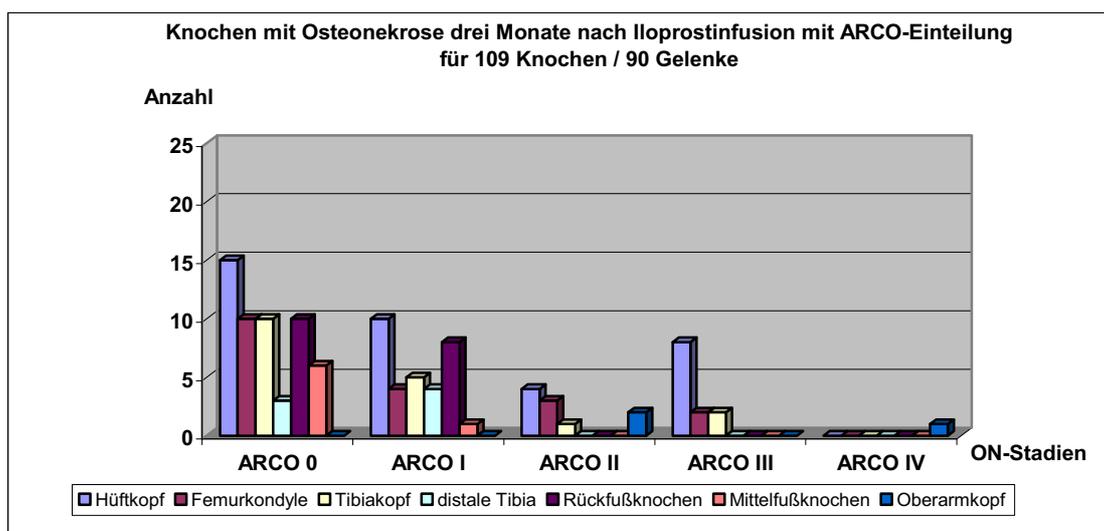


Abbildung 55. ARCO-Stadien im ersten Kontrollintervall nach drei Monaten. Es fällt ein deutlicher „shift“ des ARCO-Stadium I zum ARCO-Stadium 0 auf.

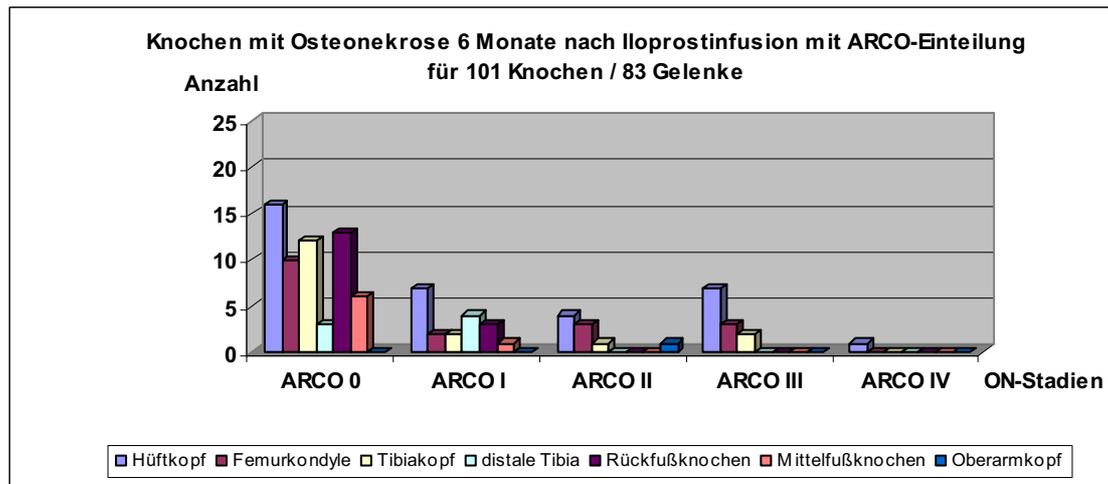


Abbildung 56. Verteilung der ARCO-Stadien nach sechs Monaten. Es sind ein weiterer Rückgang des Stadiums I und eine Zunahme des Stadiums 0 ersichtlich.

Trägt man die Verteilung der ARCO-Stadien im zeitlichen Verlauf auf, wird deutlich, dass bei Diagnosestellung das Stadium I signifikant häufig vorkommt (82-mal, 70,1 %). Dieses Frühstadium ist in der konventionellen Nativradiologie oft nicht sichtbar und daher in der Röntgenübersicht nicht sicher zu diagnostizieren. Dies verdeutlicht, dass sich das MRT als sehr sensitives Verfahren dazu eignet eine ON / KMÖ frühzeitig zu diagnostizieren (Abb. 57).

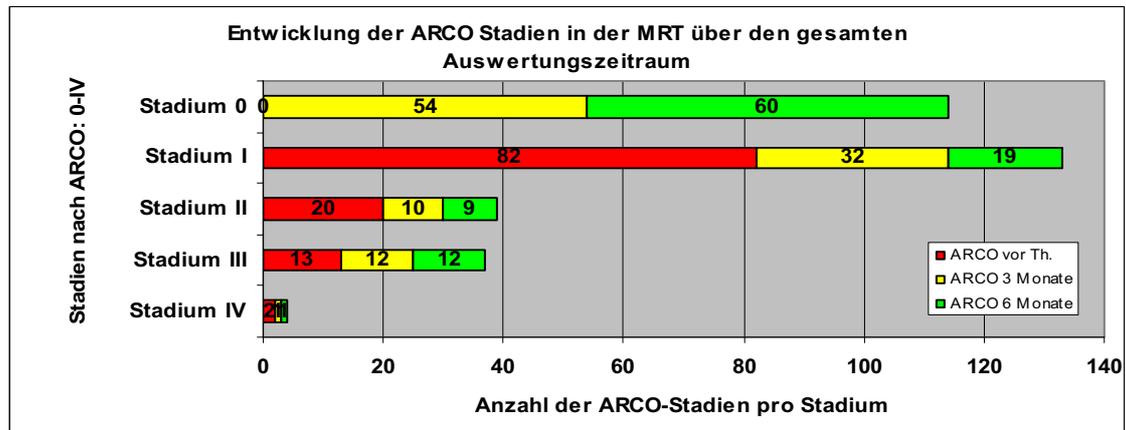


Abbildung 57. Am häufigsten zeigte sich das Stadium I bei Diagnosestellung. Es wird die Bedeutung der MRT bei der Diagnostik einer Osteonekrose offensichtlich, da eine frühzeitige Einleitung der Therapie möglich ist. Die Null im Stadium 0 (Ordinate) bezieht sich auf das ARCO-Stadium 0, das vor Therapie (rote Balken) nicht vorkam.

3.5.4 Veränderungen in der Größe der Nekrose- / Ödemzone

Ein weiterer Aspekt, als die qualitative Bewertung der Osteonekrose nach dem Signalverhalten und radiomorphologischen Korrelaten in der MRT, ist die quantitative Auswertung nach einer Größenprogredienz, Größenpersistenz oder Größenregredienz. Bei der ARCO-Klassifikation für die Hüftkopfnekrose ist eine Quantifizierung der Nekrosezone des Femurkopfes vorgesehen (< 15 %, 15-30 %, > 30 % der Femurkopffläche in der a.p.-Ansicht). Da wir aber Osteonekrosen und Knochenmarködeme an verschiedenen Skelettregionen im zeitlichen Verlauf untersucht haben, und die MRT-Aufnahmen mit den jeweiligen Voraufnahmen verglichen wurden, konnte die Ausdehnung des Nekroseareals in Bezug auf: „vollständige Regression“, „Regression“, „keine Veränderung“, und „Progression“ für alle beteiligten Knochen gleichmäßig ausgewertet werden. Grundlage der Analyse waren die MRT-Daten von 61 Patienten vor Therapie, 55 Patienten nach drei Monaten und 49 Patienten im Sechsmontats-follow-up. Die Auswertung in Bezug auf die Größe des Nekroseareals gibt nachstehende Tab. 42 und Abb. 58 wieder.

ON / KMÖ im MRT	3 Monate	6 Monate	% 3 Monate	% 6 Monate
Progression	3	7	2,8	6,9
keine Veränderung	33	20	30,3	19,8
Regression	19	14	17,4	13,9
vollständige Regression	54	60	49,5	59,4
Summe	109	101	100	100

Tabelle 42. Veränderungen der Größe des Nekrose- und Ödemareals. Die Kernspintomographien wurden mit den Voraufnahmen verglichen, und die Befunddynamik nach o.g. Kriterien ausgewertet.

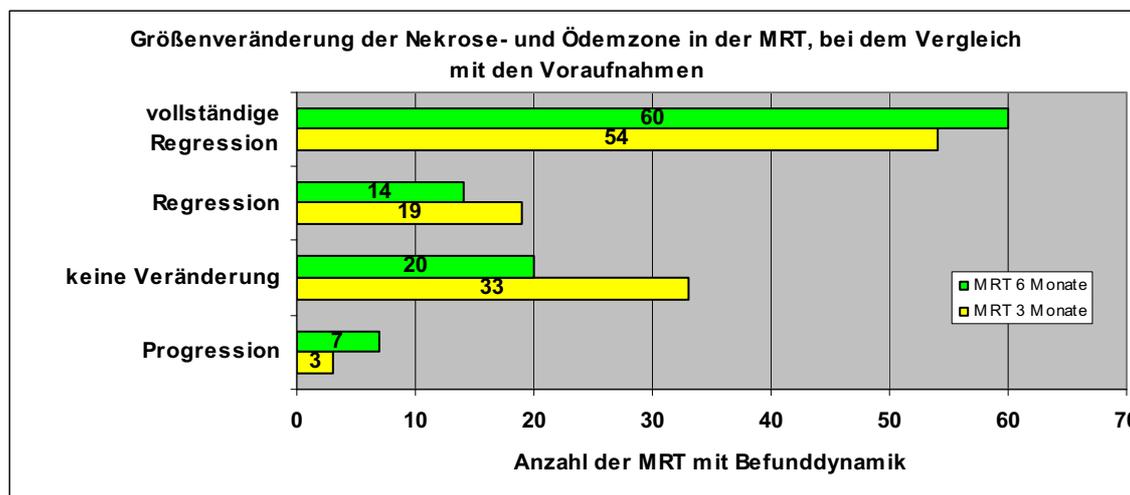


Abbildung 58. Dynamik des Nekrose- und Ödemareals in der MRT. Die aktuelle Aufnahme wurde jeweils mit der Voraufnahme, in Bezug die Größenveränderung, verglichen.

Eine Progression des Nekroseareals ergab sich nach drei Monaten für drei Knochen (2,8 %) und nach sechs Monaten zeigten 7 Knochen (6,9 %) eine Progression im MRT, diese verteilten sich wie folgt: zwei Hüftköpfe und ein Humeruskopf nach drei Monaten, sowie zwei obere Sprunggelenke, zwei Kniegelenke und drei Femurköpfe nach sechs Monaten. Zwei der drei Hüftköpfe im Sechsmonatszeitraum zeigten bereits in der Dreimonatskontrolle eine Progredienz im Nekroseareal. Vor Therapie mit Iloprost befand sich der Humeruskopf im ARCO-Stadium I und die beiden Hüftköpfe im Stadium II bzw. III.

Alle Patienten die innerhalb des Beobachtungszeitraumes im MRT einen Rückgang oder einer Heilung ihrer Osteonekrose oder dem Knochenmarködem aufwiesen, befanden sich prätherapeutisch in dem reversiblen ARCO-Stadien I, und nur ein einziger Patient im frühen Stadium II (re Hüfte). Bei den Stadien III und IV konnte allenfalls ein Rückgang des begleitenden Marködems beobachtet werden, was sich klinisch in einer verbesserten Gelenkbeweglichkeit, einem höheren Punktwert im Fragebogen und einer Abnahme der Schmerzen auf der VAS widerspiegelt. Somit ergibt sich konklusiv als Ergebnis der radiologischen Auswertung, für das Nekrose- / Ödemareal für alle Knochen (101 Knochen / 82 Gelenke) in der Sechsmonatskontrolle, insgesamt: 59,4 % der Knochen wiesen keine Nekrose / KMÖ mehr auf und waren geheilt, bei 13,9 % hat sich das Nekrose- / Ödemareal verkleinert, 19,8 % blieben unverändert, bei 6,9 % hat sich das Nekroseareal vergrößert. Abbildung 59 informiert über zwei Patienten mit einem KMÖ im proximalen Femur respektive distaler Femurkondyle und Tibiaplateau die sich prätherapeutisch im ARCO-Stadium I befanden. Nach sechs Monaten fanden sich keine pathognomischen Signalmuster mehr für ein KMÖ.

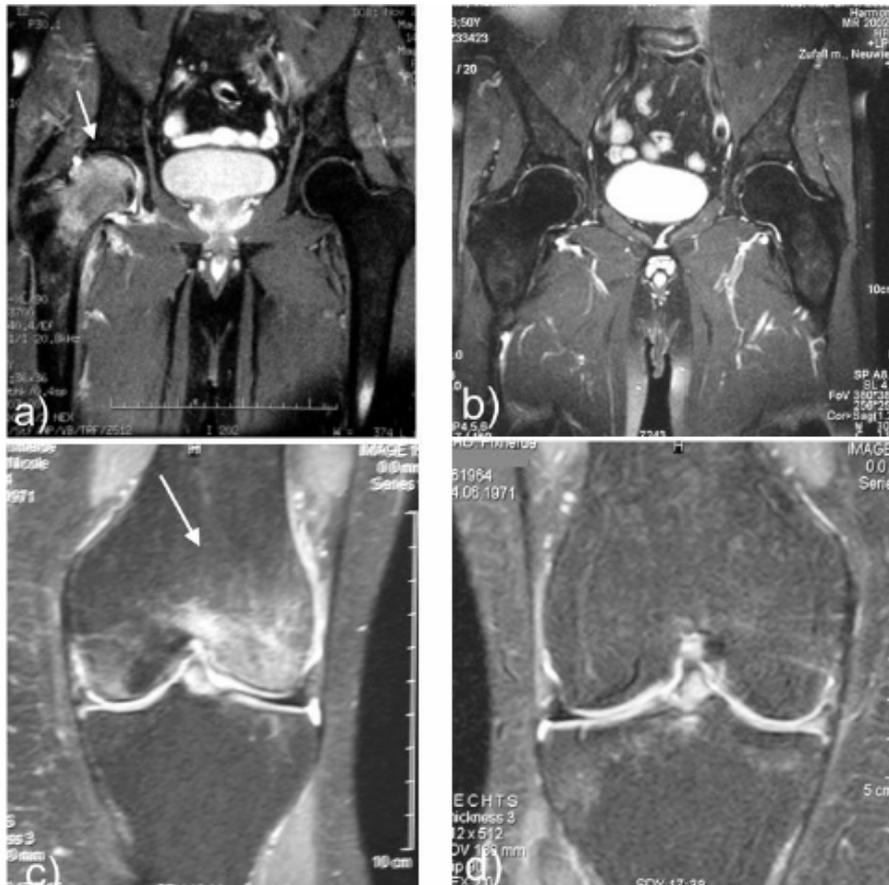


Abbildung 59. MRT-Aufnahmen (T₂-Wichtung) von zwei verschiedenen Studienpatienten mit einem KMÖ (ARCO-Stadium I), bevor (a, c) und 6 Monate nach Iloprost-Applikation (b, d). Das KMÖ in der rechten Hüfte des 50-jährigen Patienten (a) mit chronischem Alkoholabusus verschwand komplett nach der Iloprost-Infusion (b). Eine 32-jährige Patientin mit einem schmerzhaften KMÖ der medialen Femurkondyle und Tibiaplateau während einer immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation wurde mit Iloprost behandelt (c). In der Abschlusskontrolle nach sechs Monaten zeigten sich normale Signalverhältnisse im MRT der betroffenen Region (d).

