

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Krauspe)

**Perfusionsveränderungen des Hüftgelenkes
unter Steroidmedikation im dynamischen MRT
-eine experimentelle Studie-**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Cordelia Becker

2002

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A.,
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Schneider

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Feindt

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS UND DEFINITIONEN		III
1 EINLEITUNG		1
2 GRUNDLAGEN		3
2.1	Definition der aseptischen Femurkopfnekrose	3
2.2	Epidemiologie	3
2.3	Historischer Hintergrund	4
2.4	Pathogenese	4
2.4.1	Kausale Pathogenese	4
2.4.2	Formale Pathogenese	8
2.4.3	Intraartikuläre Druckerhöhung	9
2.4.4	Kortikosteroide	10
2.5	Klinische Symptomatik und Verlauf	11
2.6	Pathomorphologische Stadieneinteilung	12
2.7	Die avaskuläre Osteonekrose des Azetabulums	16
2.8	Anatomie und Blutversorgung des Hüftgelenkes	17
2.9	Reperfusion	18
2.10	Diagnostik und bildgebende Verfahren	19
2.11	Magnetresonanztomografie	20
3 ZIELSETZUNG		26
4 MATERIAL UND EXPERIMENTELLE METHODIK		27
4.1	Theoretische und methodische Überlegungen	27
4.1.1	Das Modell der arteriellen Hüftgelenktamponade	27
4.1.2	Das Modell der systemischen Kortikosteroidbehandlung	28
4.2	Die dynamische Magnetresonanztomografie	28
4.3	Potentielle Komplikationen, ihre Prävention und Detektion	29
4.4	Ethische Überlegungen	29
4.5	Modellspezifische Überlegungen	31
4.6	Material	33
4.6.1	Studiendesign	33
4.6.2	Tierhaltung	36
4.7	Methodik	36
4.7.1	Steroidbehandlung	36
4.7.2	Operationsvorbereitung und Anästhesie	36
4.7.3	Anlage und Monitoring der Hüftgelenktamponade	38
4.7.4	Kernspintomografische Messung der Perfusionsänderungen des Knochens	39
4.7.5	Messung und Auswertung der Daten	42
5 ERGEBNISSE		44
5.1	Kernspintomografische Bildgebung	44
5.2	Datenanalyse und statistische Auswertung der Signalintensitäten	47
5.3	Qualitativ visuelle Analyse der Signalintensitäten	51
5.3.1	Anwendung des mathematischen Modells	53
5.4	Quantitative und statistische Analyse der Signalintensitäten	55
5.4.1	Evaluation des relativen Signalintensitätsanstiegs	55
5.4.2	Regressionsanalyse	56
5.5	Korrelation von visueller Beurteilung und mathematischem Modell	57
5.5.1	Epiphyse während der Basisdurchblutung und der Ischämiephase	57
5.5.2	Epiphyse während der Reperfusion	58

5.5.3	Metaphyse während der Basisdurchblutung und der Ischämiephase	59
5.5.4	Metaphyse während der Reperfusion	60
5.5.5	Azetabulum während der Basisdurchblutung und der Ischämiephase	61
5.5.6	Azetabulum während der Reperfusion	62
5.6	Einfluss der Kortisonmedikation auf den Knochen	63
5.6.1	Epiphyse	63
5.6.2	Metaphyse	64
5.6.3	Azetabulum	66
5.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
6 DISKUSSION		69
6.1	Erfahrungen mit dem Modell	69
6.1.1	Chirurgischer Zugang	69
6.1.2	Intraossäre Druckerhöhung	69
6.2	Bewertung der kernspintomografischen Ergebnisse	70
6.2.1	Konventionelle Kernspintomografie	70
6.2.2	Dynamische Kernspintomografie	72
6.2.3	Technische Aspekte	73
6.2.4	Mögliche Ursachen der Signalintensitätsänderungen	73
6.3	Vergleich mit anderen Studien	74
6.3.1	Intraartikuläre Druckerhöhung	74
6.3.2	Kortikosteroidmedikation	75
6.3.3	Dynamische Kernspintomografie	77
6.3.4	Reperfusion	78
6.4	Kritik der Methode	79
6.4.1	Grenzen des Studienmodells	80
6.4.2	Grenzen der dynamischen Kernspintomografie	80
6.5	Übertragbarkeit der Ergebnisse	82
6.5.1	Femurkopf	82
6.5.2	Azetabulum	83
7 SCHLUSSFOLGERUNGEN		84
7.1	Klinische Relevanz	84
7.2	Weiterführende Forschung	84
8 ZUSAMMENFASSUNG		85
LITERATURVERZEICHNIS		87
DANKSAGUNG		

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS UND DEFINITIONEN

Akquisition	Messung und Erhalt von Bilddaten
B_0	Konventionelles Symbol für die Feldstärke und den Feldvektor des statischen externen oder auch Hauptmagnetfeldes
BMOS	Bone marrow oedema syndrome, Knochenmarködemsyndrom, Sonderform des reversiblen Initialstadiums der FKN, Synonyme: Transiente Osteoporose oder KMÖS
Core-decompression	Hüftkopffentlastungsbohrung, operative Therapieform der FKN zur Senkung des erhöhten intraossären Druckes
CS	Kortikosteroide
CT	Computertomografie
Echozeit	Zeit zwischen einem 90° -RF-Puls und der Wiederherstellung der Kohärenz der Protonen durch einen 180° Puls (z. B. Spin-Echo)
EKG	Elektrokardiogramm
Enhancement	Kontrastverstärkung nach Kontrastmittelgabe durch Änderung der Relaxation
Equilibrium	Gleichgewichtszustand, in welchem die Anzahl der Atomkernübergänge vom Energiezustand E_1 nach E_2 (und umgekehrt) ausgeglichen ist
Exzitation	Anregung von Protonen
FFE	Fast-Field-Echo, eine Gradienten-Echo Sequenz
FID-Signal	Signal, das aus der Nukleistimulation durch einen elektromagnetischen RF-Puls unter Berücksichtigung der Larmor-Frequenz resultiert und verschwindet, bestimmt durch die Relaxationszeit T_2 oder T_2^* (Free induction decay)
FKN	Femurkopfnekrose, avaskuläre Osteonekrose des Hüftkopfes
Flipwinkel θ	Auslenkungswinkel des initialen RF-Pulses (bei Spin-Echo 90° , bei Gradienten-Echo meist $<90^\circ$), Grad der Rotation oder Auslenkung des Netzmagnetisierungsvektors unter Berücksichtigung der Hauptmagnetisierungsrichtung, der durch einen RF-Puls produziert wird
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylenetriaminpentaessigsäure, ein paramagnetisches MR-Kontrastmittel
idiopathisch	ohne erkennbare oder nachweisbare Ursache entstanden
Index	statistische Verhältniszahl
i.v.	intravenös
KMÖS	Knochenmarködemsyndrom, siehe BMOS
Kohärenz	Aufrechterhaltung einer konstanten Phasenbeziehung zwischen oszillierenden

	Wellen oder rotierenden Objekten, z. B. Protonen
Larmor-Gleichung	Beziehung zwischen der Protonen-Präzessionsfrequenz (ω) in Hertz oder Megahertz und der Stärke des externen Magnetfeldes (B_0) in Tesla (T), ausgedrückt in der Formel: $\omega = \gamma (B_0)$
Longitudinale Relaxation	Prozess der Energieabgabe der angeregten Protonen an die Umgebung
MAP	mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)
MRT	Magnetresonanztomografie, auch MRI (magnetic resonance imaging), Produktion von tomografischen Bildern eines Körpers mittels des Phänomens der MR
NMR	Kernresonanz, Absorption oder Emission einer elektromagnetischen Energie durch Protonen in einem magnetischen Feld nach Exzitation durch einen passenden RF-Puls (nuclear magnetic resonance)
ON	Osteonekrose, Absterben von Knochengewebe
Pixel	kleinstes Element eines zweidimensionalen, digitalen Bildes
Präzession	rotierende Kreiselbewegung um eine Achse, z.B. von Protonen in einem starken Magnetfeld
Repetitionszeit	Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden 90°-RF-Pulsen
RF-Puls	Radiofrequenzpuls, elektromagnetische Strahlung unterhalb der Infrarotregion
ROI	Region of interest, umschriebener Bereich von Interesse
SE	Spin-Echo
SI	Signalintensität
S/N	Signal-Rausch-Verhältnis
TE	Echozeit, Zeitraum zwischen dem Aussenden des 90°-RF-Pulses und dem Maximum des ersten Echo-Signals (time to echo)
T	Tesla, Einheit der Stärke des magnetischen Feldes
TR	Repetitionszeit, Zeitraum zwischen dem Beginn einer Puls-Sequenz und dem Start der folgenden Sequenz (time to repeat)
T ₁ -Relaxationszeit	Nach Anregung durch einen RF-Puls erreicht die longitudinale Magnetisierung ihren Equilibriumwert mit einer Geschwindigkeit, die T ₁ genannt wird, also die Zeit, die zur Abgabe der Energie an die Umgebung benötigt wird (Spin-Gitter-Wechselwirkung)
T ₂ -Relaxationszeit	in Abwesenheit einer RF-Energie bewegt sich die longitudinale Magnetisierung gegen Null mit einer Geschwindigkeitskonstante, die als T ₂ oder genauer T ₂ * bezeichnet wird, und die den Kohärenzverlust der in der Transversalebene rotierenden Nuklei beschreibt (Spin-Spin-Wechselwirkung)
T ₂ *	Zeitkonstante, die die wirkliche Rate des Verschwindens (true rate of decay) des FID-Signals charakterisiert

EINLEITUNG

Die avaskuläre Osteonekrose des Femurkopfes ist die partielle oder totale Zerstörung des Hüftkopfes als Antwort auf ein multifaktorielles Geschehen. Gemeinsames Charakteristikum der heterogenen Gruppe der avaskulären oder auch aseptischen Knochennekrosen ist der Tod von Knochengewebe als primärer Auslöser und prägender Vorgang des Krankheitsbildes. Die Ätiologie ist in ihren Einzelheiten noch unbekannt, einheitlich wird jedoch eine Störung der Blutzirkulation vielfältiger Genese und damit eine lokale Ernährungsstörung angenommen, die zum Untergang der betroffenen zellulären Bestandteile des Knochens und Knochenmarks führt ^{2,10,28,51,69,101}.