4 Diskussion

In der Zeit von Juli 2002 bis Mai 2006 wurden die in unserer Iloprost-Studie aufgenommenen 61 Patienten, mit einer radiologisch nachgewiesenen aseptischen Osteonekrose und / oder Knochenmarködem, durch die intravenöse Applikation mit dem stabilen Prostazyklin Analogon Iloprost behandelt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Iloprost zu einer signifikanten Schmerzreduktion führt, sowie zu Verbesserungen in klinischen Scores als auch der Lebensqualität der Erkrankten führt. Zusätzlich stellt Iloprost aus unserer Sicht eine sinnvolle therapeutische Alternative in der Behandlung der Osteonekrose in den ARCO-Stadien I - II dar.

Die therapeutischen Optionen bei der Behandlung der Osteonekrose und des Knochenmarködems sind begrenzt. Bei der Entscheidung für das eine oder gegen das andere Verfahren, ist vorab die genaue diagnostische Einteilung in die radiologischen ARCO-Stadien unablässig, wobei die Kernspintomographie derzeit die höchste Sensitivität zeigt [Kramer et al. 2000]. Grundsätzlich sollte als erstes, nach erfolgter Stadieneinteilung, zwischen konservativem und operativem Therapieregime im geplanten Vorgehen unterschieden werden. Dabei können Prognosefaktoren bei der Entscheidung für ein therapeutisches Konzept hilfreich sein. So korreliert die Größe des Nekroseareals mit einer schlechteren Prognose, je größer die Nekrosezone und ihre Ausdehnung sind. Zahlreiche Messmethoden zur Flächen- und Volumenbestimmung einer Nekrosezone wurden entwickelt und in der Literatur publiziert. Dabei gibt es unterschiedliche Verfahren, je nach Art der zugrundeliegenden Bildgebung. Steinberg hat 1995 in seiner Arbeit ein volumetrisches Verfahren vorgestellt, um das Nekrosevolumen im Hüftkopf zu bestimmen [Steinberg et al. 1995]. Da wir aber Osteonekrosen an multiplen Skelettregionen untersucht haben, wurde auf ein solches Messverfahren verzichtet und der relative Vergleich der Nekrosegröße im zeitlichen Verlauf zueinander bestimmt.

Ein operatives Verfahren in der Therapie der avaskulären Osteonekrosen und Knochenmarködeme im Hüftkopf stellt die druckentlastende Markraumböhrung, sog. „core decompression“, dar. Prinzip ist es, durch eine Aufböhrrung der Knochenmarkhöhle im Femur bis hin zur nekrotischen Läsion mit einem Bohrer, den erhöhten Druck im Markraum zu senken, was zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation im betroffenen Knochenareal führt. Oftmals sind die Patienten schon kurze Zeit nach dem Eingriff nahezu beschwerdefrei, aufgrund der raschen Drucksenkung im betroffenen Knochenmark. Ficat veröffentlichte 1985 eine Arbeit, in der er von 133 Patienten mit Hüftkopfnekrose berichtet, die alle einer core decompression zugeführt wurden. Dabei ergaben sich in der klinischen Nachuntersuchung 93,9 % sehr gute im Stadium I und 82,4 % gute Ergebnisse im Stadium II. Bei den radiologischen Nachkontrollen fanden sich 86,6 % sehr gute (Stadium I) und 66,7% gute Ergebnisse (Stadium II). Die Stadieneinteilung bezieht sich dabei auf die von Ficat definierten Stadien der Hüftkopfnekrose 0-IV [Ficat 1985].

Obwohl die Markraumböhrung in vielen Kliniken angewendet wird, ist diese Methode nicht unumstritten. So gibt es eine Reihe von Autoren, die in ihren Arbeiten zeigen konnten, dass mit der Markraumböhrung keine befriedigenden Ergebnisse erzielt wurden [Camp & Colwell 1989; Aigner et al. 2005; Kristensen et al. 1991; Markel et al. 1996; Hopson et al. 1988]. Festzuhalten bleibt aber, dass die Methode der Markraumdekompression, angewendet durch einen erfahrenen Operateur, ein relativ risikoarmes und einfaches Verfahren darstellt, bei dem es beim Patienten schnell zur signifikanten Schmerzreduktion und Beschwerdelinderung kommt. Schneider und Mitarbeiter sehen in dieser Methode eine sinnvolle Alternative zur vorzeitigen Hüftendoprothetischen Versorgung junger Patienten, zumal eine *Restitutio ad integrum* durch die Markraumdekompression bei einer manifesten Osteonekrose nicht zu erwarten ist [Schneider et al. 2000].

Zurzeit empfohlene, nichtoperative Alternativen stellen die mechanische Entlastung (Unterarmgehstützen) mit begleitender analgetisch / antiphlogistischer Therapie, Magnetfeldtherapie zur besseren Induktion der körpereigenen Reparaturvorgänge, extrakorporale Stoßwellentherapie zur Stimulation des Knochenumbaus mit erneutem Knochenaufbau, hyperbare Oxygenation (HBO) zur Verbesserung der lokalen Sauerstoffsättigung des ischämischen Knochengewebes und die intravenöse Infusion vasoaktiver Medikamente wie Iloprost, Kalziumkanalblocker, Zytokine zur Verbesserung der Makro- und Mikrozirkulation im nekrotisch / ödematösen Knochenareal dar. Hofmann zeigt in einer orientierenden Übersichtsarbeit die gängigen konservativen Therapieoptionen in ihrer unterschiedlichen klinischen Gewichtung [Hofmann et al. 2000].

In den 80er Jahren wurde Iloprost erstmalig in klinischen Untersuchungen bei jungen gesunden Studienteilnehmern angewendet, um das pharmakologische Wirkprofil zu ermitteln, nachdem vorab viele zum Teil entscheidende tierexperimentelle Arbeiten zur Wirkung von Iloprost veröffentlicht wurden [Jugdutt et al. 1981; Lefer et al. 1978; Melin et al. 1983]. So konnte Belch 1989 an zehn gesunden männlichen Probanden nach vierstündiger Infusion von Iloprost eine signifikante antiaggregatorische Wirkung auf die Thrombozytenfunktion nachweisen, was als protektiver Effekt für akut ischämische Gewebe und nachfolgender Reperfusion aufgefasst wird [Jolly et al. 1985; Grant et al. 1992; Dormandy 1989]. Wenn auch in der aktuellen Literatur festzustellen ist, dass Iloprost in den letzten Jahren zunehmend Beachtung in der Therapie der avaskulären Osteonekrose und dem Knochenmarködem findet, so bilden jedoch nach wie vor die Behandlung der peripher arteriellen Verschlusskrankheit und Patienten mit pulmonaler Hypertonie den Schwerpunkt in der klinischen Anwendung von Iloprost.

Im Gegensatz zur rein symptomatischen Therapieoption anderer konservativer Behandlungsansätze, wollten wir den zugrundeliegenden pathogenetisch vaskulären Abnormitäten der ON / KMÖ, durch intravenöse Applikation von Iloprost Rechnung tragen. Während der Behandlung mit Iloprost kam es bei unserem Patientengut zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Symptome, insbesondere der Schmerzquantität auf der VAS. In den MRT-Verlaufskontrollen kam es zu einem deutlichen Rückgang der pathognomischen Signalmuster, bei einem Großteil der Patienten mit Osteonekrosen und Knochenmarködemen in den ARCO-Stadien I-II. In allen gelenkspezifischen Scores konnte eine Zunahme der Punktwerte und damit Verbesserung erreicht werden, nicht zuletzt steigerte sich die Lebensqualität unserer Patienten gemessen am SF-36. Das abschließende Ergebnis unserer Studie reiht sich in die positiven Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen ein. Diese erachteten abschließend bei vergleichbaren Bewertungskriterien, ebenfalls die Behandlung avaskulärer Osteonekrosen mit Iloprost als sinnvolle Therapieform [Aigner et al. 2002, 2003 A, 2003 B, 2005; Disch et al. 2005].

4.1 Diskussion der Schmerzentwicklung

Bei der Entwicklung der Ruheschmerzen über das gesamte Studienprotokoll zeigt sich in unserer Studie eine nachhaltige Iloprostwirkung, zumal die Halbwertszeit von Iloprost bei 20-30 Minuten liegt. Im Rahmen der klinischen Schmerzkontrollen, während der fünftägigen stationären Phase, kam es bereits zu einem Rückgang der Ruheschmerzen um 46,6 % auf der VAS von 5,26 auf 2,45. Davon gaben alle 61 Patienten einen Rückgang der Schmerzen an. Meinzer konnte in einer ähnlichen Arbeit zeigen, dass im klinischen follow-up vier Monate nach Iloprosttherapie 64 % seiner Patienten eine Reduktion der Ruheschmerzen auf der VAS angaben, 34 % keine Schmerzänderung und nur 2 % eine Schmerzzunahme.

Meinzer ging noch einen Schritt weiter und hat die Patienten nach Schmerzen unter Belastung befragt. Dabei fand er heraus, dass 76 % der Patienten vier Monate nach Therapie weniger Schmerzen während körperlicher Aktivität verspürten [Meinzer et al. 2005]. Eine vergleichende Betrachtung mit unseren Ergebnissen im follow-up nach drei Monaten zeigt ähnliche Resultate, zumal 86 % der Patienten eine Besserung angaben, 5 % keine Änderung und 9 % eine Zunahme ihrer Ruheschmerzen protokollierten. Von diesen 9 % (5 Patienten) befanden sich bereits bei Diagnosestellung bzw. Studieneinschluss, bis auf einen Patienten, keiner mehr in einem ARCO-Stadium kleiner als II. Plenk und Mitarbeiter sehen im Stadium II bereits eine totale Knochen- und Marknekrose. Das die Nekrose umgebende reaktive interface bildet eine Grenze zum vitalen Knochengewebe, ohne einen suffizienten Reparaturmechanismus. Daher beschreibt Plenk das Stadium II auch als „point of no return“. Ab hier gibt es nur noch eine Progredienz der Osteonekrose [Plenk et al. 2000]. Bei den hier vorliegenden Fällen kann die intravenöse Anwendung von Iloprost nur als kurzfristige palliative, Maßnahme betrachtet werden. Tatsächlich erhielten zwei der Patienten eine endoprothetische Versorgung der Hüfte, ein weiterer Patient blieb der Sechsmonatskontrolle fern und konnte nicht mehr weiter nachuntersucht werden.

Disch et al. (2005) berichten von 16 Patienten mit Knochenmarködemen und 17 Patienten mit einer avaskulären Osteonekrose im Femurkopf, die mit Iloprost behandelt wurden. Darunter kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Ergebnisse im Harris-Hip-Score, Reduktion der Ruheschmerzen gemessen auf der VAS, einer Reduktion der Knochenmarködemgröße in der MRT, über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Warum es zu einer nachhaltigen Iloprostwirkung in Bezug auf Schmerzen kommt, ist noch immer nicht geklärt. Dieses Phänomen wird aber auch von anderen Autoren beobachtet. Bei 29 pAVK Patienten mit kritischer Extremitätenischämie in den Fontaine-Stadien III und IV, konnten Meini und Mitarbeiter eine Verbesserung der Ruheschmerzen messen, die nach einwöchiger i.v. Iloprostgabe bis zu sechs Monate anhielt [Meini et al. 2005].

Auch wir konnten im jeweils letzten follow-up Termin bei 84,7 % unserer Patienten eine prolongierte Schmerzreduktion nach sechs Monaten feststellen, gegenüber 5,7 % bei denen das Schmerzniveau unverändert zum Ausgangswert blieb und 9,6 %, die eine Zunahme der Schmerzen angaben. Das spiegelt deutlich die Tendenz der Besserung nach der Iloprosttherapie, bezogen auf die Schmerzen als klinisches und anamnestisches Kriterium wider. Interessant in diesem Zusammenhang wäre eine längere Nachbeobachtungsphase unserer Patienten, um genauere Aussagen bezüglich einer möglichen Einflusdauer von Iloprost auf das Schmerzempfinden treffen zu können.

4.2 Diskussion der Ergebnisse aus der MRT

Die Entwicklung der Nekrosegröße und dem oftmals begleitendem Marködem im osteonekrotischen Knochen lassen vermuten, dass Iloprost in Abhängigkeit der ARCO-Stadien einen positiven Einfluss auf die Entwicklung hat. Insbesondere haben die Patienten profitiert, die sich bei Therapiebeginn in den frühen Stadien ARCO I und II befanden.

Aus den frühen Stadien I und II zeigt sich nach sechs Monaten bei 60 (59 %) von 101 Knochen (82 Gelenke) ein „vollständiger Rückgang“ der pathologischen Signale in der MRT. Bei den hier vorliegenden Fällen war die Anwendung von Iloprost kurativ. Kurativ bedeutet hier, dass bezogen auf die MRT kein anatomisch pathologisches Korrelat mehr vorhanden war. Von diesen 82 therapierten Gelenken kam das ARCO-Stadium II aber nur **ein** Mal vor. Dieses Ergebnis unterstützt die Meinung vieler Autoren, das ARCO-Stadium II auch als „point of no return“ oder „irreversibles Frühstadium“ zu beschreiben, ab dem die manifeste Osteonekrose einen unidirektionalen, progredienten Verlauf nimmt, bis hin zur vollständigen arthrotischen Zerstörung des Gelenkes [Hofmann et al. 2000; Kramer et al. 2000; Hofmann et al. 2002; Plenk et al. 2000].