Die Femurkopfnekrose (FKN) betrifft wechselnd große Areale des gelenknahen Knochens und führt in der Regel zu gravierenden Deformierungen, sekundärer Arthrose und schmerzhafter Funktionseinschränkung des Hüftgelenkes. Sie tritt am häufigsten bei jungen Erwachsenen mittleren Alters auf ^{12,37,79} und wird aufgrund noch unbekannter Faktoren in den letzten Jahren zunehmend diagnostiziert ^{32,44}.

Ohne Therapie kommt es in über 85% der Fälle mit Hüftgelenkbeschwerden innerhalb von zwei Jahren zum Gelenkflächeneinbruch und sekundärer Destruktion des Hüftgelenkes ^{49,81}.

Beim Morbus Perthes, der FKN des Kindes- und Jugendalters, ermöglichen die günstigen Ernährungs- und Stoffwechselverhältnisse des noch nicht ausgewachsenen Knochens eine vollständige Ausheilung (Restitutio ad integrum) in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung ^{18,86}.

Die FKN des Erwachsenen dagegen endet aufgrund reduzierter Reparations- und Anpassungsfähigkeit des ausgewachsenen Knochens meist in einer schmerzhaften Arthropathie mit Funktionsbehinderung des Gelenkes und letztendlich seiner Destruktion ^{37,78}.

Trotz einer großen Anzahl von Studien und einer Vielzahl von Modellen ist die FKN bis heute in ihren frühen pathogenetischen Stadien nicht hinreichend geklärt ^{2,12,28,49,59,69,79}.

Ein möglicher Faktor in der Entstehung der FKN ist die Steroidmedikation. Die sog. steroidinduzierten FKN betrifft eine zunehmende Zahl von Patienten innerhalb vieler medizinischer Fachgebiete und macht eine frühestmögliche Diagnostik zur bestmöglichen Auswahl der Therapie, die von der Anbohrung des Knochens („Core-decompression“) bis zur endoprothetischen Versorgung reicht, dringend erforderlich ^{31,40,42,53}.

In der vorliegenden Studie wurden am Tiermodell Perfusionsveränderungen des Hüftgelenkes nach zweiwöchiger hochdosierter Kortikosteroidtherapie im dynamischem MRT untersucht. Es galt, das Durchblutungsverhalten der Hüftregion vor, während und nach einer akuten arteriellen Ischämie zu beobachten und den Einfluss der Kortikosteroid-Medikation auf das Perfusionsverhalten des Knochens zu prüfen. Das Ziel der Arbeit bestand darin, weiterführende Kenntnisse über die Pathogenese der FKN zu erhalten und frühdiagnostische Möglichkeiten mittels der dynamischen MRT zu evaluieren.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Definition der aseptischen Femurkopfnekrose

Die aseptische Femurkopfnekrose (FKN) ist eine abakterielle, lokal begrenzte ischämische Nekrose des Hüftkopfes als Folge eines multifaktoriellen Geschehens, das zum lokalen Untergang der zellulären Bestandteile des trabekulären Knochengerüsts und des Knochenmarks führt^{49,64}. Die Erkrankung ist unter verschiedenen Synonymen bekannt: avaskuläre, ischämische oder aseptische Hüftkopf- oder Osteonekrose (ON). In Abhängigkeit von klinischen und radiologischen Befunden wird die Erkrankung in verschiedene Stadien eingeteilt. Im reversiblen Initial- und Frühstadium ist eine Ausheilung noch möglich, im irreversiblen Früh- und Übergangsstadium können gelenkerhaltende, chirurgische Maßnahmen die Zerstörung des Hüftkopfes zeitlich verzögern. Im degenerativen Spätstadium ist die Gelenkdestruktion nicht mehr aufzuhalten, allerdings ist die endoprothetische Versorgung des Hüftgelenkes in dieser Patientengruppe mit einer Lebenserwartung von weiteren 30 bis 60 Jahren wegen der frühzeitigen Gleitflächenabnutzung und/oder Lockerung problematisch^{61,81}. Die Früherkennung der FKN ist daher von entscheidender Bedeutung.

Durch zunehmende Erkenntnisse in der Pathophysiologie der FKN und die Weiterentwicklung technisch aufwendiger chirurgischer Verfahren haben die therapeutischen Möglichkeiten in den letzten Jahren zugenommen. Den entscheidenden Fortschritt in der Früherkennung und damit der frühzeitigen Behandlung brachte jedoch der Einsatz der Magnetresonanztomografie (MRT), da erstmalig eine hochsensitive Methode zur Erfassung von osteonekrotischen Frühveränderungen zur Verfügung steht. Prinzipiell wird aufgrund der Pathogenese zwischen der posttraumatischen und der nicht-traumatischen Form unterschieden. Bei beiden Formen ist die Früherkennung und Risikoabschätzung schwer.

2.2 Epidemiologie

Die FKN tritt bevorzugt zwischen dem 25. und 65. Lebensjahr auf, der Altersgipfel liegt um das 35. Lebensjahr^{54,78,79}. Viermal häufiger sind männliche Patienten betroffen⁶² und es besteht ein Rassenverhältnis kaukasisch gegenüber negroid von 3:1^{42,49,54}. Die Erkrankung manifestiert sich bei bis zu 70% der Patienten bilateral^{54,79} und ohne Therapie kommt es in über 85% der Fälle mit Hüftgelenkschmerzen ohne Gelenkflächeneinbruch innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung zum Gelenkflächeneinbruch mit schwerer sekundärer Destruktion des Hüftgelenkes⁸¹. Etwa 5 bis 10% aller Hüftendoprothesenimplantationen werden aufgrund einer FKN durchgeführt^{81,106}.

Insgesamt wird die FKN seit der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts aufgrund noch unbekannter Faktoren immer häufiger diagnostiziert^{32,44}. Epidemiologische Studien sind bisher nur aus Japan bekannt,

und ausgehend von diesen Erhebungen werden die jährlichen Neuerkrankungen für die USA zwischen 10.000 und 20.000 geschätzt ⁸¹. Umgelegt auf die deutschsprachigen Länder ergibt dies eine jährliche Neuerkrankungsrate von 3000 bis 7000 Patienten mit einer Inzidenz von 0,01% ⁴⁹.

2.3 Historischer Hintergrund

Die früheste Beschreibung eines für eine nicht-traumatische FKN typischen Beschwerdebildes und Operationsbefundes datiert auf das Jahr 1888 durch Franz König, der die Erkrankung allerdings als „Osteochondritis dissecans“ bezeichnete ⁶⁷. In den Jahrzehnten danach folgten weitere Fallbeispiele zu diesem Krankheitsbild, aber erst nach Entdeckung der Röntgenstrahlen war eine genauere Beschreibung der Erkrankung mit ihren typischen radiologischen Veränderungen möglich. 1925 dokumentierte Haenisch einen Fall von avaskulärer FKN bei einem 30jährigen Patienten als ersten Fall von „Arthritis dissecans“ ³⁹. Die erste systematische Untersuchung der mit der FKN assoziierten histologischen Veränderungen erfolgte zu Beginn des 20. Jahrhunderts durch Axhausen und Phemister. Sie führten bei den beschriebenen Herdbildungen den Begriff der Knochennekrose ein ^{6,7,88,89} und diskutierten in ihren zwischen 1910 und 1922 erschienenen Arbeiten erstmalig den ischämischen Aspekt der avaskulären Nekrose des Femurkopfes. Trotz heute wesentlich detaillierterer Kenntnisse und teilweiser Korrekturen der Ergebnisse durch neuere Studien ^{17,63,64}, gelten diese Arbeiten weiterhin als grundlegend für das Verständnis der Pathogenese der FKN.

Von einer FKN unter Steroidtherapie berichteten erstmalig die Italiener Pietrogrande und Mastromarino im Jahr 1957 ⁹⁰, gefolgt von einem Bericht über vier dermatologische Patienten im Jahr 1960 durch Heimann und Freiburger ⁴⁰.

2.4 Pathogenese

2.4.1 Kausale Pathogenese

Pathogenetisch wird zwischen der posttraumatischen und nicht-traumatischen Form unterschieden.

Posttraumatische Femurkopfnekrose

Die posttraumatische Femurkopfnekrose kann als Sonderform der FKN nach Monaten oder auch erst nach zwei bis drei Jahren infolge einer Schenkelhalsfraktur oder eines Luxationstraumas mit Abriss der versorgenden Gefäße auftreten ⁶⁹. Bedingt durch das Trauma kommt es zu einer akuten Durchblutungsstörung des Hüftkopfes mit einer echten avaskulären Nekrose durch Gefäßabrisse und -unterbrechungen, was sowohl histologisch als auch mikroangiografisch nachweisbar ist ^{17,70}. Bei dieser Form der ON ist die Pathogenese inzwischen weitgehend bekannt. Zwar ist unmittelbar nach dem Trauma

ein großer Bereich des Femurkopfes nicht mehr durchblutet, doch kommt es in Abhängigkeit von der Schwere und Dauer der Gefäßschädigung in 70 bis 90% der Fälle zu einem suffizienten Reparaturmechanismus mit einer Revaskularisierung und einem langsamen Ersatz („creeping substitution“) der Knochenmark- und Trabekelnekrosen^{35,91}. Dieser suffiziente Reparaturmechanismus ist ein weiterer, entscheidender Unterschied zur nicht-traumatischen FKN. Ist dieser Reparaturmechanismus bei der posttraumatischen FKN insuffizient, kommt es auch hier zur Demarkation einer fokalen Nekrose im Femurkopf. Ab diesem Zeitpunkt ist der Verlauf der posttraumatischen FKN mit dem der nicht-traumatischen FKN vergleichbar. Diagnostische, radiologische und therapeutische Prinzipien werden nicht weiter unterschieden.

Nicht-traumatische Femurkopfnekrose

Unter dem Begriff der nicht-traumatischen FKN werden alle Osteonekrosen des Hüftkopfes zusammengefasst, die ohne vorausgehendes Trauma entstehen.