Bei diesem einen o.g. Fall handelte es sich um eine 56 jährige Patientin mit idiopathischer Hüftkopfnekrose im frühen ARCO-Stadium II, mit zentraler Lage des Nekroseareals im rechten Hüftkopf. Im Kontroll-MRT sechs Monate nach Iloprost zeigte sich ein normales Signalverhalten der rechten Hüfte, bei allerdings nur geringer subjektiver Symptombesserung der Patientin. Offensichtlich kam es in diesem einen Fall zu einer suffizienten Reparatur innerhalb der nekrotischen Läsion durch ein gut vaskularisiertes Gewebe. Diese Erkenntnis erscheint zunächst im Widerspruch zu der Erfahrung, dass eine Knochennekrose ab dem Stadium ARCO II immer progredient verläuft. In der Literatur wird die Zahl mit etwa 5 % angegeben, bei der eine osteonekrotische Läsion im Stadium II eine suffiziente Reparatur im Sinne einer *Restitutio ad integrum* erfährt [Steinberg 1998; Mont et al. 1998].

Meizer konnte 2005 gleichfalls in seiner Untersuchung eine deutliche Verbesserung der MRT-Verlaufskontrollen in seinem Patientengut feststellen. Von den 104 Patienten, die er mit Iloprost behandelt hat, konnten nach etwa vier Monaten noch 90 Patienten ausgewertet werden. Dabei fand er in 64,5 % der Fälle eine signifikante Reduktion der Knochenmarködemgröße bis hin zum vollständigen Rückgang. Bei 2 % kam es zur Verschlechterung und 20,2 % der MRT-Auswertungen blieben unverändert. Beim Vergleich der prätherapeutischen Kernspintomographien mit den follow-up Untersuchungen in der Gruppe der idiopathisch erworbenen Knochenmarködeme fand Meizer eine Verbesserung der Signalmuster in 92,6 % der Fälle.

Bei der Messung der Ödemgröße im betroffenen Knochen haben wir jeweils die aktuellen MRT-Bilder mit den Voraufnahmen verglichen. Sicherlich ist der Vergleich aktueller Bilder mit Voraufnahmen derselben Region im klinischen Alltag Routine und lässt oftmals eine hinreichende Auswertung zu, jedoch stellt diese Technik ein qualitatives Verfahren dar. Für die Osteonekrose im Femurkopf konnte in einer Reihe von Arbeiten gezeigt werden, dass Lokalisation und Ausmaß der Nekrosezone einen erheblichen Einfluss auf die Prognose und den Krankheitsverlauf haben [Sugano et al. 1994; Saito et al. 1988; Ohzono et al. 1992; Ohzono et al. 1991; Ha et al. 2006; Kerboul et al. 1974].

Die Überlegungen, den Krankheitsverlauf und die Prognoseeinschätzung aus dem betroffenen osteonekrotischen Volumen im Hüftkopf abzuleiten, resultierte aus der Tatsache, dass im Staging-System von Ficat das therapeutische Konzept auf der Auswertung der nativradiologischen Bildgebung und der klinischen Symptomatik beruhte, ohne die Nekrosegröße zu berücksichtigen [Ficat et al. 1985]. So konnten Steinberg et al. 1995 mit ihrer Untersuchung an über 1000 Hüften mit avaskulären Osteonekrosen zeigen, dass es eine signifikante Korrelation zwischen der Größe der Nekrosezone und dem Erfolg nach core decompression gibt. Gleichzeitig wurde demonstriert, dass eine genauere Einschätzung des Nekroseausmaßes Rückschlüsse auf Progression oder Regression erlauben. Aus Sicht der Autoren kann bei dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eine präzisere Prognose gegeben und das bestmögliche Therapieregime eingeleitet werden.

Die größere Zuverlässigkeit einer quantitativen Messung führten die Autoren auf die geringere Mehrdeutigkeit und Interpretationsfähigkeit bei der Auswertung von Kernspintomographien zurück, im Gegensatz zur qualitativ vergleichenden Auswertung. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Kay und Mitarbeiter (1994) bei der Überprüfung von Inter- und Intrauntersucher Variabilitäten, während der Auswertung kernspintomographischer Aufnahmen osteonekrotischer Hüften. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass im Rahmen des diagnostischen Staging eine quantitative Messung der Nekroseausdehnung unverzichtbar ist.

In ihrer Untersuchung von 1995 konnten Koo und Mitarbeiter zeigen, dass das präoperativ kernspintomographisch gemessene Nekroseausmaß einen positiv prädiktiven Wert für das Risiko des späteren Kollapses des Hüftkopfes nach core decompression darstellt. Abschließend kommen die Autoren jedoch zu dem Ergebnis, dass die core decompression keinen wesentlichen Vorteil gegenüber der konservativen Therapie bietet, in der Prävention des Hüftkopfkollapses.

Wir haben in unserer Untersuchung vorwiegend Osteonekrosen und Knochenmarködeme der unteren Extremität an diversen Gelenkregionen (Hüftkopf, Knie, Fuß) untersucht und mit Iloprost behandelt; an der oberen Extremität nur Osteonekrosen im proximalen Humeruskopf. Die o.g. quantitativen Verfahren beziehen sich nur auf die Messung der Nekrosegröße im Hüftkopf. Um jedoch die Konsistenz und Vergleichbarkeit der klinisch radiologischen Verlaufskontrollen unserer Patienten zu verbessern und damit die konklusive Aussagequalität der Untersuchung zu erhöhen, haben wir in der vorliegenden Arbeit auf eine quantitative Messung verzichtet. Im Hinblick auf die wissenschaftliche Genauigkeit bei der Messung der volumetrischen Nekrosegröße, stellt dies eine Schwachstelle unserer Studie dar. Wir erachten aber die qualitative Beurteilung der Kernspintomographien als hinreichend, um einen möglichen Effekt von Iloprost auf die frühen Stadien der avaskulären Osteonekrose und Knochenmarködeme an multiplen Knochen / Gelenkregionen beschreiben zu können.

Bei allen Patienten mit Knochenmarködemen im Fuß (Ausnahme: drei Patientem mit Restödemen in Rückfuß), kam es zu einer Normalisierung der Signale in der MRT ohne Zeichen einer Progression, wie beispielsweise dem „Doppellinienzeichen“, „Crescentzeichen“, oder Kollaps. Die klinische Zunahme der Gelenkbeweglichkeit und Reduktion des Schmerzniveaus unterstützen die radiologischen Ergebnisse. Die therapeutische Anwendung von Iloprost kann bei Knochenmarködemen im Fuß aus unserer Sicht als kuratives Verfahren gewertet werden, speziell bei der Diagnose im Frühstadium. Einige Autoren konnten vergleichbar gute Ergebnisse durch Einsatz operativer Verfahren erzielen. Frank berichtet in seiner Veröffentlichung 2000 über eine arthroskopisch gestützte transmalleoläre Anbohrung bei kleineren osteonekrotischen Läsionen im Talus, ohne chondrale Beteiligung, und einem offen chirurgischen Vorgehen bei größeren osteochondralen talaren Läsionen durch autologe Spongiosaplastiken oder autologen Knorpel-Knochen-Transfer (OAT) [Frank 2000]. Basierend auf der Annahme, dass die Schmerzen bei dem Knochenmarködem im Fuß durch den erhöhten intramedullären Druck entstehen, wird von einigen Autoren die core decompression im Talus analog zu der retrograden Anbohrung bei der Hüftkopfnekrose empfohlen [Calvo et al. 1997; Judd et al. 2000].

Aigner und Mitarbeiter konnten 2003 in ihrer Studie an 19 Patienten mit ischämischen Knochenmarködemen im Rückfuß zeigen, dass die Anwendung von Iloprost möglicherweise einen positiven Einfluss auf den Verlauf hat. Bei 12 Patienten kam es zu einer vollständigen Normalisierung der Signale in der MRT nach drei Monaten, bei drei Patienten kam es zu einer Regression der Ödeme und vier Patienten zeigten keine Veränderung im Kontroll-MRT nach drei Monaten. Insgesamt kam es bei keinem der 19 Patienten zu einer Ödemprogression oder Ausbildung einer manifesten Nekrose [Aigner et al. 2003 B]. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in unseren Daten wider. Bezogen auf den Rückfuß fand sich bei unseren Patienten das Stadium I nach ARCO 21-mal vor Therapie. Nach drei Monaten zeigten zehn der Kontrollen bereits ein normales Signalverhalten (ARCO-Stadium 0), wohingegen acht Kontrollen immer noch ein Restödem hatten. In der abschließenden MRT nach sechs Monaten fanden sich noch drei Rückfüße mit einem Knochenmarködem mit dem dafür typischen Signalmuster.

Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie empfehlen wir derzeit ein primär konservatives Vorgehen bei Knochmarködemen im Fuß, da Iloprost möglicherweise eine therapeutische Alternative zur Anbohrung darstellt. Weitergehende klinische Untersuchungen und größere Stichproben werden zeigen ob sich diese Ergebnisse bestätigen und reproduzieren lassen.

Bei der Abklärung unklarer Knieschmerzen ohne adäquates Trauma hat sich die MRT mittlerweile als wichtige diagnostische Säule entwickelt. Ist die Anamnese, klinische Untersuchung, und röntgenologische Bildgebung nicht ausreichend zur Diagnosesicherung bzw. Festlegung des weiteren Procedere, wird im Verlauf oftmals eine Kernspintomographie zur weiteren Evaluierung angefertigt. In Analogie zur Hüfte findet man im MRT des Kniegelenkes bei einem Knochenmarködemsyndrom ein diffuses homogenes Signalmuster, welches charakteristisch für ein Knochenmarködem ist, meist begleitet von einem Gelenkerguss [Wambeek et al. 2000]. Die Vielzahl der juvenilen Osteonekrosen im Kniegelenkbereich spielt sich in der frühen Kindheit und Jugend ab (M. Köhler, M. Sindling-Larsen, M. Caffey, M. Blount, M. Osgood-Schlatter). Die häufigste spontane Osteonekrose des medialen Femurkondylus im mittleren und höheren Erwachsenenalter ist der Morbus Ahlbäck [Ahlbäck et al. 1968].

Lang und Mitarbeiter sehen durch die MRT eine frühzeitigere Diagnose und genauere Beurteilung der Nekroseausdehnung, bei gleichzeitiger Möglichkeit der Differenzialdiagnose zwischen der Osteochondrosis dissecans (OD) und spontaner Osteonekrose im Knie [Lang et al. 1995]. Einige Autoren gehen sogar noch weiter und sehen für die Entstehung der Osteonekrose vom distalen Femur und der proximalen Tibia im Erwachsenenalter eine langjährige Cortisoneinnahme und / oder regelmäßigen Alkoholabusus [Sakai et al. 1998; L'Hirondel et al. 1994]. Radiologisch für sich betrachtet, ist das Knochenmarködem als magnetresonanztomographisches Signal im Kniegelenk unspezifisch. Demzufolge ist die Differenzialdiagnostik kompliziert und die genaue Zuordnung zu einem Krankheitsbild meist nur unter Berücksichtigung der Klinik und Anamnese erfolversprechend. Daher haben Breitenseher et al. 2006 in ihrer Arbeit Krankheitsbilder die mit einem Knochenmarködem im Knie assoziiert sind, in drei Gruppen eingeteilt.

Nach Morphologischer Beurteilung und Auswertung des Signalverhaltens unterteilt Breitenseher: 1. das vaskulär-ischämische Knochenmarködem, 2. das mechanisch-traumatische Knochenmarködem und 3. das reaktive Knochenmarködem. Danach würden wir die Osteonekrosen und Knochenmarködeme unserer Kniepatienten der ersten Gruppe zuordnen. Davon ausgehend, dass das histopathologische Korrelat des Knochenmarködems und der Osteonekrose im Knie, wahrscheinlich ein ähnliches Muster wie im Hüftkopf aufweist, haben Aigner und Mitarbeiter 2003 in einer doppelt-blind randomisierten Studie an 41 Patienten mit Knochenmarködemen im Knie einen therapeutischen Effekt durch die Behandlung mit Iloprost zeigen können. Dabei kam es bei 53% der Iloprostpatienten zu einem Ödemrückgang bzw. mindestens einem vollständigen Rückgang in einer der betroffenen Knochen.

Wir können dieses Ergebnis insofern untermauern, zumal 64 % der von uns nachuntersuchten Knie einen Rückgang bzw. vollständigen Ödemrückgang aufwiesen. Zu ähnlichen Ergebnissen nach der Anwendung von Iloprost unter Studienbedingungen kommen noch weitere Autoren bzw. sehen durch die Behandlung von kniegelenksnahen Knochenmarködemen mit Iloprost ein Erfolg versprechendes therapeutisches Konzept [Meizer et al. 2005; Hofmann et al. 2004]. Die guten Ergebnisse der MRT spiegeln auch die Tendenz der Besserung nach Iloprost, bezogen auf die Fragebögen, wider.

4.3 Diskussion der Ergebnisse aus den Fragebögen

Unter gesundheitsbezogener Lebensqualität wird ein mehrdimensionales Konzept verstanden, das sich durch vier Komponenten: dem psychischen Befinden, der körperlichen Verfassung, den sozialen Beziehungen und der funktionellen Kompetenz der Befragten nachbilden und messen lässt [Bullinger et al. 1998]. Obwohl in vielen Studien, wie auch in unserer, das funktionelle Ergebnis einer therapeutischen Intervention durch Fragebögen und patientenorientierte Scores untersucht wird, konnten wir bei Durchsicht der gängigen Literaturdatenbanken keine Arbeit finden, die sich mit der Messung der subjektiven Lebensqualität nach Behandlung von Knochenmarködemen und Osteonekrosen mit Iloprost beschäftigt. Insofern ist an dieser Stelle der Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen schwierig, obwohl eine Transformierung der Skalenwerte zum besseren Vergleich durch uns erfolgte. Kritisch an dieser Stelle ist anzumerken, dass wir nicht durch eine multifaktorielle Varianzanalyse überprüft haben, inwiefern persönliche Einflussfaktoren (Geschlecht, Alter, Gewicht, Arbeitsplatz etc.) und klinische Angaben (Schmerz, Aktivität, Grad der Belastung etc.) die Lebensqualität beeinflussen. Dies wäre für den Vergleich unterschiedlicher Behandlungsstrategien jedoch unabdingbar. Zusätzlich erschwerend kommt die Inhomogenität des von uns untersuchten Patientenguts hinzu: das am deutlichsten hervorspringende Merkmal ist die unterschiedliche Lokalisation der Läsionen.

Nachdem sich viele Arbeitsgruppen mit der therapeutischen Anwendung von Iloprost für die neue mögliche Indikationsgruppe der Osteonekrosen und Knochenmarködeme beschäftigt haben, muss nun gefragt werden, ob dadurch eine Verbesserung oder Wiederherstellung der Lebensqualität (gesunde Normstichprobe) erreicht wird. Dabei sieht Presant 1984 die Eigenbeurteilung der Lebensqualität durch die Patienten als entscheidend an, zumal der Arzt die Lebensqualität des Patienten häufig anders einschätzt. Zur Klärung der Frage ob durch die Anwendung von Iloprost die Lebensqualität verbessert wird, werden aber weitergehende Untersuchungen mit größeren Stichproben notwendig sein.

Verglichen mit der gesunden Normpopulation, zeigten die von uns befragten Patienten in allen Subskalen (Bereichen) eine niedrigere Lebensqualität (siehe Abb. 48 im Ergebnisteil). Das gleiche gilt für unsere Patienten vor Therapie, im Vergleich mit einer chronisch erkrankten Stichprobe (Arthropathieerkrankte, siehe Abb. 46 im Ergebnisteil). Bei der genaueren Betrachtung fällt auf, dass unsere Patienten nach sechs Monaten immer noch eine stark erniedrigte „körperliche Funktionsfähigkeit“, verminderte „körperliche Rollenfunktion“, reduzierte „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ und ein subjektiv höheres Schmerzniveau haben. In den Bereichen „psychisches Wohlbefinden“, „emotionale Rollenfunktion“, „soziale Rollenfunktion“ und „Vitalität“ war die Differenz unserer Patienten und der gesunden Normstichprobe weniger stark ausgeprägt.

Die Aussage anderer Autoren, die chronifizierte Schmerzen als mögliche Ursache für das Auftreten von depressiven Erkrankungen sehen, können wir aufgrund unserer Ergebnisse nicht teilen [Cheatle 1991; Lerner et al. 1991]. Das „psychische Wohlbefinden“, die „emotionale Rollenfunktion“, und die „soziale Funktion“ unserer Patienten waren nur gering vermindert im Vergleich mit der gesunden Normpopulation. Demzufolge lässt sich die verminderte Lebensqualität eher durch chronische Schmerzen, reduzierte körperliche Funktionsfähigkeit und einer herabgesetzten körperlichen Rollenfunktion erklären, als durch eine Verringerung der Antriebslage oder eine depressive Symptomatik.

Unbeantwortet bleibt die Frage, ob durch die Iloprosttherapie zwar eine Sanierung der Grunderkrankung möglich ist, die aber im Krankheitsverlauf (Symptombdauer bis zu 12 Monate bis Diagnosestellung) hervorgerufenen Schmerzen und körperlichen Defizite gebessert werden konnten. Da wir keine weiteren Quellen finden konnten, die sich mit der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach Iloprosttherapie befasst haben, sehen wir unsere Untersuchung als eine Art Pilotprojekt. Nachfolgende Untersuchungen werden zeigen, inwieweit sich die Ergebnisse bestätigen oder reproduzieren lassen.

Die Tendenz zur Besserung nach Anwendung von Iloprost spiegelt sich auch im Harris-Hip-Score und Knee-Society-Score wieder. In beiden Patientengruppen (Hüften und Knie) kam es zu eindeutig verbesserten Werten in den Verlaufsbeurteilungen. Dies ist somit als positiv zu werten. Da beide Fragebögen klinische Parameter erfragen, jedoch maßgeblich subjektiv gefärbt durch die Patienten beantwortet werden, lässt sich aus dem durchschnittlichen Wert eines Scores für den einzelnen Patienten schwer ein Erfolg ablesen. Hat der eine Patient im Harris-Hip-Score prätherapeutisch einen Wert von 50 oder 60 Punkten erzielt, so bedeutet eine Zunahme im follow-up auf 70 oder mehr Punkte ein erfreuliches Ergebnis und kann als erfolgreich gewertet werden. Hat jedoch ein anderer Patient bereits vor Therapiebeginn hohe Punktwerte im Fragebogen von z.B. 70 oder mehr, bedeutet der durchschnittliche Punktwert aller Patienten für das Individuum möglicherweise ein schlechteres Ergebnis. Gleiches gilt für den Knee-Society-Score, da sich sein Gesamtpunktwert aus dem Funktions-Score (Patientenbefragung) und aus der klinischen Untersuchung (Knee-Score) abbildet.

Eine vergleichende Darstellung der Patienten, die einen erfolgreichen Harris-Hip-Score (> 70 Punkte) oder gute und sehr gute (>160 bzw. >180 Punkte) Ergebnisse im Knee-Society-Score aufwiesen, zeigt, dass sich die positiven Ergebnisse nahezu mit der positiven Einschätzung der Lebensqualität im SF-36 decken.

Zu vergleichbaren Ergebnissen, nach Anwendung von Iloprost bei gleichartigem Studiendesign, gelangen auch Autoren anderer Arbeitsgruppen, die osteonekrotische Läsionen und Knochenmarködeme an den großen Gelenken untersucht haben [Disch et al. 2005; Aigner et al. 2005, Meizer et al. 2005; Aigner et al. 2003]. Disch berichtet 2005 zusätzlich über eine signifikante Zunahme des Bewegungsumfanges (ROM) für die Ebenen: Extension, Flexion und Rotation in seinen beiden Vergleichsgruppen bei deutlichem Schmerzurückgang. Die Patienten aus Gruppe I hatten ein Knochenmarködem im Hüftkopf (ARCO I), wohingegen die Patienten aus Gruppe II zusätzlich zu dem Knochenmarködem eine Osteonekrose im Hüftkopf aufwiesen (ARCO II).

Zusätzlich berichtet Disch über eine Zunahme der Patientenzufriedenheit, gemessen am „Patient-Satisfaction-Score“ in beiden Gruppen. Der „Patient-Satisfaction-Score“ und der von uns erhobene SF-36 lassen jedoch keinen direkten Vergleich der Patientenzufriedenheit zu, allenfalls einen ähnlichen Trend im subjektiven Empfinden möglicher therapeutischer Effekte durch Iloprost.

Aigner untersuchte 2005 die Effekte von intravenös appliziertem Iloprost an 38 Hüften (Gruppe A) mit einem KMÖ im Hüftkopf und hat die Ergebnisse mit 20 Hüften (Gruppe B) verglichen, die einer core decompression unterzogen wurden. Dabei zeigte sich, dass die Iloprostgruppe im Mittel nach 11 Monaten gleich gute Ergebnisse in der klinischen Untersuchung und in den Scores erreichten wie die operierte Gruppe, in der MRT hingegen bessere Ergebnisse erzielten. Konklusiv folgerte Aigner, dass die Anwendung von Iloprost beim Knochenmarködem der Hüfte gleich gute Ergebnisse erzielt wie die Hüftkopffentlastungsbohrung.

Ein potenzieller Vorteil der konservativen Therapie ist das wegfallende perioperative Risiko, das u.a. Infektionen, Frakturen, Knorpelschäden, Thrombosen und persistierende Hämatome beinhaltet, hinzukommend eine länger dauernde postoperative Immobilität bzw. Entlastung an Unterarmgehstützen und begleitende Physiotherapie. Für die Dauer der Entlastung muss gleichfalls eine suffiziente Thromboseprophylaxe sichergestellt sein.

4.4 Weitergehende Diskussion von Iloprost als therapeutische Option bei Osteonekrosen und Knochenmarködemen

Die pharmakodynamischen Effekte von Iloprost, die zu einer besseren Perfusion in Geweben mit kritischer Ischämie und Blutversorgung führen, sind multipel. Sie beinhalten zum einen die Vasodilatation und führen zu einer positiven Beeinflussung der terminalen Gefäßstrombahn [Grant et al. 1992]. Überdies reduziert Iloprost die Kapillarpermeabilität, inhibiert die Plättchenaggregation, besitzt zytoprotektive Eigenschaften und vermindert die Konzentrationen von freien Sauerstoffradikalen, dem vasokonstringierenden Endothelin und Leukotrienen [Akton et al. 1994; Buyukgebiz et al. 1994, Yegen et al. 1994; Erlansson et al. 1991, Erlansson et al. 1989]. Dennoch sind die pharmakologischen Effekte, die verantwortlich sind für den Schmerzurückgang und die Verkleinerung des Knochenmarködems, nach Iloprostinfusion immer noch nicht vollständig verstanden und werden in der Literatur zum Teil kontrovers diskutiert. Unklar sind insbesondere, ob die Reduktion des Schmerzniveaus und die Regression des Knochenmarködems, während und nach Therapie mit Iloprost, primär auf die Normalisierung des intraossären Druckniveaus oder einer Interaktion mit lokalen Gewebsfaktoren, wie den Leukotrienen oder Zytokinen zurückzuführen ist.

Vom molekularen Standpunkt aus besitzt der G-Protein gekoppelte Prostanoid Rezeptor (IP-Rezeptor) eine fundamentale Rolle bei der Vermittlung der Prostazyklin induzierten Effekte. Aktivierungen von IP-Rezeptoren können die Schmerzwahrnehmung beeinflussen, eine Entzündungsreaktion induzieren, die Thrombozytenaggregation inhibieren und zu einer Vasodilatation im Gefäßbett führen [Giguère et al. 2004]. Unterstützt werden die Ergebnisse durch experimentelle Arbeiten anderer Autoren. Im Tiermodell konnten Nakae und Mitarbeiter zeigen, dass unter dem Einfluss von Prostazyklin und Iloprost sensible Neurone stimuliert werden und es zu einer Freisetzung der Substanz-P kommt [Nakae et al. 2005 A; Nakae et al. 2005 B]. Substanz-P ist ein Neuropeptid und wird an peripheren Nervenendigungen freigesetzt, wo es als neurogenes Korrelat an der lokalen Entzündungsreaktion beteiligt ist [White et al. 1985].

Fortier konnte 2001 mit seiner experimentellen Arbeit zeigen, dass natives PGI_2 einen wesentlichen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel besitzt. Dieser Einfluss wird durch die Aktivierung von Prostazyklin IP-Rezeptoren an der Außenseite der Zellmembran und intrazellulär durch die spezifische Proteinkinase-A (PK-A) vermittelt. Darüber hinaus stellt das PGI_2 von allen weiteren Prostazyklinen aus Fortiers Sicht den potentesten Inhibitor der Knochenresorption dar und ist maßgeblich an der Knochenmodellierung und Remodellierung beteiligt. Diese den Knochenstoffwechsel und die Knochenform beeinflussenden Eigenschaften der Prostazykline könnten möglicherweise mit dazu beitragen, dass nach Therapie mit Iloprost ein physiologisches Signalverhalten in der MRT resultiert.

Obwohl die spezifischen Effekte von PGI_2 , vermittelt über den IP-Rezeptor, hinreichend bekannt sind, gibt es noch wenige Daten in der Literatur über die Rezeptorverteilung im humanen Knochengewebe. Fortier fand 2001 IP-Rezeptoren in fetalen und adulten Osteoklasten und Osteoblasten. In Kontrast zu fetalen Osteozyten, exprimieren adulte Osteozyten keinen IP-Rezeptor. Darüber hinaus besitzen adulte Osteoblasten keine IP-Rezeptoren mehr, wenn sie sich in der Knochenmatrix aufhalten. Aubert und Mitarbeiter konnten demonstrieren, dass der IP-Rezeptor eine entscheidende Funktion bei der Stimulation und Differenzierung von Präadipozyten in Richtung Adipozyten einnimmt [Aubert et al. 2001].

Im Widerspruch zu den proinflammatorischen Effekten vermittelt durch den IP-Rezeptor wie sie Giguère 2004 zeigen konnte, steht die tierexperimentelle Untersuchung von Zhou et al. 2007. Durch die Verwendung von PGI_2 Analoga (Iloprost und Cicaprost) konnte die Synthese proinflammatorischer Zytokine (IL-12, TNF- α , IL-1- α , IL-6) und Chemokine (MIP-1- α , MCP-1) vermindert und die Synthese antiinflammatorischer Zytokine (IL-10) in dendritischen Zellen hoch reguliert werden. Ein wesentlicher Mechanismus für beide Aktionen von PGI_2 bzw. seiner Analoga scheint die rezeptorvermittelte Aktivierung der Adenylatzyklase zu sein, mit nachfolgend erhöhtem intrazellulären cAMP-Spiegel.

Im Rahmen der zellulären Immunabwehr entdeckte Zhou, dass Prostaglandine die T-Zell stimulierenden und proliferativen Eigenschaften dendritischer Zellen vermindern. Diese Ergebnisse deuten zusammenfassend darauf hin, dass PGI_2 über Signaltransduktion durch den IP-Rezeptor antiinflammatorische Effekte auf die zelluläre und humorale Immunität ausübt. Bereits 1997 konnten Jörres und Mitarbeiter an endotoxin stimulierten, peripheren mononukleären Leukozyten demonstrieren, dass es unter Iloprost einfluss zu einer effektiven Inhibition des TNF- α kommt [Jörres et al. 1997].

Dennoch ist die Interpretation einer osteblastenprotektiven Funktion, hervorgerufen durch das Prostazyklin Analogon Iloprost und seiner klinischen Relevanz bei der Schmerzreduktion und antiinflammatorischen Eigenschaften, bei der avaskulären Osteonekrose und Knochenmarködemen umstritten, da die molekularen Wirkprinzipien komplex und gegensätzlich sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und unsere Erfahrungen mit mehr als 60 Knochenmarködem- und Osteonekrosepatienten zeigen, dass Knochenmarködem und Osteonekrose assoziierter Schmerz suffizient durch intravenöse Applikation von Iloprost reduziert werden kann. Unsere Resultate untermauern die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, dass Iloprost ein kuratives Potenzial bei Knochenmarködemen und avaskulären Osteonekrosen im ARCO-Stadium I und dem frühen Stadium II bei Erwachsenen besitzt. Obgleich Kinder schon an frühen Stadien der avaskulären Osteonekrose erkranken und erfolgreich mit Iloprost in einer Pilotstudie therapiert wurden, bleibt derzeit noch unklar, ob diese vasoaktive Substanz geeignet ist, um juvenile avaskuläre Osteonekrosen (z.B. Morbus Perthes, Morbus Köhler I u. II, Morbus Osgood Schlatter) zu therapieren [Aigner et al. 2002; Petje et al. 2004].

Im Gegensatz zu degenerativen Gelenkerkrankungen (z.B. Osteoarthritis) wo es frühzeitig zur begleitenden Knorpelschädigung kommt, tritt der Knorpeldefekt bei der avaskulären Osteonekrose erst in höheren Stadien als Reaktion auf mechanische Fehlbelastung und subchondralen Frakturen auf. Deshalb verbleibt bei Osteonekrosepatienten die Gelenkspaltweite als Arthroseparameter in der konventionellen radiologischen Bildgebung oft im Normbereich.

Um der Progredienz einer frühen Osteonekrose vorzubeugen, die möglicherweise den vorzeitigen Gelenkersatz bedeutet, empfehlen wir den frühzeitigen Einsatz der MRT zur Diagnostik eines Knochenmarködems oder dem frühen Osteonekrosestadium bei unklaren Gelenkschmerzen, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren und fehlendem adäquaten Trauma.