Bei einem hohen Prozentsatz der Patienten ist die FKN mit einer Vielzahl anderer Erkrankungen und Prädispositionsfaktoren assoziiert. Viele verschiedene Einzelerkrankungen führen zu histologisch verifizierbaren partiellen ON, die sich in Lokalisation, Erkrankungsalter und Prognose voneinander unterscheiden. Der entscheidende Faktor für die Progredienz der Erkrankung ist die Reparaturkapazität des Femurkopfes. Diese wird beeinflusst von der Grundkrankheit, dem Ausmaß vorliegender Risikofaktoren und der mechanischen Belastung des Hüftgelenkes^{48,102}.

Bei der kortisoninduzierten ON und bei einigen seltenen Grunderkrankungen sind die pathogenetischen Zusammenhänge inzwischen weitgehend aufgeklärt. Trotzdem werden in 50 bis 80% der ON-Erkrankungen keine Grundkrankheiten identifiziert, sondern es finden sich lediglich Risikofaktoren, die mit der ON assoziiert sind und wahrscheinlich multifaktoriell zusammenwirken⁵⁴. Die pathogenetischen Zusammenhänge bleiben unverstanden^{2,58,81}. Den meisten Krankheiten gemeinsam ist die Kombination eines hyperkoagulären Plasmastatus, lokaler oder systemischer Inflammation, Hyperlipidämie und/oder Fettembolien^{58,119,120}.

Eine Übersicht der Grunderkrankungen und Prädispositionsfaktoren gibt Tabelle 1.

Grunderkrankungen/ Ätiologische Faktoren:	Prädispositionsfaktoren:
Kortisontherapie	Fettstoffwechselstörungen
Ionisierende Strahlung	Alkoholabusus
Morbus Gaucher	Gerinnungsstörungen
Caisson-Krankheit	Diabetes mellitus
Sichelzellanämie	Pankreatitis
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	Hyperurikämie
Arterielle Verschlusskrankheit	Phlebitis
	Schwangerschaft
	Chronische Polyarthrit

Tabelle 1:
Risikogruppen der nichttraumatischen Femurkopfnekrose (modifiziert nach Ficat 1985) ²⁸

Insbesondere der Pathomechanismus der Frühstadien ist bisher wenig verstanden, da bis heute kein adäquates Tiermodell für die nicht-traumatische ON existiert ^{49,92}. Die verschiedenen eingeführten Modelle zur experimentellen Untersuchung der ON haben gemein, dass die subchondrale Gefäßversorgung des Hüftkopfes die gemeinsame pathophysiologische Endstrecke darstellt, weshalb Chandler bereits 1948 die ON als „coronary disease of the hip“ bezeichnete ¹⁹.

Prinzipiell werden komplette oder partielle ON auf eine Störung der Blutzirkulation zurückgeführt, wobei Unterbrechungen der arteriellen Versorgung, eine venöse Stase oder auch eine lokale Minderperfusion durch andere Ursachen diskutiert werden. Veränderungen der Gefäßintima und Intimaverdickungen, sowie eine deutliche Verminderung der den Femurkopf versorgenden Gefäße konnten Spencer und Brookes 1988 an Leichen von nierentransplantierten und infolgedessen steroidbehandelten Patienten belegen, die zu Lebzeiten keine Symptome einer FKN gezeigt hatten ¹⁰⁴. Da vorzugsweise der anterolaterale Bereich des Femurkopfes betroffen ist, wo die Blutversorgung Endarteriencharakter besitzt, stellen arterielle Embolien eine weitere mögliche Ursache der FKN dar ^{45,78}. Eine andere Hypothese geht von einer venösen Abflussstörung durch Obstruktion des Blutabflusses aus dem Femurkopf aus. Die Folge ist ein erhöhter intraossärer Druck und später ein Knochenmarködem, reduzierte Kapillarperfusion und eventuell ein Untergang von Osteozyten ⁴⁷. In der Mehrzahl der Fälle wird die FKN wahrscheinlich durch rezidivierende ischämische Schübe im Knochenmark ausgelöst ^{28,91,102}. Auf der anderen Seite wird das Konzept der einmaligen generellen Mikrothrombosierung der Endstrombahn des subchondralen Knochens

diskutiert ^{58,124}. Die Theorie der rein mechanischen Ursache durch Überlastung der subchondralen Trabekel mit konsekutiven Mikrofrakturen gilt mittlerweile als unwahrscheinlich ².

Basierend auf den o.g. hämodynamischen Prinzipien nahmen Solomon und Hofmann folgende pathogentische Einteilung vor ^{49,102}:

Typ 1: Störung der arteriellen Zufuhr

Beispiele hierfür sind Trauma (Hüftluxation, Fraktur), massive arterielle Embolie oder Vaskulitis.

Typ 2: Stauung im venösen Abfluss

Dieser Mechanismus wird bei massiver Venenthrombose oder als mögliche Ursache des Morbus Perthes diskutiert.

Typ 3: Strombahnverlegung der Kapillaren

Die Verlegung der intraossären Kapillaren erfolgt bei der Caisson-Krankheit durch Stickstoffbläschen, bei der Sichelzellanämie durch abnorme Erythrozyten, beim Systemischen Lupus erythematodes durch die assoziierte Vaskulitis und bei Kortisontherapie und Alkoholabusus möglicherweise durch Fettembolie.

Typ 4: Vom Markraum ausgehende Kompression der intraossären Kapillaren und Sinusoide

Diese intraossäre Gefäßkompression von außen geschieht beim M. Gaucher durch die Glykozerebrosidablagerungen, bei Fettstoffwechselstörungen, Kortisontherapie und Alkoholabusus wahrscheinlich durch die konsekutive Fettzellhypertrophie.

Jones differenzierte aufgrund seiner vorausgegangenen Studien sogar mehrere Arten von Gefäßschädigungen und Ischämie ^{58,59}:

1. primäre Unterbrechung der arteriellen Perfusion (arterielle Insuffizienz)
2. Zirkulationsveränderungen in den intraossären Arteriolen (Okklusion)
3. Intraossäre venöse Abflussstörungen mit sekundärer arterieller Insuffizienz
4. extraossäre Faktoren wie tiefe Venenthrombosen
5. zelluläre zytotoxische Faktoren
6. primäre intraossäre extravaskuläre Störung mit sekundärer Behinderung des venösen Abflusses und Reduktion der arteriellen Durchblutung bzw. ihrer Kapillartamponade

Insgesamt bleibt die Lokalisation der hämodynamischen Störung im Einzelnen ungeklärt. Sicherlich ist bei verschiedenen Ursachen von verschiedenen Lokalisationsmustern auszugehen.

Einheitlich wird jedoch angenommen, dass der Femurkopf unabhängig von Lokalisation und Ursache der vaskulären Insuffizienz zu Beginn der ischämischen bedingten Permeabilitätsstörung und Gefäßstauung mit einem Knochenmarködem reagiert ^{53,62,95}. Dies führt zu einem *circulus vitiosus*, indem der ansteigende

intraossäre Druck wiederum die Gefäßversorgung im betroffenen Areal drosselt. Da der Hüftkopf an sich ein geschlossenes Kompartiment darstellt, ist dieser Zusammenhang mit dem Kompartiment-Syndrom an den Extremitäten vergleichbar^{28,48,52,102}. Auch die durch die sog. Shwartzman-Reaktion hervorgerufene disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) zählt zu den möglichen Auslösern von ON beim Menschen. Die Shwartzman-Reaktion ist charakterisiert durch disseminierte intravaskuläre Fibrinablagerungen, das Fibrin wird bei Multiorganversagen freigesetzt. Ausgelöst werden kann die Shwartzman-Reaktion durch Gabe von Lipopolysacchariden (LPS) als Endotoxin von *Escherichia coli*. Die Arbeitsgruppe um Yamamoto konnte 1995 die Anzahl der steroidinduzierten ON von Kaninchenfemurkopfmphysen und -humeri erhöhen, indem sie zuvor LPS injizierte¹²⁴.

Zusammenfassend wird die gemeinsame pathophysiologische Endstrecke für die multifaktoriellen Ursachen der FKN durch die intraossären Gefäße dargestellt. Neben den oben genannten gesicherten Ätiologien und den multifaktoriellen Genesen der Hüftkopfnekrose gibt es jedoch eine beachtliche Anzahl von Patienten, bei denen keine Ursache nachgewiesen werden kann. Man fasst diese Fälle ungeklärter Ätiologie als idiopathisch zusammen.

2.4.2 Formale Pathogenese

Die bevorzugte Lokalisation des Nekroseherdes der FKN ist die kraniomediale Belastungszone⁹². Während die Ernährung des Gelenkknorpels durch Diffusion der Synovia unter Gelenkbewegungen und seiner Be- und Entlastung stattfindet, also von der subchondralen Blutgefäßversorgung unabhängig ist, wird der subchondrale Knochen der Femurkopfeiphyse durch intraossär und extraossär-intrakapsulär am Schenkelhals verlaufende Gefäße versorgt. Dabei wird der kraniomediale Bereich des Hüftkopfes als letzter von der Blutversorgung erreicht.

Aus den oben dargestellten Zirkulationsstörungen resultieren anfangs mikroskopisch kleine, herdförmige Nekrosen des Knochenmarks. Die mit der Nekrose einhergehenden pathologischen Veränderungen des Markraums betreffen neben den Knochenzellen auch das Fettmark, Lymphozyten und die hämatopoetischen und retikuloendothelialen Zellen. Später verschmelzen die vereinzelt Nekroseherde und es können sich sekundäre Hämorrhagien ausbilden. Das aus den nekrotischen Fettzellen des Knochenmarks freigesetzte Fett kann sekundär kalzifizieren und somit röntgenologisch dargestellt werden. Sobald die Nekrosezone Knochentrabekel einschließt, können lichtmikroskopisch nekrotische Osteozyten nachgewiesen werden³. An der Nekrosegrenze entwickelt sich eine rege makrozytäre und fibroblastische Aktivität, was häufig zu einer Sequestration der betroffenen Nekrosezone führt, die in der MRT und Szintigrafie dargestellt werden kann. Im weiteren Verlauf kommt es zur appositionellen Neubildung von Knochen auf den nekrotischen Trabekeln, während Teile der Nekrose osteoklastär abgebaut werden. Die Resorption des nekrotischen Knochens führt zur Entstehung eines subchondralen

Spaltes und zur Ablösung des noch intakten Knorpels. Durch Gelenkbewegungen und Belastung entstehende Scherkräfte bauen den so abgelösten und damit instabilen Knorpel weiter ab, bis der darunter liegende Knochen freiliegt. Später entwickelt sich eine sekundäre Koxarthrose. Eine in diesem Stadium durch Belastung entstehende subchondrale Fraktur mit nachfolgendem Gelenkflächeneinbruch kann ebenfalls zur Ausbildung einer sekundären Arthrose führen.