In der MRT erscheint das Knochenmarködem in der T₂- Wichtung als signalreich aufgrund der erhöhten intra- und extrazellulären Flüssigkeit und signalarm in der T₁- Wichtung. Ist die Fragestellung und Schmerzursache unklar bei nicht eindeutiger Klinik, sollten zusätzlich fettunterdrückte Sequenzen gefahren werden, sog. STIR-Sequenzen (Short-Tau-Inversion-Recovery). STIR-Sequenzen weisen die höchste Sensitivität im Nachweis eines Knochenmarködems auf, da bei ihr das normale Fettgewebe signalarm und das pathologische Knochenmarködem signalreich zur Darstellung kommt [Vahlensieck et al. 1992 u. 1993].

In ersten Arbeiten wurden diese kernspintomographischen Ergebnisse als diffuse oder homogene Muster der avaskulären Osteonekrose beschrieben, jedoch sind osteonekrotische Läsionen oftmals uncharakteristisch und erscheinen in einer morphologischen Vielfalt, insbesondere in den frühen Stadien [Mitchell et al. 1986; Hauzeur et al. 1989]. Eine Grenzzone zwischen vitalem Knochenmark und osteonekrotischen Gebieten wird in der MRT als „double-line-sign“ (Doppellinienzeichen) beschrieben. Sie gilt als hochspezifisch für eine manifeste Osteonekrose und beschreibt eine Doppelungslinie, mit jeweils einer signalreichen Linie zum Nekroseareal hin gerichtet und einer signalarmen sklerotischen Linie zum gesunden Knochenmark hin gerichtet, [Mitchell et al. 1987; Sugimoto et al. 1992]. Dieses charakteristische Signalmuster wird dem irreversiblen Frühstadium II der Association Research Circulation Osseous (ARCO) zugeordnet. Die MRT gilt dabei als die sensitivste Methode in der Erkennung der Frühphase der Osteonekrose [Steinberg et al. 1995].

Gleichwohl wird immer noch kontrovers diskutiert, ob das Knochenmarködemsyndrom (KMÖS) der Hüfte auch als transiente Osteoporose oder Algodystrophie bezeichnet, eine selbstlimitierende Erkrankung darstellt, oder einen reversiblen Subtyp der avaskulären Osteonekrose abbildet. Unter Berücksichtigung des annähernd gleichen klinischen Erscheinungsbildes des KMÖS und der Osteonekrose auf der einen Seite und der hohen Varianz bei der Prognose und therapeutischen Konsequenzen, zwischen dem selbstlimitierenden KMÖS und der progressiven Osteonekrose, auf der anderen Seite, empfehlen wir die intravenöse Anwendung von Iloprost, wie im Studienprotokoll beschrieben, bei Patienten mit Knochenmarködemen die zusätzlich Osteonekrose Risikoparameter aufweisen und bei Patienten mit schmerzhaften und persistierenden Knochenmarködemen.

4.5 Konklusion

Aus unserer vorliegenden Untersuchung und aus der Gegenüberstellung und der Diskussion mit der Literatur können wir die folgenden Schlüsse ziehen:

1. Osteonekrose assoziierter Schmerz und Bewegungseinschränkungen können suffizient mit dem Prostazyklin Analogon Iloprost behandelt werden. Heilung von Knochenmarködemen und Osteonekrosen ist nur wahrscheinlich in den frühen Osteonekrosestadien: ARCO I - II. Für das Stadium II gilt die Einschränkung, dass Heilung allenfalls im Frühstadium (IIa) wahrscheinlich ist. Iloprost stellt damit eine Alternative zu operativen Verfahren, wie der core decompression, als auch dem vorzeitigen totalen Gelenkersatz dar.

2. Alternativ zu anderen Substanzen aus verschiedenen Wirkgruppen sollte die Anwendung von Iloprost bei Knochenmarködem- und Osteonekrose-assoziierten Schmerzen in Erwägung gezogen werden.

3. In höheren Osteonekrosestadien ARCO III - IV kann die Anwendung von Iloprost das Schmerzniveau temporär senken und stellt damit eine sinnvolle Option dar, um die Wartezeit bis zum totalen Gelenkersatz zu vereinfachen, insbesondere beim Schmerzmanagement.

4. Die Magnetresonanztomographie ist der Goldstandard in der frühen Diagnostik und Verlaufskontrolle der Knochenmarködeme und Osteonekrosen. Mit ihr können quantitative als auch qualitative Aspekte der betroffenen Nekroseareale aufgrund der guten Ortsauflösung beurteilt werden.

5. Eine sinnvolle Einteilung der Osteonekrosen stellt heutzutage die ARCO-Klassifikation dar. Sie sollte in Verbindung mit der MRT als Grundlage für die Stadieneinteilung, Diagnostik und Festlegung des weiteren therapeutischen Procedere dienen.

Nachfolgende MRT-gestützte, klinische und experimentelle Untersuchungen mit längeren Nachuntersuchungszeiträumen werden zeigen, ob sich die von uns erhobenen Ergebnisse bestätigen und ob sich durch Iloprost längerfristige Erfolge erzielen lassen.

5 Zusammenfassung

Die aseptische Osteonekrose und das Knochenmarködem des Erwachsenen stellen nach wie vor Entitäten mit letztlich ungeklärter Ätiologie dar. Neben häufig vorkommenden Risikofaktoren für die Osteonekroseentstehung, wie ein stattgehabtes Trauma, Kortisoneinnahme, Alkohol und Nikotinabusus sowie Koagulopathien, stellen auch seltene Erkrankungen wie z.B. die Taucherkrankheit ein erhöhtes Risikoprofil dar. Da eine kurative Behandlung oftmals nur in den meist asymptomatisch verlaufenden Frühstadien (ARCO I - II) gelingt, kommt der Kernspintomographie eine zentrale Rolle als diagnostisches Instrument zu, die Frühformen der Osteonekrose und Knochenmarködeme zu erkennen, wenn nativradiologisch noch keine Hinweise vorliegen. Wenngleich eine Vielzahl operativer und nichtoperativer Behandlungskonzepte derzeit zur Anwendung kommt, bleibt das kurative Therapieregime eine Herausforderung.

Prostaglandine spielen eine nicht nur wichtige Rolle bei der Mediation von Entzündungsprozessen, Veränderungen des Gefäßtonus, Förderung und Hemmung der Thrombozytenaggregation, sondern auch bei der Zelldifferenzierung und Informationsvermittlung auf molekularem Niveau. Es gibt Hinweise dafür, dass natives Prostaglandin PGI_2 (Syn. Prostazyklin) und sein synthetisches Analogon Iloprost die Knochenregeneration auf zellulären und systemischen Niveau fördern und positiven Einfluß auf den Rückgang der Knochenmarködeme hat. Zusätzlich besitzt Iloprost gute analgetische Eigenschaften bei der Therapie der Osteonekrose- und Knochenmarködem-assoziierten Schmerzen. Die Zielsetzung der vorliegenden Studie war, die kurativen und symptomatischen Effekte des Prostazyklinanalogons Iloprost bei Patienten mit Osteonekrosen und Knochenmarködemen zu messen. Zwischen Juli 2002 und Mai 2006 erhielten 61 Patienten (117 Knochen) die an Osteonekrosen / Knochenmarködemen litten, unter Studienbedingungen Iloprost. Das Schmerzniveau wurde bevor, während, drei und sechs Monate nach Iloprostapplikation auf der visuellen Schmerzanalogskala (VAS) ermittelt. Der Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) diente der Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach Therapie.

Der Harris-Hip-Score (HHS) und der Knee-Society-Score (KSS) wurden als gelenkbezogene Funktionsscores angewendet. Die Kernspintomographie und Nativröntgen vor, drei und sechs Monate nach Therapie dienten als objektive Parameter für morphologische Veränderungen der betroffenen Knochen. Im Patientengut zeigte sich eine deutliche Reduktion im Schmerzempfinden, Verbesserung im funktionellen und radiologischen outcome bei Knochenmarködemen und den frühen Osteonekrorestadien (ARCO I - II) nach Iloprostapplikation, wohingegen Patienten in den fortgeschrittenen Osteonekrorestadien (ARCO III – IV) nicht von der Therapie mit Iloprost nach radiomorphologischen Kriterien profitierten, außer einer Schmerzreduktion auf der visuellen Schmerzanalogskala. Das mittlere Schmerzniveau sank von 5,26 (vor Therapie) auf 1,74 (nach sechs Monaten), beide Funktionsscores (HHS, KSS) zeigten bessere Resultate im follow-up. Überdies verbesserten sich die mittleren Punktwerte des SF-36 konsekutiv in allen acht Subskalen über den sechsmonatigen Nachuntersuchungszeitraum mit Schwerpunktbildung in den körperlichen und funktionellen Teilbereichen. Bei der Auswertung der Knochenmarködemgröße im MRT zeigte sich in den Verlaufskontrollen eine deutliche Größenregredienz.

Die erhaltenen Daten zeigen, dass die Anwendung von Iloprost in den frühen Stadien der Osteonekrose und dem Knochenmarködem möglicherweise in der Lage ist, den Übergang in eine manifeste Osteonekrose (fortgeschrittene Stadien) zu verhindern bzw. den Übergang des Marködems in eine Osteonekrose abzuwenden. Additiv zu bereits etablierten nicht-steroidalen Antiphlogistika sollte Iloprost als wirksame Alternative in der Behandlung der Osteonekrose- und Knochenmarködem-assoziierten Schmerzen in Betracht gezogen werden.

6 Anhang

6.1 Verwendete Fragebögen

6.1.1 Der SF-36

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a <u>anstrengende Tätigkeiten</u> , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
3.b <u>mittelschwere Tätigkeiten</u> , z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen <u>heben oder tragen</u>	1	2	3
3.d <u>mehrere</u> Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e <u>einen</u> Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich <u>beugen, knien, bücken</u>	1	2	3
3.g <u>mehr als 1 Kilometer</u> zu Fuß gehen	1	2	3
3.h <u>mehrere</u> Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i <u>eine</u> Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich <u>baden oder anziehen</u>	1	2	3

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund ihrer <u>körperlichen</u> Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht <u>so lange</u> wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe <u>weniger geschafft</u> , als ich wollte	1	2
4.c Ich konnte <u>nur bestimmte Dinge</u> tun	1	2
4.d Ich hatte <u>Schwierigkeiten</u> bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund <u>seelischer</u> Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht <u>so lange</u> wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe <u>weniger geschafft</u> als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so <u>sorgfältig</u> wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen						
9.a voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c so niedergeschlagen, dass sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i müde	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

6.1.2 Der Harris-Hip-Score

Kriterien		Punkte	Patient
A. Schmerzen	Keine	44	
	Geringe / Gelegentliche Schmerzen. Alle Alltagsaktivitäten uneingeschränkt möglich	40	
	Gelegentliche / mäßige Schmerzen, bes. bei ungewohnter Belastung. Gelegentlich Aspirin	30	
	Mäßige Schmerzen, die die Alltagsaktivität einschränken. Pat. ist arbeitsfähig, gelegentlich stärkere Medikamente als Aspirin nötig	20	
	Starke Schmerzen, deutliche Einschränkung der Alltagsaktivität, regelmäßige Einnahme stärkerer Analgetika als Aspirin nötig	10	
	Stärkste Schmerzen, die zur Bettlägerigkeit führen	0	
B. Funktion	Tägliche Aktivitäten		
	<u>Treppenlaufen</u>		
	Stufe für Stufe ohne Benutzung des Treppengeländers	4	
	Stufe für Stufe mit Benutzung des Treppengeländers	2	
	Treppenlaufen noch möglich auf jede erdenkliche Art	1	
	Treppenlaufen nicht mehr möglich	0	
	<u>Verkehrsmittel (Bus, Straßenbahn, Bahn)</u>		
	Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel möglich	1	
	<u>Sitzen</u>		
	Bequemes Sitzen in jeder Art von Stuhl für 1 Stunde möglich	5	
	Bequemes Sitzen in einem hohen Stuhl für ½ Stunde möglich	3	
	Bequemes Sitzen nicht möglich	0	
	<u>Anziehen von Schuhen und Socken</u>		
	Anziehen von Schuhen und Socken leicht möglich	4	
	Anziehen von Schuhen und Socken nur schwierig möglich	2	
	Anziehen von Schuhen und Socken nicht möglich	0	
	Gangbild		
	<u>Hinken</u>		
	Kein Hinken beim Gehen	11	
	Leichtes Hinken	8	
	Mäßiges Hinken	5	
	Deutliches Hinken	0	
	<u>Unterstützung beim Gehen</u>		
	keine	11	
	Ein Gehstock für längere Strecken	7	
	Ein Gehstock beinahe immer nötig	5	
	Eine Gehstütze nötig	3	
	Zwei Gehstöcke nötig	2	
	Zwei Gehstützen nötig	0	
	Gehen nicht möglich	0	

	<i>Maximal mögliche Gehstrecke</i>		
	Unbegrenzt	11	
	Längere Strecken ($\geq 1000\text{m}$)	8	
	Nur kurze Strecken ($\leq 1000\text{m}$)	5	
	Nur innerhalb der Wohnung	2	
	Nur vom Bett zum Stuhl	0	
C. Deformität	Beugekontraktur / fixierte Adduktion / Innenrotation / Beinlängendifferenz		
	Wenn keine Deformität dann max. Punktzahl aus Teil C	4	
	<i>Flexionskontraktur</i>		
	Flexionskontraktur weniger als 30°	1	
	Flexionskontraktur von 30° und mehr	0	
	<i>Adduktionskontraktur</i>		
	Fixierte Adduktion weniger als 10°	1	
	Fixierte Adduktion von 10° und mehr	0	
	<i>Innenrotation</i>		
	Fixierte Innenrotation von 10° und weniger	1	
	Fixierte Innenrotation (in Streckung) von 10° und mehr	0	
	<i>Beinlängendifferenz</i>		
	Beinlängendifferenz $< 3,2\text{cm}$	1	
	Beinlängendifferenz $> 3,2\text{cm}$	0	
D. Beweglichkeit Total ROM	Flexion / Extension, Außenrotation / Innenrotation, Abduktion / Adduktion		
	Total ROM = $210^\circ - 300^\circ$	5	
	Total ROM = $160^\circ - 209^\circ$	4	
	Total ROM = $100^\circ - 159^\circ$	3	
	Total ROM = $60^\circ - 99^\circ$	2	
	Total ROM = $30^\circ - 59^\circ$	1	
	Total ROM = $0^\circ - 29^\circ$	0	
SUMMEN SCORE	Teilsummen aus A + B + C + D = maximale Punktzahl	100	
Die maximale Punktzahl 100 entspricht einem sehr guten Ergebnis			