2.1.3 Intraartikuläre Druckerhöhung

Die intraartikuläre Druckerhöhung ist die häufige Konsequenz einer Synovialitis des Hüftgelenkes, eines serösen Gelenkergusses oder eines Hämarthros und kann den Blutfluss der intrakapsulären, extraossären Gefäßversorgung komprimieren bis unterbrechen. Der erhöhte intraartikuläre Druck führt zu einer Erhöhung des intraossären Drucks. Auch Ischämien selbst führen durch Gefäßmembranschädigungen zu einem interstitiellen Ödem mit konsekutiv erhöhtem intraossären Druck⁴⁸. Der genaue Mechanismus der Ödementstehung ist bislang unklar, angenommen wird jedoch z. B. eine thrombotisch bedingte Abflussstörung des betroffenen Knochenareals, die über eine Rückstauung zur Kompression der intraossären Sinusoide und Venolen führt. Der zunehmende intraossäre Druck kann nicht kompensiert werden und es kommt zur Ischämie des Knochens. Da das Knochenmark ein funktionell geschlossenes Kompartmentsystem darstellt, das empfindlich auf Druckveränderungen reagiert, scheint der intraossäre Druckanstieg ein wichtiges Kriterium für die Entwicklung einer ON zu sein^{4,98}. Beim gesunden Menschen beträgt der durchschnittliche intraossäre Druck zwischen 10 und 30 mmHg, der mittlere Druck der Femurkopfepiphyse liegt gering unter denen der Femurmetaphyse und -diaphyse. Blutdruckschwankungen scheinen nur einen geringen Einfluss auf den Knochendruck zu haben. Beim Vorliegen einer Hüftkopfnekrose wurden beim Menschen bis zu fünffach erhöhte intraossäre Druckverhältnisse festgestellt^{28,51,98,103}.

Eine venöse Tamponade von 50 mmHg kann bereits zu einer signifikant reduzierten Blutversorgung des Femurkopfes führen, bei einem Druck von 150 mmHg werden die arteriellen Gefäße tamponiert und der Blutfluss beinahe eingestellt⁷⁵. Eine weitere Erhöhung bis auf 250 mmHg führt zur totalen Ischämie des Knochens und kann nach einem Zeitintervall von sechs Stunden zu einer ON des Femurkopfes führen¹⁰⁹. Das Prinzip der intraossären Druckerhöhung konnte ebenfalls durch Injektion der vasoaktiven Substanz Bradykinin von unserer Arbeitsgruppe in vorhergehenden Studien erreicht werden. Es zeigte sich eine akute intraossäre Druckerhöhung in Hundefemurköpfen, die mittels intraossärer Druckmessung belegt werden konnte⁹⁸. Soto-Hall und seine Mitarbeiter dokumentierten einen Anstieg des Hüftgelenkdruckes am Menschen auf 150 mmHg bei nicht-reponierter, intrakapsulär verlaufender Schenkelhalsfraktur in Abduktion, Extension und Innenrotation¹⁰³. Eine Erhöhung des intraartikulären Hüftgelenkdruckes auf 150 mmHg führte am Hund zur gesicherten Ischämie des Femurkopfes, quantitativ nachgewiesen mittels

Hydrogenauswaschung. Bei einer weiteren Erhöhung auf 200 mmHg konnte der Abbruch der Durchblutung in den intrakapsulär am Schenkelhals verlaufenden Arterien durch arterielle Injektion von Tinte nachgewiesen werden¹³. Eine Erhöhung des Hüftgelenkdruckes auf 250 mmHg über sechs Stunden am Hund führte zu einer sicheren Ischämie der Femurkopfeiphyse, qualitativ nachgewiesen durch Injektion von Tinte in die Arterien. Allerdings konnten hier drei Monate nach dem Eingriff keine klinisch-morphologischen Zeichen einer FKN gefunden werden¹⁰⁹. In der gleichen Studie ließ sich bei einer zehnstündigen Erhöhung auf 375 mmHg 2,5 Monate später eine erzeugte FKN histologisch belegen. Bei allen genannten Modellen zur experimentellen Erzeugung einer Femurkopfnekrose wird als zugrundeliegender Mechanismus die Kompression der intrakapsulär am Schenkelhals verlaufenden Gefäße angenommen¹⁰⁹.

2.4.4 Kortikosteroide

Die Steroidmedikation spielt in den letzten Jahren durch Entwicklungen, wie die wachsende Zahl und verlängerte Lebenserwartung chronisch Nierenkranker, die Therapie allergischer Erkrankungen, sowie die Verbesserung und Zunahme der Organtransplantationen eine zunehmend größere Rolle. Entsprechend der zahlreichen Indikationen zur Kortikosteroidtherapie existieren beschriebene Fälle von steroidinduzierter FKN aus den verschiedenen Gebieten der Medizin, wobei am häufigsten die FKN nach Nierentransplantation genannt wird, gefolgt von Behandlungen des Systemischen Lupus erythematoses (SLE)^{29,85}. Auch im Zusammenhang mit entzündlichen Darmerkrankungen oder nach kurzzeitiger hochdosierter Kortisontherapie des Hirnödems bei Schädel-Hirn-Trauma werden konsekutive FKN beschrieben^{40,64,82}. Allerdings scheint die Grundkrankheit während der Therapie mit Kortikosteroiden ebenfalls für die Entstehung einer FKN von Bedeutung zu sein. So traten Osteonekrosen bei Steroidgabe nach Organtransplantationen, entzündlichen Darmerkrankungen oder SLE häufiger auf als bei Patienten mit Hirnödem nach Schädel-Hirn-Trauma oder rheumatoider Arthritis. Es wird vermutet, dass 30% der nicht-traumatischen Osteonekrosen des Femurkopfes durch Kortikosteroide verursacht werden^{30,41,64,82}. Eine eindeutige Korrelation zwischen aseptischen Knochennekrosen und der Dauer oder dem Ausmaß der Kortikosteroidbehandlung ist bisher nicht belegt worden, obwohl einige Studien einen Zusammenhang zwischen ON und hohen Prednisolon-Initialdosen oder hohen kumulativen Dosierungen vermuten lassen⁴¹. Mehrere Mechanismen der ON-Entstehung durch Kortikosteroide werden diskutiert. Eine wesentliche Nebenwirkung der Kortisontherapie ist die bereits oben erwähnte Hyperkoagulabilität und Hypofibrinolyse des Plasmas durch Hemmung des retikuloendothelialen Systems. Serologisch und histologisch konnte die Arbeitsgruppe um Wang am Kaninchen eine steroidinduzierte Hyperlipidämie, Leberzellverfettung und Fettembolisation mehrerer Organe einschließlich des Knochens nachweisen¹¹⁹. In der Studie, die Jones 1992 durchführte, zeigte sich eine Fettzellhypertrophie des Knochenmarks nach

Kortikosteroidbehandlung, die zu einer konsekutiven Erhöhung des intraossären Druckes und damit zu einer intraossären Durchblutungsminderung nach dem Prinzip der Volumenausdehnung im geschlossenen Raum führte⁵⁸.

2.5 Klinische Symptomatik und Verlauf

Der klinische Verdacht einer FKN besteht bei Patienten mit intraartikulärem Hüftbeschwerdemuster in Kombination mit einem hohem ON-Risiko (ON der Gegenseite, Vorliegen einer ON-Grundkrankheit oder ON-Prädispositionsfaktoren, siehe Tabelle 1). Die klinische Symptomatik verläuft in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie Nekroseursache, Größe der Nekrosezone, Alter des Patienten etc. sehr unterschiedlich, wobei auch die subjektive Beschwerdesymptomatik interindividuell erheblich variieren kann. Sie reicht von völliger Beschwerdefreiheit bei der „stummen Hüfte“ über leichte Belastungsschmerzen bis zum Dauerschmerz mit Gangunfähigkeit. Meistens verläuft das reversible Initial- und Frühstadium ohne Auftreten von Symptomen, weshalb es bis heute kernspintomografisch kaum untersucht worden ist. Die Symptomatik beginnt in ca. 50% der Fälle mit spontan einsetzendem Leistenschmerz, der sowohl vor als auch nach Manifestation der röntgenologischen Veränderungen auftreten kann. Schmerzepisoden vor dem Auftreten eines Gelenkflächeneinbruchs sind meist aufgrund des diffusen Begleitödems unterhalb des Nekroseareals zu erklären, gehäuft tritt dieses Begleitödem im zeitlichen Zusammenhang mit dem beginnenden Gelenkflächeneinbruch auf. Nach dem Gelenkflächeneinbruch kann das klinische Bild über Jahre zwischen akuten Schmerzphasen und schmerzarmen Episoden wechseln. Beim Vorliegen einer manifesten Nekrose werden als Schmerzursache ein erhöhter intraossärer Druck bei diffusem Begleitödem des Nekroseareals, eine mechanische Instabilität der Knochenknorpelkappe als Folge der subchondralen Fraktur oder ein unspezifischer Reizzustand als Folge der Inkongruenz des Femurkopfes bzw. arthrotischer Sekundärveränderungen diskutiert. Alle drei Veränderungen können mit einem Hüftgelenkerguss, der selbst ebenfalls wieder schmerzhaft ist, kombiniert sein. Ein mechanisch intaktes nekrotisches Areal ohne die oben genannten Zeichen ist nicht schmerzhaft⁴⁸. Einheitlich ist jedoch ein Belastungsschmerz, der sich bei Entlastung ganz oder teilweise zurückbildet. Schmerzen projizieren sich meist auf Oberschenkel und Knie, in späteren Stadien resultiert eine Atrophie der Hüftmuskulatur und eine Einschränkung der maximalen Flexion, insbesondere aber der Abduktion und Innenrotation in 90° Flexion²⁸, was als Zeichen einer intraartikulären Läsion, nicht aber ON-spezifisch zu deuten ist. Die fortschreitenden Beschwerden und beschriebenen Funktionseinschränkungen führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten mit allen sozialen Auswirkungen, zumal die bilaterale Manifestation und das junge Patientenalter weiter zur Schwere der Erkrankung beitragen⁶⁹.

2.6 Pathomorphologische Stadieneinteilung

Die ON verläuft in Stadien, wobei der Ablauf der einzelnen Stadien zeitlich sehr variabel jeweils Tage bis Jahre dauern kann. Das Fortschreiten der idiopathischen FKN ist in ihren Stadien zunehmenden Schweregrades von verschiedenen Autoren beschrieben worden ^{28,48,51,92}. Die multiplen klinischen Stadieneinteilungen erschweren das Verständnis und die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen ^{28,107}. Deshalb wurde zur Vereinheitlichung der Stadieneinteilung von der internationalen Association Circulation Osseous (ARCO) ein neuer Standard vorgeschlagen, der fünf Stadien einschließlich Pathophysiologie, Klinik, bildgebende Diagnostik und therapeutische Möglichkeiten beinhaltet. Eine Übersicht gibt Abbildung 1:

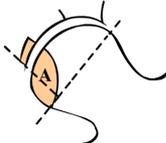
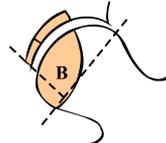
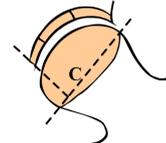
ARCO	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Befunde der bildgebenden Verfahren	Alle negativ	<u>RÖ und CT:</u> negativ <u>MRT oder Szinti:</u> unspezifisches Signal oder Speicherung	<u>RÖ und CT:</u> unspezifische subchondrale Veränderung <u>MRT:</u> typisches Nekroseareal <u>Szinti:</u> "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, Azetabulum-beteiligung <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

Abb. 1:
ARCO-Stadieneinteilung mit Subklassifizierung (modifiziert nach Hofmann et al. 1997) ⁴⁹

Reversibles Initialstadium (Stadium 0)

Dieses symptomlose Stadium wird auch als präklinisches und präradiografisches Stadium bezeichnet, da lediglich die Histologie Frühveränderungen zeigt. Alle Patienten mit intraartikulären Hüftgelenkbeschwerden und einem Risiko für ON, aber negativer Bildgebung, sind diesem Stadium zuzuordnen. Bei manchen Patienten ist die kontralaterale Hüfte manifest erkrankt. Von Hungerford als „silent hip“ bezeichnet, zeigten diese von ihm untersuchten Hüften nur eine intramedulläre Druckerhöhung, entwickelten aber in den meisten Fällen nach einem Intervall von einem bis fünf Jahren eine manifeste FKN⁵¹. Da eine invasive histologische Diagnostik in diesem Stadium noch nicht durchgeführt wird, ist es weitgehend unerforscht⁵⁸. Die entscheidenden Erkenntnisse lieferte eine Studie von Eva Rutishauser, die im Tierversuch ein chronisches Ischämiemodell anwendete und bei Überschreitung der kritischen Ischämiezeit von 12-48 Stunden eine Plasmotase mit Knochenmarködem und morphologischen Schäden - zuerst des Knochenmarks und später der Trabekel - zeigen konnte⁹⁵. Solange jedoch die Fettzellen intakt sind, bleiben Veränderungen in der konventionellen MRT unerkant, weil zwischen vitalen und avitalen Fettzellen keine Signalunterschiede detektierbar sind^{57,69}.

Eine besondere Form dieses reversiblen, initialen Stadiums ist das sog. Knochenmarködemsyndrom (KMÖS) oder „transient bone marrow oedema syndrome“ (BMOS) des Femurkopfes. Es ist in der Literatur kontrovers diskutiert, ob dies ein frühes Stadium der ON oder eine unabhängige Erkrankung darstellt, die auch als „Transiente Osteoporose“ oder „Transientes Knochenmarködem“ bezeichnet wird. Einige Autoren halten das KMÖS für eine diffuse Sonderform der ON, die im Gegensatz zur manifesten fokalen ON mit einer reversiblen Ischämie des gesamten Femurkopfes einhergeht, meistens spontan ausheilt, aber in eine manifeste fokale ON übergehen kann^{11,26,37,48}. Beim KMÖS zeigt die MRT ein Knochenmarködem bis in den intertrochantären Bereich des Hüftgelenkes, in der Szintigrafie kommt es zu einer vermehrten Tracerspeicherung. Nach vier bis sechs Wochen Dauer zeigt auch das Röntgen eine vermehrte Strahlentransparenz mit einer scheinbaren „fokalen Osteoporose“. Histologisch können in diesem Stadium kleine Foki osteonekrotischer Veränderungen wie Kernpyknose, Karyorrhesis von Osteozyten und Knochenmarkzellen oder sogar leere Lakunen gefunden werden. Bei Wegfall der Durchblutungsstörung in diesem Stadium ist eine *restitutio ad integrum* möglich, wenn eine vollständige Nekroserückbildung durch langsamen Ersatz der nekrotischen Strukturen erfolgt.

Reversibles Frühstadium (Stadium I)

Definitionsgemäß ist hier ein fokales, subchondrales Nekroseareal an typischer Stelle in der subchondralen Belastungszone des Femurkopfes mit unspezifischen, meist homogenen Signalveränderungen ohne Randzone in der MRT sichtbar. In der Knochenszintigrafie finden sich

unspezifische pathologische Radionuklid-speicherungen, die die Durchblutung und Aktivität der Knochenneubildung widerspiegeln. Röntgen und CT sind negativ ¹⁷(Catto 1965). Hier findet sich die früheste klinische Manifestation, meist als spontaner Leistenschmerz. Häufig sind die Patienten jedoch immer noch schmerzfrei. Da auch hier keine Indikation zum chirurgischen Eingriff besteht, gibt es dementsprechend wenig histologischen Befunde. Aus dem Tierversuch ist bekannt, dass es zu einer Knochenmarknekrose mit Zerstörung der Fettzellstrukturen, Ersatz des Knochenmarködems durch einsprossendes Granulationsgewebe und zu Knochenneubildungen kommt. Später folgt ein schleichender Ersatz der toten Markraum- und Trabekelstrukturen ⁹⁵, weshalb es bei suffizienter Reparaturkapazität zur vollständigen Rückbildung des Nekroseareals kommen kann.

Irreversibles Frühstadium (Stadium II)

Ab diesem Stadium der ON ist die Nekrose irreversibel, der Verlauf der Erkrankung wird progredient. In der Ära vor der MRT wurde dieser Zeitpunkt mit dem Auftreten eines Gelenkflächeneinbruchs angegeben²⁸, heute wird er bereits auf das radiologische Auftreten der sog. „reaktiven Randzone“ verschoben: in der MRT zeigen sich fleckförmige Signalveränderungen im Nekroseareal, an der Grenze zum gesunden Knochen findet man eine Demarkierung mit reaktiver Randzone (reactive interface). In der Knochenszintigrafie zeigt sich ein „cold in hot spot“. Beide Veränderungen sind pathognomonisch für eine manifeste FKN. Röntgenologisch zeigen sich erstmalig unspezifische fleckenförmige Veränderungen im Nekroseareal, wie diffuse oder fokale Sklerosierungen, Dekalzifikationen und Zystenbildungen. Die persistierenden oder zunehmenden Beschwerden bestehen meist über mehrere Monate. Die reaktive Randzone als morphologischer Ausdruck des insuffizienten Reparaturversuchs mauert das Nekroseareal vom restlichen Knochen ab, aktive Reparaturprozesse finden jetzt nur noch dort und unterhalb des Nekroseareals statt. Lage und Ausdehnung des Nekroseareals sind durch die reaktive Randzone festgelegt, und das Areal nimmt auch im Verlauf von Jahren nicht mehr zu. Frische, neben alten Nekrosearealen, Reparaturversuche neben totem Knochengewebe prägen histologisch ein sog. „buntes Bild“. Die typischen Frühveränderungen der ON mit Knochenmarködem und Markraumveränderungen finden sich immer im gesamten Hüftkopf, was als weiterer Beweis für eine Zirkulationsstörung gesehen wird, die den kompletten Femurkopf miteinbezieht und ein Bindeglied zwischen den diffusen Veränderungen beim KMÖS und der fokalen, manifesten ON darstellt ^{49,91}.

Übergangsstadium (Stadium III)

Definitionsgemäß zeigt sich hier eine subchondrale sichelförmige Frakturlinie des Femurkopfes, die als „crescent sign“ bezeichnet wird. Röntgenologisch gelingt häufig neben der Kopfabflachung der Nachweis von einem oder mehreren knöchernen, pathognomonischen, subchondralen Sequestern oder

Spongiosaeinbrüchen mit Höhenminderung des Sequesters bei normalem Gelenkspalt. Im CT sind diese Spaltbildungen und Entrundungen gut darstellbar. Im MRT kann ein Eintritt von Gelenkflüssigkeit in den Hüftkopf als „MR crescent sign“ gesehen werden^{10,49}. In der Knochenszintigrafie ist manchmal ein „hot in hot spot“ zu sehen. Der Patient verspürt in diesem Stadium einen konstanten oder Belastungsschmerz und hat eine Bewegungseinschränkung in allen Richtungen. Histologisch ist die subchondrale Platte noch intakt, der insuffiziente Reparaturmechanismus der reaktiven Randzone setzt den Umbau fort, wobei es an der Grenze zwischen subchondraler Platte und reaktiver Randzone zur osteoklastischen Trabekelresorption ohne Neubildung kommt³⁵. Die subchondrale Fraktur und beginnende Kopfabflachung ist Ausdruck der mechanischen Dekompensation des Femurkopfes durch Walk- und Scherkräfte an dieser Stelle. Durch das Nachsinken der nekrotischen Strukturen um die Fraktur herum wird die Knochenknorpelkappe über dem Nekroseareal mechanisch instabil. Diese schmerzhafte Instabilität kann arthroskopisch oder intraoperativ eindrucksvoll dargestellt werden. Später reißt die durch Synovialflüssigkeit ernährte und bis dahin vitale Knorpelschicht ein und es kommt zur Stufenbildung und kappenartigen Abhebung der Knorpel-Knochenlamelle und damit zum Gelenkflächeneinbruch mit Übergang in das Spätstadium der FKN.