6.1.3 Der Knee-Society-Score

Knie Funktions-Fragen	Parameter	Punkte	Patient
Schmerzen	Keine	50	
„Wie viel Schmerzen verspüren Sie beim Gehen?“	Mäßig oder gelegentlich	45	
	Nur bei Treppen	40	
	Beim Gehen oder Treppensteigen	30	
	Mäßig	20	
	Gelegentlich	10	
	Ständig	0	
Gehvermögen	Unbegrenzt	50	
„Wie beeinflusst Ihr Knie Ihr Gehvermögen?“	> 1000m	40	
	500 – 1000m	30	
	< 500m	20	
	An das Haus / Wohnung gebunden	10	
	Kann gar nicht laufen	0	
Treppen	Normal hoch und runter	50	
„Wie steigen Sie Treppen hoch oder runter?“	Normal hoch und runter mit Geländer	40	
	Hoch und runter mit Geländer	30	
	Hoch mit Geländer, runter nicht möglich	15	
	Treppensteigen ist unmöglich	0	
Gehhilfen	Keine	0	
„Was für eine Gehhilfe benutzen Sie beim laufen?“	Gehstock	-5	
	2 Gehstöcke	-10	
	Unterarmgehstützen oder Rollator	-20	
Klinische Beurteilung			
Bewegungsumfang ROM	5° = 1 Punkt		
Stabilität			
Anteriore / Posteriore Stabilität	< 5mm	10	
	5 – 10mm	5	
	> 10 mm	0	
Mediale / Laterale Stabilität	< 5°	15	
	6° – 9°	10	
	10° – 115°	5	
	16° – 20°	0	

Aktives Streckdefizit	Nein	0	
	< 10°	-5	
	10° – 20°	-10	
	> 20°	-15	
Streckdefizit (Beugekontraktur)	< 5°	0	
	6° – 9°	-2	
	10° – 15°	-5	
	16° - 20°	-10	
	> 20°	-15	
Valgusfehlstellung	5° - 10°	0	
	4° oder 11°	-3	
	3° oder 12°	-6	
	2° oder 13°	-9	
	1° oder 14°	-12	
	0° oder 15°	-15	
	Andere / Varus	-20	
SUMMEN SCORE	Summe aus Knie Funktions-Fragen und klin. Beurteilung		

7 Literaturverzeichnis

- Ahlbäck S, Bauer GC, Bohne WH.** (1968) Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Arthritis Rheum* 11 (6): 705-733.
- Aigner N, Petje G, Schneider W, Krasny C, Grill F, Landsiedl F.** (2002) Juvenile bone-marrow oedema of the acetabulum treated by iloprost. *J Bone Joint Surg Br* 84 (7): 1050-1052.
- Aigner N, Vakil-Adli A, Hofmann S, Kramer J, Mayerhöfer M, R Meizer, Breitenseher M, Hochreiter J, Landsiedl F, Norden C.** (2003 A) Double-blind, Randomized, Controlled 4-week Study of Oral Iloprost in Patients with Painful Bone Marrow Edema of the Knee. <http://www.arco-intl.org/abstracts/2003%20Abstracts/Aigner-Double-blind.htm>
- Aigner N, Meizer R, Stolz G, Petje G, Krasny C, Landsiedl F, Steinboeck G.** (2003 B) Iloprost for the treatment of bone marrow edema in the hindfoot. *Foot Ankle Clin* 8 (4): 683-93.
- Aigner N, Petje G, Schneider W, Meizer R, Wilk M, Kotsaris S, Knahr K, Landsiedl F.** (2005) Knochenmarködemsyndrom des Hüftkopfes: Behandlung mit dem Prostazyklinanalogon Iloprost im Vergleich zur Hüftkopfböhrung: Eine MRT-kontrollierte Studie. *Wien Klin Wochenschr* 117 (4): 130-135.
- Aktan AO, Buyukgebiz O, Yegen C, Yalcin SH, Haklar G, Yalin R, Ercan S.** (1994) Does PGE₂ act as a mediator for endothelin release? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 50 (1): 37-41.
- ARCO (Association Research Circulation Osseous).** (1992) Committee on Terminology and Classification. *ARCO News* 4: 41-46.
- Arlet J.** (1992) Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Past, present, and future. *Clin Orthop Relat Res* 277: 12-21.
- Aubert J, Saint-Marc P, Belmonte N, Dani C NR, Ailhaud G.** (2000) Prostacyclin IP receptor up-regulates the early expression of C/EBPbeta and C/EBPdelta in preadipose cells. *Mol Cell Endocrinol* 160 (1-2): 149-56.
- Axhausen G.** (1910) Kritisches und experimentelles zur Genese der Arthritis deformans, insbesondere über die Bedeutung der aseptischen Knochen- und Knorpelnekrosen. *Arch Klin Chir* 94: 331-342.
- Axhausen G.** (1922) Über Vorkommen und Bedeutung epiphysärer Ernährungsunterbrechungen beim Menschen. *Münch Med Wochenschr* 69: 881.

- Bassett LW, Gold RH, Reicher M, Bennett LR, Tooke SM.** (1987) Magnetic resonance imaging in the early diagnosis of ischemic necrosis of the femoral head. Preliminary results. *Clin Orthop Relat Res* 214: 237-248.
- Beischer W, Dembski JC, Gruss JD, Hofgärtner F, Horsch A, Horsch S, Kuhlmann HW, Loose DA, Mietaschk A, Schwilden ED, Spengel F, Spitzer W, Staben P, Stallkamp B, Stürzebecher CS, Tokhi M, von Bilderling P.** (1998) Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV. DAWID Study Group. *Vasa* 27 (1): 15-19.
- Belch JJ, Greer I, McLaren M, Saniabadi AR, Miller S, Sturrock RD, Forbes CD.** (1984) The effects of intravenous ZK36-374, a stable prostacyclin analogue, on normal volunteers. *Prostaglandines* 28 (1): 67-77.
- Belch JJF, Saniabadi A, Dickson R, Sturrock RD, Forbes CD.** (1987) Effect of Iloprost (ZK 36 374) on White Cell Behavior. Aus: Prostacyclin and Its Stable Analogue Iloprost (Gryglewski RJ, Stock G. Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg: 97-102.
- Bergström S, Ryhage S, Samuelson B, Sjövall J.** (1962) The structure of Prostaglandin E1, F1 und F2. *Acta Chem Scand* 16: 501-504.
- Bihari DJ, Tinker J.** (1988) The therapeutic value of vasodilator prostaglandins in multiple organ failure associated with sepsis. *Intensive Care Med* 15 (1): 2-7.
- Boie Y, Rushmore TH, Darmon-Goodwin A, Grygorczyk R, Slipetz DM, Metters KM, Abramovitz M.** (1994) Cloning and expression of a cDNA for the human prostanoid IP receptor. *J Biol Chem* 269 (16): 12173-12178.
- Breitenseher MJ, Kramer J, Mayerhoefer ME, Aigner N, Hofmann S.** (2006) Differenzialdiagnosen des Knochenmarködems am Kniegelenk. *Radiologe* 46 (1): 46-54.
- Bullinger M.** (1994) Lebensqualität ein neues Bewertungskriterium für den Therapieerfolg. Aus: *Kurzlehrbuch der Medizinischen Psychologie* (Pöppel E, Bullinger M, Härtel U. Hrsg.). VCH-Verlag, Weinheim: 369-376.
- Bullinger M, Kirchberger I.** (1998) SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Hogrefe-Verlag, Göttingen.
- Bullinger M, Kirchberger I, Ware J.** (1995) Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 3: 21-36.
- Buyukgebiz O, Aktan AO, Yegen C, Yalcin AS, Haklar G, Yalin R, Ercan ZS.** (1994) Captopril increases endothelin serum concentrations and preserves intestinal mucosa after mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Res Exp Med (Berl)* 194 (6): 339-348.

- Calvo E, Alvarez L, Fernandez-Yruegas D, Vallejo C.** (1997) Transient osteoporosis of the foot. Bone marrow edema in 4 cases studied with MRI. *Acta Orthop Scand* 68 (6): 577-80.
- Camp JF, Colwell CW Jr.** (1986) Core decompression of the femoral head for osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 68 (9): 1313-1319.
- Cheatle MD.** (1991) The effect of chronic orthopedic infection on quality of life. *Orthop Clin North Am* 22 (3): 539-547.
- Coleman RA, Smith WL, Narumiya S.** (1994) International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 46 (2): 205-229.
- Coventry MB.** (1953) The Phemister bone graft in ununited fractures of the long bones. *Clin Orthop* 2: 194-202.
- D'Ambrosia RD, Shoji H, Riggins RS, Stadalnik RC, DeNardo GL.** (1978) Scintigraphy in the diagnosis of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* (130): 139-143.
- Daniel M, Herman S, Dolinar D, Igljic A, Sochor M, Kralj-Igljic V.** (2006) Contact stress in hips with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 447: 92-99.
- Disch AC, Matziolis G, Perka C.** (2005) The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Joint Surg Br* 87 (4): 560-564.
- Dormandy J.** (1989) The mode of action of Iloprost in critical limb ischaemia. Aus: The pathophysiology of critical limb ischaemia and pharmacological intervention with a stable prostacyclin analogue, Iloprost (Dormandy J. Hrsg.). Royal Society of Medicine Services Ltd, London.
- Drop DA van, Beerthuis RK, Nijteser DH, Vonheman H.** (1964) The biosynthesis of Prostaglandins. *Biochem Biophys Acta (Amst.)* 90: 204-208.
- Erlansson M, Svensjo E, Bergqvist D.** (1989) Leukotriene B₄-induced permeability increase in postcapillary venules and its inhibition by three different antiinflammatory drugs. *Inflammation* 13 (6): 693-705.
- Erlansson M, Bergqvist D, Persson NH, Svensjo E.** (1991) Modification of postischemic increase of leukocyte adhesion and vascular permeability in the hamster by Iloprost. *Prostaglandins* 41 (2): 157-168.
- Euler von US.** (1934) Zur Kenntnis von pharmakologischer Wirkung von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. *Naunyn Schmied Arch Pharmakol* 175: 78-81.

- Ewald FC.** (1989) The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clin Orthop Relat Res* (248): 9-12.
- Ficat RP, Arlet J.** (1980) Treatment of ischemia and necrosis. Aus: *Ischemia and Necrosis of Bone* (Hungerford DS. (Hrsg.). Williams & Wilkins, Baltimore: 29-52.
- Ficat RP.** (1985) Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 67 (1): 3-9.
- Fisher CA, Kappa JR, Sinha AK, Cottrell ED, Reiser HJ, Addonizio VP.** (1987) Comparison of equimolar concentrations of iloprost, prostacyclin, and prostaglandin E1 on human platelet function. *J Lab Clin Med* 109 (2): 184-90.
- Fortier I, Patry C, Lora M, Samadfan R, de Brum-Fernandes AJ.** (2001) Immunohistochemical localization of the prostacyclin receptor (IP) human bone. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 65 (2): 79-83.
- Frank A.** (2001) Arthroskopische Behandlung osteochondraler Läsionen der Talusrolle. *Orthopäde* 30 (1): 37-46.
- Gardeniers Jean WM.** (1993) ARCO committee on Terminology and Staging. *ARCO Newsletter* 5: 79-82.
- Garratt AM, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R.** (2002) Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *British Medical Journal* 324 (7351): 1417-1421.
- Giguère V, Gallant MA, de Brum-Fernandes AJ, Parent JL.** (2004) Role of extracellular cysteine residues in dimerization/oligomerization of the human prostacyclin receptor. *Eur J Pharmacol* 494 (1): 11-22.
- Gilman AG.** (1987) G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem* 56: 615-649.
- Glicenstein J.** (2000) Histoire de la reconstruction osseuse. *Ann Chir Plast Esthet* 45 (3): 171-174.
- Glickstein MF, Burk DL, Schiebler ML, Cohen EK, Dalinka MK, Steinberg ME, Kressel HY.** (1988) Avascular necrosis versus other diseases of the hip: sensitivity of MRI imaging. *Radiology* 169: 213-215.
- Gormann RR, Bunting S, Miller OV.** (1977) Modulation human platelet adenylate cyclase by prostacyclin (PGX). *Prostaglandins* 13 (3): 377-388.

- Grant SM, Goa KL.** (1992) Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 43:889-924.
- Gröchenig E.** (1999) Wirkungen von Iloprost. Aus: Iloprost Klinische Anwendung von Prostazyklin (Gröchenig E. Hrsg.). Blackwell-Verlag, Berlin / Wien: 5-7.
- Ha YC, Jung WH, Kim JR, Seong NH, Kim SY, Koo KH.** (2006) Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified kerboul method with use of magnetic resonance images. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 3: 35-40.
- Hadházy P, Malomvölgyi B, Magyar K.** (1984) Differential contractile responsiveness of isolated rabbit arteries from different vascular beds to cyclooxygenase inhibitors and PGI₂. *Eur J Pharmacol* 98 (3-4): 323-330.
- Halushka PV, Mais DE, Mayeux PR, Morinelli TA.** (1989) Thromboxane, prostaglandin and leukotriene receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 29: 213-239.
- Harris WH.** (1969) Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end result study using a new method of result evaluation. *J Bone and Joint Surg Am* 51: 737-755.
- Hauzeur JP, Pasteels JL, Schoutens A, Hinsenkamp M, Appelboom T, Chochrad I, Perlmutter N.** (1989) The diagnostic value of magnetic resonance imaging in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 71 (5): 641-649.
- Haye-Legrand I, Bourdillat B, Labat C, Cerrina J, Norel X, Benveniste J, Brink C.** (1987) Relaxation of isolated human pulmonary muscle preparations with prostacyclin (PGI₂) and its analogs. *Prostaglandins* 33 (6): 845-854.
- Heimann WG, Freiburger RH.** (1960) Avascular necrosis of the femoral and humeral heads after high-dosage corticosteroid therapy. *N Engl J Med* 263 (6): 672-675.
- Hofmann S, Kramer J, Leder K, Plenk H Jr, Engel A.** (1994) Die nichttraumatische Hüftkopfnekrose des Erwachsenen. Teil I: Pathophysiologie, Klinik und therapeutische Optionen. *Radiologe* 34 (1): 1-10.
- Hofmann S, Engel A, Plenk H Jr.** (1997) Die Osteonekrose des Hüftgelenkes im Erwachsenenalter. Aus: Die Hüfte. Diagnostik und Therapie großer Gelenke (Tschauener C. Hrsg.). Enke-Verlag, Stuttgart.
- Hofmann S, Mazières B.** (2000) Osteonekrose: Natürlicher Verlauf und konservative Therapie. *Orthopäde* 29: 403-410.
- Hofmann S, Schneider W, Breitenseher M, Urban M, Plenk H Jr.** (2000) Die „transiente Osteoporose“ als reversible Sonderform der Hüftkopfnekrose. *Orthopäde* 29 (5): 411-419.