Degeneratives Spätstadium (Stadium IV)

Im Röntgenbild ist jetzt eine Verschmälerung des Gelenkspaltes durch zunehmenden Verlust an Gelenkknorpel sichtbar. Später zeigen sich in diesem Monate bis Jahre dauernden Prozess zusätzlich eine sekundäre Koxarthrose mit Osteophytenbildung und arthrotischer Deformierung des Femurkopfes und des Azetabulums, die den Destruktionsprozess beschleunigen können. Nach dem Gelenkflächeneinbruch kann das klinische Bild über Jahre zwischen akuten Schmerzphasen und schmerzarmen Episoden wechseln, typischerweise bleibt jedoch die belastungsabhängige Schmerzintensität⁴⁹. Histomorphologisch kommt es zum Einsprossen von Granulationsgewebe vom subchondralen Frakturspalt in die Nekrosezone. Das nekrotische Fettmark bildet Ölzysten, die sekundär verkalken können. Tote Trabekel werden von Osteoklasten teilweise abgeräumt oder bleiben als Sequester liegen. Die Gelenkflächeninkongruenz führt zur Knorpeldegeneration, die mechanische Stabilität der Knochenknorpelkappe entscheidet über die Progredienz der Gelenkdestruktion. Im Spätstadium mit kompletter Gelenkdestruktion ist eine Unterscheidung zwischen einer FKN und einer Koxarthrose anderer Genese schwierig. Unterscheidend ist die Tatsache, dass bei der FKN, im Gegensatz zu anderen den Femurkopf destruierenden Ursachen, der Gelenkspalt sehr lange gut erhalten bleibt^{49,91}.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der natürliche Verlauf der FKN ohne Therapie bis heute nicht ausreichend geklärt und vorhersagbar ist. Mehrere Studien belegen jedoch eine schlechte Prognose mit

einer 50 bis 80%igen Wahrscheinlichkeit, dass es nach Auftreten von Hüftgelenkbeschwerden innerhalb von zwei bis fünf Jahren zum Gelenkflächeneinbruch mit schweren sekundärarthrotischen Veränderungen kommt^{28,81}. Alle therapeutischen Konzepte müssen im Zusammenhang mit dieser schlechten Prognose gesehen werden.

2.7 Die avaskuläre Osteonekrose des Azetabulums

Im Gegensatz zur Femurkopfnekrose, die zu zahl- und umfangreichen Grundlagenuntersuchungen der arteriellen Durchblutung des Hüftkopfes geführt hat^{44,114}, spielt die avaskuläre Osteonekrose der knöchernen Hüftgelenkpfanne eine untergeordnete Rolle in der Forschung. Sie wurde als Komplikation einer lokalen Strahlentherapie und nach Triple-Osteotomien des Beckens beobachtet^{25,74}. Kobayashi und seine Mitarbeiter beschrieben die Azetabulumnekrose nach endoprothetischer Versorgung des Hüftgelenkes aufgrund einer posttraumatischen Femurkopfnekrose⁶⁶. Auch die Fallbeschreibung einer ausgedehnten Spontannekrose der Hüftpfanne bei einem Rheuma-Patienten unter Langzeit-Kortisonmedikation durch die Arbeitsgruppe um Kida zeigt, dass ischämische Osteonekrosen am Azetabulum auftreten können⁶⁵. Ebenso berichten Albright und seine Mitarbeiter von einer Patientin ohne bekannte Risikofaktoren oder FKN, die nach Auftreten leichter Hüftbeschwerden innerhalb von sechs Monaten eine manifeste isolierte Azetabulumnekrose entwickelte¹. Auch für die in den letzten Jahren aktuell gewordenen Pfannenschwenkosteotomien in unterschiedlichen Techniken ist die arterielle Durchblutung des Azetabulums von Bedeutung. Da das Azetabulum im Gegensatz zum Femurkopf, der hauptsächlich aus einem Gefäß der Arteria circumflexa femoris medialis versorgt wird^{44,112,113}, gleich über mehrere kräftige Gefäße durchblutet wird, sind manifeste Knochennekrosen zwar selten, und neben den unmittelbar postoperativen Gefäßkomplikationen sind chronische Ischämiezustände des Azetabulums weniger offensichtlich und noch nicht definitiv bewiesen⁸. Trotzdem sollte man durch die Tatsache, dass ein massiver Verschleiß des Hüftgelenkes nach Korrekturosteotomien innerhalb weniger Jahre, sowie ausgedehnte Defektzustände nach Prothesenlockerung auftreten können, auch operativ induzierte Ischämien des Azetabulums als mögliche Ursache in die Diskussion miteinbeziehen.

In der Literatur besteht Konsens, dass die Prothesenlockerungsrate von Patienten mit Femurkopfnekrose wesentlich höher ist, als diejenige der Patienten, die aufgrund einer degenerativen Koxarthrose eine Hüft-Endoprothese bekamen^{21,29}. Auch wenn die Mehrzahl der Autoren die höhere Prothesenlockerungsrate bei Patienten mit nicht-traumatischer FKN auf das durchschnittlich geringere Lebensalter und die damit verbundene höhere körperliche Aktivität zurückführen, ist eine andere Möglichkeit denkbar, nämlich dass dieselben ätiologischen Faktoren, die die FKN bedingt haben, auch für die früher eintretende Prothesenlockerung verantwortlich sein können²¹.

2.8 Anatomie und Blutversorgung des Hüftgelenkes

Die Gefäßversorgung des Hüftkopfes beim Erwachsenen erfolgt im wesentlichen über die Arteria circumflexa femoris medialis, wobei die antérieursuperiore subchondrale Belastungszone des Hüftkopfes die kritische Zone der Gefäßversorgung darstellt ⁵.

Arterielle Durchblutung des Femurkopfes

Das proximale Femur wird durch die Aa. circumflexae femoris medialis et lateralis versorgt, die beide aus der A. profunda femoris oder - als seltenere Varianz - direkt aus der A. femoris hervorgehen. Die Äste der A. circumflexa femoris lateralis, die die anteriore Region des proximalen Femurs versorgen, entspringen in Höhe des lateralen Randes des Musculus iliopsoas ⁵⁰. Wie schon beschrieben, ist das bedeutendste Gefäß für die Versorgung des proximalen Femurs die A. circumflexa femoralis medialis, die in der Fossa trochanterica zum Femurkopf zieht, wo sie Äste zum Trochanter minor abgibt.

Direkt zum Caput femoris zieht ihr Ramus posterior inferior und weiter kranial ihr Ramus posterior superior, die jeweils die Gelenkkapsel an ihrem Ansatz am Collum ossis femoris penetrieren und überdeckt von der viszeralen Membrana synovialis direkt auf dem Knochen verlaufen. Entsprechend gibt die A. circumflexa femoralis lateralis weiter distal am Trochanter major den Ramus anterior und andere kleinere Äste zum Schenkelhals ab, die ebenfalls nach Penetration der Hüftgelenkkapsel unter der Membrana synovialis auf dem Knochen verlaufen, bevor sie durch Foramina distal der Knorpelgrenze in den Femurkopf eindringen, um teilweise unter Umgehung der Epiphysenfuge direkt zur Epiphyse zu ziehen.

Wie in Abbildung 2 dargestellt, sind die arteriellen Gefäße in ihrem Verlauf auf dem Schenkelhals zwischen Membrana synovialis und Knochen vulnerabel für erhöhten intraartikulären Druck, der sie komprimieren und sogar tamponieren kann, sobald er über den arteriellen Druck ansteigen sollte.

Zwischen Epiphyse und Metaphyse grenzt die Epiphysenfuge, die während des Wachstums eine Barriere für die Blutversorgung darstellt ^{113,114}. Die Epiphyse selbst wird zu zwei Drittel bis vier Fünftel durch die lateralen epiphysären Äste der A. circumflexa femoris medialis versorgt, der übrige Anteil erhält Blut aus der medialen epiphysären Arterie, die aus der im Ligamentum teres verlaufenden A. obturatoria entspringt. Intraossär anastomosieren die genannten lateralen und medialen epiphysären Arterien miteinander. Aus der Fossa acetabuli zieht das von der Membrana synovialis überzogene Ligamentum teres (Ligamentum capitis femoris) zum Femurkopf, in welchem die Arteria capitis femoris verläuft, die aus dem Ramus acetabularis entspringt.