- Hofmann S, Kramer J, Plenck H Jr.** (2002) Die Osteonekrose des Hüftgelenks im Erwachsenenalter. *Radiologe* 42 (6): 440-450.
- Hofmann S, Kramer J, Vakil-Adli A, Aigner N, Breitensteiner M.** (2004) Painful bone marrow edema of the knee: differential diagnosis and therapeutic concepts. *Orthop Clin North Am* 35 (3): 321-333.
- Hopson CN, Siverhus SW.** (1988) Ischemic necrosis of the femoral head. Treatment by core decompression. *J Bone Joint Surg Am* 70 (7): 1048-1051.
- Hungerford DS, Mont MA.** (1998) The natural history of untreated asymptomatic hips in patients who have non-traumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 80 (5): 765-766.
- Hungerford US, Lennox DW.** (1990) Diagnosis and treatment of ischemic necrosis of the femoral head. Aus: *Surgery of the Musculoskeletal System* (Evarts McC. Hrsg.). Churchill-Livingstone, New York: 2757-2794.
- Imhof H, Breitensteiner M, Trattnig S, Kramer J, Hofmann S, Plenck H Jr, Schneider W, Engel A.** (1997) Imaging of avascular necrosis of bone. *Eur Radiol* 7 (2): 180-186.
- Inoue A, Freeman MA, Vernon-Roberts B, Mizuno S.** (1976) The pathogenesis of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br.* 58-B (4): 453-461.
- Insall John N, Dorr Lawrence D, Scott Richard D, Scott Norman W.** (1989) Rationale of The Knee Society Clinical Rating System. *Clin Orthop Rel Res* 248: 13-14.
- Jacobs B.** (1978) Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 130: 51-67.
- Jäger M, Krauspe R.** (2007) Therapie von Osteonekrosen. Aus: *Osteonekrosen. Pathogenese-Diagnostik-Therapie-Verlauf* (Jäger M, Krauspe R. Hrsg.). UNI-MED-Verlag, Bremen: 90-112.
- Jergesen HE, Khan AS.** (1997) The natural history of untreated asymptomatic hips in patients who have non-traumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 79 (3): 359-363.
- Jolly SR, Schumacher WA, Kunkel SL, Abrams GD, Liddicoat J, Lucchesi BR.** (1985) Platelet depletion in experimental myocardial infarction. *Basics Res Cardiol* 80: 269-279.
- Jones JP Jun, Jameson RM, Engleman EP.** (1968) Alcoholism, Fat Embolism, and Avascular Necrosis. *J Bone Joint Surg Am* 50: 1065.

- Jones JP.** (2000) Epidemiologische Risikofaktoren für die nichttraumatische Osteonekrose. *Orthopäde* 29 (5): 370-379.
- Jörres A, Dinter H, Topley N, Gahl GM, Frei U, Scholz P.** (1997) Inhibition of tumour necrosis factor production in endotoxin-stimulated human mononuclear leukocytes by the prostacyclin analogue iloprost: cellular mechanisms. *Cytokine* 9 (2): 119-125.
- Judd DB, Kim DH, Hrutkay JM.** (2000) Transient osteoporosis of the talus. *Foot Ankle Int* 21 (2): 134-7.
- Jugdutt BI, Hutchins GM, Bulkley BH, Becker LC.** (1981) Dissimilar effects of prostacyclin, prostaglandin E1 and prostaglandin E2, on myocardial infarct size after coronary occlusion in conscious dogs. *Circ Res* 49: 685-700.
- Kahl N, Böhm E, Arcq M.** (1988) Die idiopathische Hüftkopfnekrose des Erwachsenen – Verknüpfung klinischer und pathologisch-anatomischer Befunde. *Z Orthop* 126 (5): 487-491.
- Katsuyama M, Sugimoto Y, Namba T, Irie A, Negishi M, Narumiya S, Ichikawa A.** (1994) Cloning and expression of a cDNA for the human prostacyclin receptor. *FEBS Lett* 344 (1): 74-78.
- Kay RM, Lieberman JR, Dorey FJ, Seeger LL.** (1994) Inter- and intraobserver variation in staging patients with proven avascular necrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* (307): 124-129.
- Kelton JG, Blajchman MA.** (1980) Prostaglandin I₂ (prostacyclin). *Can Med Assoc J* 122 (2): 175-179.
- Kerboul M, Thomine J, Postel M, Merle d'Aubigne R.** (1974) The conservative surgical treatment of idiopathic aseptic necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 56 (2): 291-296.
- König F.** (1888) Beiträge zur Ätiologie der Corpora mobilis. Entstehung derselben durch Osteochondrosis dissecans. *Dtsch Z Chir* 27: 99-109.
- Koo KH, Kim R, Ko GH, Song HR, Jeong ST, Cho SH.** (1995) Preventing collapse in early osteonecrosis of the femoral head. A randomised clinical trial of core decompression. *J Bone Joint Surg Br* 77 (6): 870-874.
- Koo KH, Jeong ST, Jones JP Jr.** (1999) Borderline necrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 358: 158-165.
- Korbut R, Byrska-Danek A, Gryglewski RJ.** (1983) Fibrinolytic activity of 6-keto-prostaglandin E1. *Thromb Haemost* 50 (4): 893.

- Kramer J, Breitenseher M, Imhof H, Urban M, Plenk H Jr, Hofmann S.** (2000) Bildgebung bei der Hüftkopfnnekrose. *Orthopäde* 29: 380-388.
- Krause W, Kraus T.** (1986) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 30 (1): 61-68.
- Kristensen KD, Petersen NW, Kiaer T, Starklint H.** (1991) Core decompression in femoral head osteonecrosis. 18 Stage I hips followed up for 1-5 years. *Acta Orthop Scand* 62 (2): 113-114.
- L'Hirondel JL, Fournier L, Fretille A, Denizet D, Loyau G.** (1994) Intraosseous fat necrosis and metaphyseal osteonecrosis in a patient with chronic pancreatitis: MR imaging and CT scanning. *Clin Exp Rheumatol* 12 (2): 191-194.
- Lang P, Grampp S, Vahlensieck M, Mauz M, Steiner E, Schwickert H, Gindele A, Felix R, Genant HK.** (1995) Spontaneous osteonecrosis of the knee joint: MRT compared to CT, scintigraphy and histology. *Röfo* 162 (6): 469-477.
- Lefler AM, Ogletree MNL, Smith JB, Silver MJ, Nicolaou KC, Barnette WE, Gasic GP.** (1978) Prostacyclin: a potentially valuable agent for preserving ischemic myocardial tissue in acute myocardial ischemia. *Science* 200: 52-54.
- Lerner RK, Esterhai JL Jr, Polomono RC, Cheatle MC, Heppenstall RB, Brighton CT.** (1991) Psychosocial, functional, and quality of life assessment of patients with posttraumatic fracture nonunion, chronic refractory osteomyelitis, and lower extremity amputation. *Arch Phys Med Rehabil* 72 (2): 122-126.
- Löffler G.** (1998) Endokrine Gewebe I: Grundlagen der endokrinen Regulation von Lebensvorgängen. Aus: *Biochemie und Pathobiochemie* (Löffler G, Petrides PE. Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg / New York: 774.
- Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA.** (1994) A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 13 (2): 133-142.
- Marcus ND, Enneking WF, Massam RA.** (1973) The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 55 (7): 1351-1366.
- Markel DC, Miskovsky C, Sculco TP, Pellicci PM, Salvati EA.** (1996) Core decompression for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* (323): 226-233.
- Meini S, De Franco V, Auteri A, Setacci C, Di Renzo M, Pieragalli D.** (2005) Short-term and long-term effects of one-week treatment with intravenous iloprost in critical limb ischemia patients (Leriche-Fontaine stage III and IV). *Int Angiol* 24 (1): 64-69.

- Meizer R, Radda C, Stolz G, Kotsaris S, Petje G, Krasny C, Wik M, Mayerhofer M, Landsiedl F, Aigner N.** (2005) MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wien Klin Wochenschr* 117 (7-8): 278-286.
- Melin JA, Becker LC.** (1983) Salvage of ischemic myocardium by prostacyclin during experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2: 279-286.
- Merle D'Aubigne R, Postel M, Mazabraud A, Massias P, Gueguen J, France P.** (1965) Idiopathic necrosis of the femoral head in adults. *J Bone Joint Surg Br* 47 (4): 612-633.
- Mitchell DG, Kressel HY, Arger PH, Dalinka M, Spritzer CE, Steinberg ME.** (1986) Avascular necrosis of the femoral head: morphologic assessment by MR imaging, with CT correlation. *Radiology* 161 (3): 739-742.
- Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, Spritzer CE, Alavi A, Steinberg ME, Fallon M, Kressel HY.** (1987) Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology* 162 (3): 709-715.
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR.** (1976) An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263: 663-665.
- Moncada S, Vane JR.** (1979) Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 30: 293-302.
- Moncada S, Vane JR.** (1981) Prostacyclin and blood coagulation. *Drugs* 21 (6): 430-437.
- Moncada S.** (1983) Biology and therapeutic potential of prostacyclin. *Stroke* 14 (2): 157-168.
- Mont MA, Hungerford DS.** (1995) Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 77 (3): 459-474.
- Mont MA, Jones LC, Einhorn TA, Hungerford DS, Reddi AH.** (1998) Osteonecrosis of the femoral head. Potential treatment with growth and differentiation factors. *Clin Orthop Relat Res* (355 Suppl.): 314-335.
- Müller B, Schmidtke M, Witt W.** (1987) Action of the stable prostacyclin analogue Iloprost on microvascular tone and - permeability in the hamster cheek pouch. *Prostaglandins Leukot Med* 29 (2-3): 187-98.

- Nakae K, Saito K, Iino T, Yamamoto N, Wakabayashi M, Yoshikawa S, Matsushima S, Miyashita H, Sugimoto H, Kiba A, Gupta J.** (2005 A) A prostacyclin receptor antagonist inhibits the sensitized release of substance P from rat sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 315 (3): 1136-1142.
- Nakae K, Hayashi F, Hayashi M, Yamamoto N, Iino T, Yoshikawa S, Gupta J.** (2005 B) Functional role of prostacyclin receptor in rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett* 388 (3): 132-137.
- Narumiya S.** (1995) Structures, properties and distributions of prostanoid receptors. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 23: 17-22.
- Nidecker A.** (1990) Imaging diagnosis in femur head necrosis with emphasis on skeletal scintigraphy and magnetic resonance tomography. *Orthopäde* 19 (4): 182-190.
- Ohzono K, Saito M TK, Ono K, Saito S, Nishina T, Kadowaki T.** (1991) Natural history of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 73 (1): 68-72.
- Ohzono K, Saito M, Sugano N, Takaoka K, Ono K.** (1992) The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. A radiologic classification to formulate prognosis. *Clin Orthop Relat Res* (277): 73-78.
- Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W.** (1996) Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 124 (9): 820-824.
- Petje G, Radler C, Aigner N, Manner H, Kriegs-Au G, Grill F.** (2004) Pharmacological management of aseptic osteonecrosis in children. *Expert Opin Pharmacother* 5 (7): 1455-1462.
- Pfitzer G, Rüegg JC, Zimmer M, Hofmann F.** (1985) Relaxation of skinned coronary arteries depends on the relative concentrations of Ca^{2+} -calmodulin and active cAMP-dependent protein kinase. *Pflugers Arch* 405 (1): 70-76.
- Pfitzer G.** (2001) Invited review: regulation of myosin phosphorylation in smooth muscle. *J Appl Physiol* 91 (1): 497-503.
- Phemister DB.** (1915) Necrotic bone and the subsequent changes which it undergoes. *JAMA* 64: 211-219.
- Phemister DB.** (1920) The recognition of dead bone based on pathological and x-ray studies. *Ann Surg* 72: 466-478.
- Phemister DB.** (1930) Repair of bone in the presence of aseptic necrosis resulting from fractures, transplantations and vascular obstruction. *J Bone Joint Surg Am* 12: 769-787.

- Phemister DB.** (1951) Biologic principles in the healing of fractures and their bearing on treatment. *Ann Surg* 133 (4): 433-446.
- Pietrogrande V, Mastromarino R.** (1957) Osteopatia da prolungato trattamento cortisonico. *Orthop Traum Appar Mot* 25: 791-810.
- Plenk H Jr, Hofmann S, Eschberger J, Gstettner M, Kramer J, Schneider W, Engel A.** (1997) Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 334: 73-84.
- Plenk H JR, Hofmann S, Breitensteiner M, Urban M.** (2000) Pathomorphologische Aspekte und Reparaturmechanismen der Femurkopfnekrose. *Orthopäde* 29: 389-402.
- Presant CA.** (1984) Quality of life in cancer patients. Who measures what? *Am J Clin Oncol* 7 (5): 571-573.
- Raju TN.** (1999) The Nobel chronicles. 1971: Earl Wilbur Sutherland Jr. (1915-74). *Lancet* 354 (9182): 961.
- Rüegg JC, Pfitzer G.** (1991) Contractile protein interactions in smooth muscle. *Blood Vessels* 28 (1-3): 159-163.
- Rutishauser E, Rohner A, Held D.** (1960) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ischämie auf den Knochen und das Mark. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 333: 101-118.
- Saito S, Ohzono K, Ono K.** (1988) Joint-preserving operations for idiopathic avascular necrosis of the femoral head. Results of core decompression, grafting and osteotomy. *J Bone Joint Surg Br* 70 (1): 78-84.
- Sakai T, Sugano N, Ohzono K, Matsui M, Hiroshima K, Ochi T.** (1998) MRI evaluation of steroid- or alcohol-related osteonecrosis of the femoral condyle. *Acta Orthop Scand* 69 (6): 598-602.
- Sanchis M, Zahir A, Freeman MA.** (1973) The experimental simulation of Perthes disease by consecutive interruptions of the blood supply to the capital femoral epiphysis in the puppy. *J Bone Joint Surg Am* 55 (2): 335-342.
- Schirner M.** (1994) Prostaglandins and prostaglandin analogs: experimental studies on their effect of tumor metastasis. *Wien Klin Wochenschr* 107 (9): 261-277.
- Schneider MR, Tang DG, Schirner M, Honn KV.** (1994) Prostacyclin and its analogues: antimetastatic effects and mechanisms of action. *Cancer Metastasis Rev* 13 (3-4): 349-364-

- Schneider W, Breitenseher M, Engel A, Knahr K, Plenk H JR, Hofmann S.** (2000) Der Stellenwert der Bohrung in der Behandlung der Hüftkopfnekrose. *Orthopäde* 29 (5): 420-429.
- Schröder G, Beckmann R, Schillinger E.** (1987) Studies on Vasorelaxant Effects and Mechanismus of Iloprost in Isolated Preparations. Aus: Prostacyclin and Its Stable Analogue Iloprost (Gryglewski RJ, Stock G. Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg: 129-137.
- Schulz A.** (2003) Pharmakologie der Prostanoiden. Aus: Iloprost-Aktuelle Anwendungsmöglichkeiten in der Klinik (Ewert R. Hrsg.). UNI-MED-Verlag, Bremen: 11-37.
- Senior J, Sangha R, Baxter GS, Marshall K, Clayton JK.** (1992) In vitro characterization of prostanoid FP-, DP-, IP- and TP-receptors on the non-pregnant human myometrium. *Br J Pharmacol* 107 (1): 215-221.
- Siller TN, Mathews WH.** (1963) Atheromatous embolization to the proximal end of the femur in man and in experimental animals. *Can J Surg* 6: 511-515.
- Simon MI, Strathmann MP, Gautam N.** (1991) Diversity of G proteins in signal transduction. *Science* 252 (5122): 802-808.
- Simpson PJ, Lucchesi BR.** (1987) Myocardial Ischemia: The Potential Therapeutic Role of Prostacyclin and Its Analogues. Aus: Prostacyclin and Its Stable Analogue Iloprost. (Gryglewski RJ, Stock G. Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg: 179-195.
- Skuballa W, Schillinger E, Stürzebecher CS, Vorbrüggen H.** (1986) Synthesis of a new chemically and metabolically stable prostacyclin analogue with high and long-lasting oral activity. *J Med Chem* 29 (3): 313-315.
- Skuballa W, Radbüschel B, Vorbrüggen H.** (1987) Chemistry of Stable Prostacyclin Analogues: Synthesis of Iloprost. Aus: Prostacyclin and Its Stable Analogue Iloprost. (Gryglewski RJ, Stock G. Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg: 17-24.
- Solomon L.** (1973) Drug-induced arthropathy and necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 55 (2): 246-261.
- Springfield DS, Enneking WJ.** (1978) Surgery for aseptic necrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 130: 175-185.
- Steinberg ME.** (1991) Avascular necrosis of femoral head. Aus: The Hip and its Disorders (Steinberg ME. Hrsg.) WB Saunders Co Ltd, Philadelphia: 623-647.
- Steinberg ME.** (1998) Core Decompression. *Semin Arthropl* 9: 213-220.

- Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR.** (1995) A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br* 77 (1): 34-41.
- Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K.** (1991) Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop Relat Res* 268: 140-151.
- Stürzebecher CS, Losert W.** (1887) Effects of Iloprost on platelet activation in vitro. Aus: *Prostacyclin and Its Stable Analogue Iloprost* (Gryglewski RJ, Stock G. Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg: 39-45.
- Stürzebecher S, Haberey M, Müller B, Schillinger E, Schröder G, Skuballa W, Stock G, Vorbrüggen H, Witt W.** (1986) Pharmacological profile of a novel carbacyclin derivative with high metabolic stability and oral activity in the rat. *Prostaglandins* 31 (1): 95-109.
- Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, Matsui M, Masuhara K, Ono K.** (1994) Prognostication of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Significance of location and size of the necrotic lesion. *Clin Orthop Relat Res* (303): 155-164.
- Sugimoto H, Okubo RS, Ohsawa T.** (1992) Chemical shift and the double-line sign in MRI of early femoral avascular necrosis. *J Comput Assist Tomogr* 16 (5): 727-730.
- The WHOQOL-Group.** (1994) The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument. Aus: *Quality of life assessment: International perspectives* (Orley J, Kuyken W. Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin: 41-57.
- Toda N.** (1980) Responses to prostaglandins H₂ and I₂ of isolated dog cerebral and peripheral arteries. *Am J Physiol* 238 (2): H1111-H1117.
- Turner DA, Templeton AC, Selzer PM, Rosenberg AG, Petasnick JP.** (1989) Femoral capital osteonecrosis: MR finding of diffuse marrow abnormalities without focal lesions. *Radiology* 171 (1): 135-140.
- Uehlinger E.** (1964) Aseptische Knochennekrosen (Infarkte) nach Prednisontherapie. *Schweiz Med Wochenschr* 94: 1527-1530.
- Vahlensieck M, Reiser M.** (1992) Bone marrow edema in MRT. *Radiologe* 32 (10): 509-515.
- Vahlensieck M, Seelos K, Traber F, Gieseke J, Reiser M.** (1993) Magnetic resonance tomography using the fast STIR technique: optimization and a comparison with other sequences in a 0.5-Tesla system. *Röfo* 159 (3): 288-294.
- Vogler JB 3rd, Murphy WA.** (1988) Bone marrow imaging. *Radiology* 168 (3): 679-693.

- Wambeek N, Munk PL, Lee MJ, Meek RN.** (2000) Intra-articular regional migratory osteoporosis of the knee. *Skeletal Radiol* 29 (2): 97-100.
- Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC.** (1977) Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am.* 59 (6): 729-735.
- Wang GJ, Moga DB, Richemer WG, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC.** (1998) Cortisone induced bone changes and its response to lipid clearing agents. *Clin Orthop Relat Res* 130: 81-85.
- Wang GJ, Cui Q, Balian G.** (2000) The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis. The Nicolas Andry award. *Clin Orthop Relat Res* 370: 295-310.
- Ware JE, Sherbourne CD.** (1992) The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 30: 473-483.
- White JD, Stewart KD, Krause JE, McKelvy JF.** (1985) Biochemistry of peptide-secreting neurons. *Physiol Rev* 65 (3): 553-606.
- Wilkie TM, Gilbert DJ, Olsen AS, Chen XN, Amatruda TT, Korenberg JR, Trask BJ, de Jong P, Reed RR, Simon MI, Jenkins NA, Copeland NG.** (1992) Evolution of the mammalian G protein alpha subunit multigene family. *Nat Genet* 1 (2): 85-91.
- Witt W, Müller B.** (1987) Antithrombotic profile of iloprost in experimental models of in vivo platelet aggregation and thrombosis. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 17A: 279-284.
- Yang JW, Koo KH, Lee MC, Yang P, Noh MD, Kim SY, Kim KI, Ha YC, Joun MS.** (2002) Mechanics of femoral head osteonecrosis using three-dimensional finite element method. *Arch Orthop Trauma Surg* 122 (2): 88-92.
- Yegen C, Aktan AO, Buyukgebiz O, Haklar G, Yalcin AS, Yalin R, Ercan S.** (1994) Effect of verapamil and iloprost (ZK 36374) on endothelin release after mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Eur Surg Res* 26 (2): 69-75.
- Zhou W, Hashimoto K, Goleniewska K, O'Neal JF, Ji S, Blackwell TS, Fitzgerald GA, Egan KM, Geraci MW, Peebles RS Jr.** (2007) Prostaglandin I₂ analogs inhibit proinflammatory cytokine production and T cell stimulatory function of dendritic cells. *J Immunol* 178 (2): 702-710.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Marcus Jäger, stellvertretender Klinikdirektor und leitender Oberarzt der Orthopädischen Universitätsklinik Düsseldorf für die Annahme als Doktorand und die freundliche Überlassung des Themas, sowie die hervorragende Betreuung während der mehrjährigen Zusammenarbeit.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger Krauspe, Direktor der Orthopädischen Universitätsklinik Düsseldorf gebührt mein großer Dank für die Genehmigung des Projekts und Erlaubnis zur Durchführung sowie Hilfe bei der Fertigstellung der Dissertation.

Desweiteren möchte ich mich herzlich bei Fr. Sabine Lensing-Höhn, leitende medizinisch-technische Assistentin am orthopädischen Forschungslabor der Orthopädischen Universitätsklinik Düsseldorf bedanken, die immer Zeit fand, mich bei der Projektplanung und Durchführung der vorliegenden Studie intensiv zu unterstützen und mir zusätzlich bei der anspruchsvollen und aufwendigen experimentellen Untersuchung mit Iloprost im Rahmen einer zellkulturellen Fragestellung unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein ganz besonderer Dank gilt den gesamten Angestellten der Orthopädischen Universitätsklinik, ohne deren großartige Unterstützung während der stationären Phase der Iloproststudie die hervorragende Betreuung der Patienten unmöglich gewesen wäre und mir bei der ambulanten Einbestellung der Patienten und Terminierung der Verlaufskontrollen stets sehr behilflich war.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, insbesondere meiner lieben Mutter, die es mir ermöglichte Medizin zu studieren, bei meiner Schwester Diana Mahmoudi für die Durchsicht und Korrektur der Arbeit nach den Regeln der neuen deutschen Rechtschreibung sowie meiner Freundin Nadja Heßke für die abschließende Korrektur und unerschöpfliche Motivation in schwierigen Momenten und steten liebevollen Unterstützung.

Persönliche Daten

Name: Marcus Mahmoudi
Anschrift: Arrenbergerstr. 32
D-42117 Wuppertal
Geburtsdatum / -ort: 17.09.1973 in Chicago, U.S.A.
Staatsangehörigkeiten: amerikanisch und deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

08 / 1980 – 06 / 1984 Grundsule Königshöhe in Wuppertal
08 / 1984 – 06 / 1990 Realschule Blücherstrasse in Wuppertal
07 / 1990 – 07 / 1991 Centennial Highschool, Champaign Illinois
in U.S.A.
08 / 1991 – 06 / 1994 Gymnasium Nocken in Wuppertal, Abitur

Grundwehrdienst

09 / 1994 – 09 / 1995 Luftlandepionierkompanie 260 in Koblenz

Berufsausbildung

10 / 1995 – 01 / 1998 Ausbildung als Orthopädietechniker und
Bandagist im Sanitätshaus Beuthel in
Wuppertal
01 / 1998 – 01 / 1999 Gesellenprüfung und Gesellenjahr, Note:
Gut

Studium

04 / 1999 – 05 / 2006 Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf,
Studium der Humanmedizin
08 / 2001 Physikum, Note: Befriedigend
08 / 2002 I. Staatsexamen, Note: Befriedigend
03 / 2005 II. Staatsexamen, Note: Befriedigend
05 / 2006 III. Staatsexamen, Gesamtnote: Gut
05 / 2006 Erhalt der Approbation

Berufstätigkeit

seit 09 / 2006 Assistenzarzt am Zentrum für Orthopädie
und Unfallchirurgie des HELIOS Klinikums
in Wuppertal, Direktor: Prof. Dr. med.
Andreas Dávid



Marcus Mahmoudi

Wuppertal, 15.04.2009

Therapie der nicht-juvenilen, aseptischen Osteonekrose und des symptomatischen Knochenmarködems mit dem Prostazyklin-Analagon Iloprost. Eine MRT - kontrollierte klinische Verlaufstudie.

Marcus Mahmoudi

Einleitung:

Die aseptische Osteonekrose (ON) und das Knochenmarködem (KMÖ) des Erwachsenen stellen häufige Krankheitsbilder mit meist ungeklärter Ätiologie dar. Während fortgeschrittene ON charakteristische Veränderungen im Röntgenbild wie Sklerosen und Osteolysen zeigen und progredient verlaufen, bleiben Frühformen der ON röntgenologisch unerkannt. Da eine kurative Behandlung jedoch nur in den meist symptomarmen Frühstadien (sog. ARCO I - II) (Association International de Recherche sur la Circulation Osseuse) gelingt, kommt der Kernspintomographie als sensitives Verfahren eine zentrale Rolle in der zu Frühdiagnose der ON zu. Trotz Anwendung verschiedener operativer und nichtoperativer Behandlungskonzepte, bleibt die kurative Therapie der ON und des KMÖ eine Herausforderung. Prostaglandine spielen eine nicht nur wichtige Rolle bei der Mediation von Entzündungsprozessen, Veränderungen des Gefäßtonus, Förderung und Hemmung der Thrombozytenaggregation, sondern auch bei der Zelldifferenzierung und Informationsvermittlung.

Seit einigen Jahren weisen vermehrt Daten aus der wissenschaftlichen Literatur darauf hin, dass Prostaglandin PGI₂ (Syn. Prostazyklin) und sein synthetisches stabiles Analogon Iloprost die Knochenregeneration auf zellulären und systemischen Niveau fördern und insbesondere bei systemischer Anwendung zu einem Rückgang von Knochenmarködemen hat. Die Zielsetzung der vorliegenden Studie war, die kurativen und symptomatischen Effekte des Prostazyklinanalogons Iloprost bei Patienten mit Osteonekrosen und Knochenmarködemen zu messen.

Material und Methoden:

Zwischen Juli 2002 und Mai 2006 erhielten 61 Patienten (117 Knochen) bei denen eine Osteonekrose und / oder ein Knochenmarködem diagnostiziert wurde, unter Studienbedingungen Iloprost. Das Schmerzniveau wurde vor, während sowie nach drei und sechs Monaten nach Iloprostapplikation auf der visuellen Schmerzanalogskala (VAS) ermittelt.

Der Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) (Short Form 36) diente zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach Therapie. Der Harris-Hip-Score (HHS) und der Knee-Society-Score (KSS) wurden als gelenkbezogene Funktionsscores angewendet. Die Kernspintomographie und ein Nativröntgenbild vor, drei und sechs Monate nach Therapie dienten als objektive Parameter für morphologische Veränderungen der betroffenen Knochen. Ein positives Ethikvotum der klinischen Beobachtungsstudie durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität lag vor.

Ergebnisse:

Bei Patienten mit Knochenmarködemen sowie mit frühen ON-Stadien (ARCO I - II) wurde unter sowie nach Iloprost-Applikation eine deutliche Schmerzreduktion sowie eine Verbesserung im funktionellen und radiologischen outcome beobachtet. Demgegenüber profitierten Patienten mit fortgeschrittenen Osteonekrosestadien (ARCO III - IV) nicht von der Iloprost-Therapie nach radiomorphologischen Kriterien, zeigten jedoch ebenfalls eine Schmerzreduktion auf der visuellen Schmerzanalogskala. Das mittlere Schmerzniveau für alle nachuntersuchten Patienten sank von 5,26 (vor Therapie) auf 1,74 (nach sechs Monaten), beide Funktionsscores (HHS, KSS) zeigten bessere Resultate im follow-up. Überdies verbesserten sich die mittleren Punktwerte des SF-36 konsekutiv in allen acht Subskalen über den sechsmonatigen Nachuntersuchungszeitraum mit Schwerpunktbildung in den körperlichen und funktionellen Teilbereichen. Bei der Auswertung der Knochenmarködemgröße im MRT zeigte sich in den Verlaufskontrollen eine deutliche Größenregredienz.

Schlussfolgerung:

Die erhobenen Daten belegen, dass durch eine körperrgewichtsadaptierte Applikation von Iloprost ein kuratives Potential bei Frühstadien der ON sowie beim Knochenmarködem besteht. Es bleibt jedoch unklar, ob Iloprost möglicherweise in der Lage ist, den Übergang in eine manifeste Osteonekrose (fortgeschrittene Stadien) zu verhindern bzw. den Übergang des Marködems in eine Osteonekrose abzuwenden. Supportiv und additiv zu bereits etablierten Therapieverfahren kann Iloprost als wirksame Alternative in der Behandlung der Osteonekrose- und Knochenmarködem-assoziierten Schmerzen in Betracht gezogen werden. Die Ergebnisse der Studie werden durch die Daten anderer Arbeitsgruppen unterstützt.

Priv. Doz. Dr. med. M. Jäger