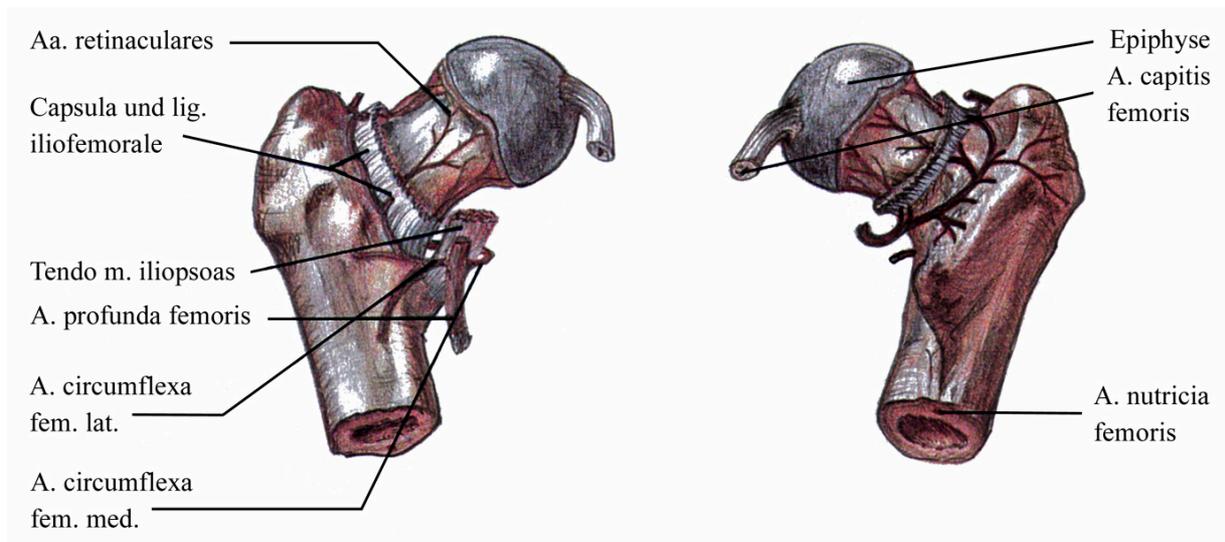


Abb. 2:
Blutversorgung des Femurkopfes, modifiziert nach Netter 1989⁸⁴

Arterielle Durchblutung des Azetabulums

Die arterielle Versorgung des Beckens ist geprägt von einer erheblichen Gefäßvielfalt und zahlreichen Variationen und Anastomosen. Konstant versorgen vier große Arterien das Azetabulum, wobei die drei wichtigsten der A. iliaca interna entstammen. Die größte Bedeutung für die Blutversorgung hat die A. obturatoria, die regelmäßig drei bis fünf Äste zum Azetabulum entsendet und den zentralen und kranialateralen Anteil der Pfanne versorgt. Bei ihrem Verlauf entlang der beckenseitigen Fläche des Azetabulums gibt sie einen oder mehrere Äste zum Pfannenboden ab. Mehrere Äste aus der A. obturatoria versorgen dabei den vorderen und oberen Rand des Azetabulums und die zentralen Anteile der Hüftpfanne. Relativ selten ist der Abgang der A. obturatoria aus der A. epigastrica inferior, der auch als „Corona mortis“ bezeichnet wird. Die A. glutea superior und inferior beteiligen sich ebenfalls an der Blutversorgung. Häufig ist ein singulärer Ast aus der A. circumflexa femoris medialis beteiligt, so dass auch die A. iliaca externa Äste entsendet. Aus der A. glutea superior werden regelmäßig Äste in den hinteren Pfeiler sowie die Fläche kranial des oberen Gelenkrandes entsendet. Die A. glutea inferior versorgt den ischialen, kaudalen Anteil des dorsalen Pfeilers⁸.

2.9 Reperfusion

Die heutigen Kenntnisse über die Blutversorgung des Femurkopfes nach einem bestimmten Zeitintervall unter Ischämie und ihrer Effekte auf das Knochenmark sind begrenzt. Das akute Reperfuptionsverhalten des Knochens und insbesondere des Femurkopfes ist bisher nur in einigen wenigen experimentellen

Studien untersucht worden ^{71,109}. Der Zeitraum der kompensierbaren Ischämiezeit des Knochens, in dem noch keine irreversiblen Schäden entstehen, ist nicht bekannt, ebenso wenig weiß man, wie und ob der Knochen nach unterschiedlichen Ischämiephasen reagiert. Möglich wäre eine reaktive Hyperämie der ipsilateralen Region nach Ischämie oder sogar eine reaktive Hyperperfusion der kontralateralen Seite während der Ischämiephase. Auch postischämische Folgeschäden in Form von einer geminderten oder sogar ausbleibenden Durchblutung des Knochens sind denkbar, aber bisher nicht erforscht. Dieser Aspekt ist jedoch relevant in der Bestimmung der Erholungsmöglichkeiten des Femurkopfes nach einer temporären Ischämie.

2.10 Diagnostik und bildgebende Verfahren

Bei Hüftgelenkbeschwerden in maximaler Flexion und 90° Innenrotation in Flexion (sog. Kapselmuster) muss eine weitere klinische und radiologische Abklärung erfolgen. Labortests sind unauffällig bei der FKN, können aber eventuell vorhandene Risikofaktoren aufdecken oder andere Krankheitsbilder ausschließen. An bildgebenden Methoden stehen das Röntgen, die CT, die Szintigrafie und die MRT zu Verfügung. Eine sichere Diagnose und Einteilung in die ARCO-Stadien sind die Aufgabe einer suffizienten bildgebenden Abklärung bei Verdacht auf eine FKN. Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen dem Stadium der ON und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns einerseits und dem zu erwartenden Therapieerfolg andererseits ⁸¹.

Gewöhnlich wird als konventionelle Röntgendiagnostik eine Beckenübersichtsaufnahme und eine axiale Aufnahme in Lauenstein-Projektion durchgeführt. Zusätzliche Informationen können Spezialaufnahmen mit 30° und 60° geneigter Röhre liefern. Die konventionelle Tomografie liefert keine zusätzlichen Details. Diagnostische Kriterien sind an typischer Stelle gelegene fleckförmige Veränderungen (vermehrte Strahlentransparenz, Sklerose, Zysten), die von einer sklerotischen Randzone umgeben sind, später mit subchondraler Fraktur und/oder Gelenkflächeneinbruch. Zur Diagnostik und Stadieneinteilung bei frühen Stadien der ON ist das Röntgen ungeeignet, in späten Stadien ist es meist so charakteristisch, dass zusätzliche bildgebende Verfahren entfallen können.

Die Computertomografie ermöglicht es, koronare und sagittale Schnittbilder des Hüftkopfes mit hoher Auflösung zu erhalten, welche für die exakte Stadieneinteilung oder operative Planung hilfreich sind. Die frühen Stadien sind bei einigen Patienten bereits als einsetzende Reparaturvorgänge an den Trabekelstrukturen zu finden, obwohl der konventionelle Röntgenbefund noch unauffällig ist. Diese allerdings unspezifischen Reparaturvorgänge werden als sog. Asteriskzeichen bezeichnet ²⁷. Erst wenn die sklerotische Randzone diesen Defekt umgibt, sind die diagnostischen Kriterien für eine FKN erfüllt. Röntgen und CT gemeinsam ist damit die Beschränkung auf die Untersuchung knöcherner Veränderungen, die häufig erst am Ende des pathogenetischen Geschehens stehen ³⁵. Der Hauptvorteil der

CT gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren liegt in der frühen und sicheren Erkennung einer subchondralen Fraktur als wichtiges prognostisches Zeichen. Der Hauptnachteil liegt darin, dass durch die axiale Schnittführung eine kleine subchondrale Nekrose nicht dargestellt werden kann. Die CT ist indiziert, wenn eine subchondrale Fraktur im Nativröntgen oder MRT vermutet wird oder auch nach der MRT die Diagnose einer FKN nicht sicher gestellt werden kann.

Die Knochenszintigrafie ist insgesamt durch eine ausgezeichnete Sensitivität, aber weniger gute Spezifität im Nachweis einer FKN gekennzeichnet. Die Darstellung einer vermehrten lokalen Radionuklid-speicherung als sog. „hot spot“ ist das häufigste, aber unspezifische szintigrafische Bild der ON. Nur das Vorliegen eines Speicherdefektes im Nekroseareal, umgeben von einer erhöhten Aktivität in der reaktiven Randzone („cold in hot spot“) repräsentiert die diagnostischen ON-Kriterien. Der Hauptvorteil der 3-Phasen-Szintigrafie liegt in der hohen Sensitivität für Durchblutungsstörungen im Femurkopf, die bei der FKN schon sehr früh auftreten können. Der Hauptnachteil ist die niedrige Spezifität für die definitive Diagnostik. Indiziert ist die Szintigrafie in jenen Fällen, in denen die MRT primär nicht zur Verfügung steht oder bei negativer MRT, wenn weiterhin ungeklärte Hüftgelenkbeschwerden bei bekannten ON-Risiken bestehen.

2.11 Magnetresonanztomografie

Es ist heute unumstritten, dass die MRT das Mittel der Wahl in der Diagnostik der ON darstellt. Sie erlaubt neben einem ausgezeichneten Weichteilkontrast eine direkte multiplanare Bildgenerierung in der Axial-, Sagittal- und Koronarebene. Die Treffsicherheit liegt über 90% und ist damit allen anderen bildgebenden Methoden überlegen^{49,69,77,80,97}. Die Standardtechnik sollte mindestens ein 0,5 T-Gerät mit einer Schichtdicke von 3 bis 5 mm und einer Körperspule mit koronarer Schnittebene beider Hüftgelenke in Spinechotechnik (T₁- und T₂-gewichtet) beinhalten. Es sollten prinzipiell beide Hüftgelenke gescannt werden, da es Patienten gibt, die auch kontralateral ein Frühstadium der ON in der MRT zeigen, obwohl sich weder in der Anamnese noch der klinischen Untersuchung pathologische Befunde finden lassen²⁸, siehe auch Kapitel 2.6 Pathomorphologische Stadieneinteilung. Zusätzlich erlaubt dies den direkten Vergleich von unklaren Knochenmarkveränderungen mit der kontralateralen Seite. Zur Erhöhung der Aussagekraft der MRT kann eine Untersuchung mit einer Oberflächenspule, speziellen Sequenzen mit Fettunterdrückung (STIR), sagittalen Schnittebenen und die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln erfolgen.

Initial ist ein negatives MRT möglich, wenn die morphologische Integrität der Fettzellen noch nicht zerstört ist, später erzeugt das einsprossende Granulationsgewebe verschiedene Signalintensitäten⁹¹. Bei Patienten mit FKN zeigen sich fokale, meist subchondral gelegene Zonen mit niedriger Signalintensität (SI)^{10,34,80,111}, während der gesunde Hüftkopf normalerweise durch den hohen Fettgehalt des

Knochenmarks eine hohe SI aufweist. Diese fokalen Areale können bei verschiedenen Patienten morphologisch und bezüglich ihrer SI sehr unterschiedlich sein. Die SI-Reduktion des Markraumes kann homogen oder inhomogen sein oder auch in Form von band- oder ringförmigen Strukturen niedriger SI um eine zentrale Zone hoher SI beobachtet werden^{77,111}. Manche dieser beschriebenen Strukturen zeigen in der T₁-gewichteten Aufnahme eine niedrige SI und in der T₂-Gewichtung in ihren proximalen Abschnitten eine SI-Zunahme. Mitchell bezeichnete dieses Zeichen als ein für die FKN pathognomonisches „double line sign“⁸⁰. Da die mit der FKN assoziierten SI-Änderungen im Markraum häufig weit vor einer Manifestation in CT oder Röntgen gesehen werden, kommt der MRT eine besondere Bedeutung in der Frühdiagnostik zu^{10,80,111}. Die Sensitivität der MRT in der Diagnose der FKN wird in der Literatur zwischen 88% und 100% angegeben, sie ist nicht nur wesentlich empfindlicher als Röntgen und CT, sondern auch sensitiver als die Szintigrafie beim Nachweis der FKN^{20,77}. Die Spezifität bei der Differenzierung zwischen FKN und anderen Erkrankungen des Hüftkopfes ist ausgezeichnet⁶⁹. Zusammenfassend kann die MRT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren die FKN in ihrer Ausdehnung und Lokalisation aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität und ihrer direkten multiplanaren Darstellungsweise am exaktesten darstellen⁶⁹. Trotzdem ist die Diagnosestellung in den meisten Fällen immer noch zu spät für eine Intervention⁸⁰, und die Frage, ob eine Darstellung der frühesten Phasen einer Ischämie, wie nach Schenkelhalsfraktur, möglich ist, ist bisher nicht beantwortet.

Prinzipien und Technik

Das Prinzip der NMR-Bildgebung, oder im jetzigen Sprachgebrauch besser der Magnetresonanztomografie (MRT), wurde erstmals 1972 von Paul Lauterbur eingeführt, dem es in einem Experiment gelang, räumlich inhomogene, wasserhaltige Objekte mittels des NMR-Verfahrens abzubilden⁷². Bis zu diesem Zeitpunkt war die NMR zur Strukturanalyse von chemischen Substanzen unter Verwendung von NMR-Spektrometern eingesetzt worden. Das Prinzip beruht auf der sog. chemischen Verschiebung, d. h. auf einer geringen Differenz zwischen den Resonanzfrequenzen zweier Atomkerne desselben Elements, wenn diese in unterschiedlicher chemischer Bindung vorliegen. Da die Abweichungen der Resonanzfrequenzen messbar sind, kann die chemische Verschiebung zur Strukturanalyse einer Substanz genutzt werden.

Lauterbur benutzte ein solch konventionelles NMR-Spektrometer, verwendete aber erstmalig zusätzliche Spulen, mit denen ein räumlich inhomogenes Magnetfeld erzeugt werden konnte. Durch diese Anwesenheit eines linearen Magnetfeldgradienten kann durch Messung einer Serie von Projektionen des Objekts in verschiedenen Raumrichtungen ein tomografisches Bild erzeugt werden. Somit ermöglicht die MRT die nicht-invasive Erzeugung von Querschnittsbildern, z. B. aus dem menschlichen Körper, ohne Verwendung ionisierender Strahlung. Dieses Prinzip wird heute bei nahezu allen kernspintomografischen

Abbildungsmethoden angewandt, und inzwischen hat sich die MRT als in vielen klinischen Bereichen wertvolles und vielfach diagnostisch essentielles Verfahren durchgesetzt.

Magnetische Resonanz

Atomkerne verhalten sich innerhalb eines externen Magnetfeldes wie Dipole. Ihre Orientierung in einem untersuchten Körper oder einer Probe parallel oder antiparallel zum Magnetfeld wird als Magnetisierung bezeichnet. Protonen, die für die MRT von hauptsächlicher Bedeutung sind, können nach den Gesetzen der Quantenmechanik in zwei unterschiedlichen Energiezuständen vorliegen, wobei der Energiezustand E_1 angenommen wird als der energetisch etwas günstigere mit paralleler Ausrichtung der Protonen zum Magnetfeld, und der Energiezustand E_2 als antiparallele Orientierung. Aufgrund der energetisch vorteilhafteren parallelen Orientierung zum Vektor des externen Feldes ist die Zahl der Kerne im Zustand E_1 etwas höher als die der antiparallel ausgerichteten im Zustand E_2 . Es resultiert eine Netto-Magnetisierung, deren Vektor dementsprechend parallel zu dem des externen Magnetfeldes steht und in longitudinaler Richtung verläuft. Die Größe dieser Netto-Magnetisierung steht in Beziehung zur Protonendichte des untersuchten Objekts und zur Feldstärke des angewandten Magneten.

Im Equilibrium, d. h. im Gleichgewichtszustand, ist die Zahl der Übergänge von E_1 nach E_2 ebenso groß wie die der Übergänge von E_2 nach E_1 . Ist die sog. Resonanzbedingung erfüllt, können über das Equilibrium hinaus Übergänge von E_1 nach E_2 stattfinden. Diese magnetische Resonanz tritt auf, wenn dem System zusätzliche Energie in Form eines elektromagnetischen Impulses zugeführt wird, der der Larmor-Frequenz mit der Formel: $\omega = \gamma (B_0)$ entsprechen muss, wobei ω die Präzessionsfrequenz, γ die kernspezifische Konstante bzw. das sog. gyromagnetische Verhältnis und B_0 die Feldstärke des externen Feldes, gemessen in Tesla, ist. Die Messung von Absorption oder Freisetzung elektromagnetischer Energie kann nur durch Erzeugung einer transversalen, d. h. zum externen Magnetfeld senkrecht stehenden Magnetisierung erreicht werden, da eine longitudinale Magnetisierung allein keinen Strom in einer Empfängerspule induzieren kann¹²¹, eine transversale Magnetisierung dagegen zeitabhängig ist und nach dem Faraday-Gesetz einen Induktionsstrom in einer Empfängerspule hervorruft¹⁴.

Pulssequenzen

Als Pulssequenz bezeichnet man eine Abfolge von Radiofrequenzwellen-Pulsen (RF-Pulsen). Die Anzahl der Wiederholung dieser Sequenz (meist 128 oder 256) hängt von der erwünschten Pixelgröße und der Summe der Signalakquisitionen ab, die zur Erzielung eines suffizienten Signals nötig sind.

Die sog. Spin-Echo-Sequenz (SE-Sequenz) wird am häufigsten eingesetzt. Hier wird der Magnetisierungsvektor mittels eines 90°-Pulses in die Transversalebene ausgelenkt. Ein oder mehrere aufeinander folgende 180°-Pulse dienen dazu, die als Folge der T2-Relaxation an Kohärenz

verlierenden Kerne zu rephasieren. Als Repetitionszeit oder TR bezeichnet man den Zeitraum zwischen zwei 90°-Pulsen, als Echozeit oder TE die Zeit zwischen einem 90°-Puls und der Wiederherstellung der Kohärenz mittels des 180°-Pulses. Als Inversion-Recovery wird eine in der Klinik ebenfalls häufig eingesetzte Pulssequenz bezeichnet, bei der die Netto-Magnetisierung zu Beginn durch einen 180°-Puls invertiert wird. Auf diesen 180°-Puls folgen dann nach einer vom Untersucher wählbaren Zeit, die als Inversionszeit bezeichnet wird, die aus der Spin-Echo-Sequenz bekannten 90°- und 180°-Pulse.

Bei der Gradienten-Echo-Sequenz (GE-Sequenz) fehlen rephasierende Hochfrequenzimpulse. Hier wird das Echosignal durch eine geeignete Schaltung der Feldgradienten erzeugt. Typischerweise ist die GE-Sequenz durch einen Flipwinkel θ des initialen Pulses von weniger als 90° gekennzeichnet, d. h. der durch den RF-Puls verursachte Auslenkungswinkel der Magnetisierung ist gering und die Repetitionszeit aufgrund dessen entscheidend verkürzt. Daraus resultiert eine im Vergleich zu den Spin-Echo- oder Inversion-Recovery-Sequenzen deutlich reduzierte Messzeit³⁸. Aus diesem Grunde kamen in der vorliegenden Studie Gradienten-Echo-Sequenzen zum Einsatz.

Instrumentation

Der Magnet dient der Erzeugung des statischen Magnetfeldes B_0 , seine Kenngrößen sind die Feldstärke, die Feldhomogenität und die Feldstabilität. Zur Anwendung kommen in der klinischen Routine Permanentmagnete, die aus ferromagnetischem Material bestehen, resistive Magnete und superkonduktive Magnete. Bei den resistiven Magneten wird im Gegensatz zu den Permanentmagneten das B_0 -Magnetfeld mittels eines durch ein Spulensystem fließenden Stroms generiert, wobei der elektrische Widerstand des Leiters zu erheblichen Energieverlusten und einer Systemerwärmung führt. Diesen unerwünschten Nebeneffekt umgehen die superkonduktiven oder auch supraleitenden Systeme durch Einsatz eines Supraleiters als magnetfelderzeugende Spule. Durch Kühlung der Supraleitung mit flüssigem Helium auf eine Temperatur von 4,2° Kelvin wird der elektrische Widerstand aufgehoben, es resultiert ein geringerer Energieverlust. Damit können konstruktiv bedingt höhere Feldstärken erreicht werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der superkonduktive Gyroscan der Firma Philips mit 1,5 T verwendet.

Gradientenspulen erzeugen den für die Ortskodierung bei der Bildgebung nötigen linearen B_0 -Gradienten in x-, y- oder z-Richtung, der sich dem B_0 -Feld überlagert. Die je nach System vorhandene Gradientenfeldstärke hat Einfluss auf das Auflösungsvermögen. Zur Übertragung des zur Erzeugung einer transversalen Magnetisierung erforderlichen Hochfrequenzimpulses dient die Senderspule, die sich ebenfalls zum Empfang der von den angeregten Protonen emittierten, elektromagnetischen Wellen verwenden lässt. Alternativ kann eine separate Empfängerspule eingesetzt werden, prinzipiell stehen für die verschiedenen Anwendungen und anatomischen Regionen verschiedene Spulenkonstruktionen zur Verfügung. Die Wahl einer geeigneten Spule ist mitentscheidend für die Qualität der

Tomografien¹⁴. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Oberflächenspule zur Verbesserung der Abbildungsqualität direkt unter die Hüftregionen platziert.

T₁-Relaxation

Als longitudinale Relaxation oder T₁-Relaxation wird ein Mechanismus beschrieben, durch den die Magnetisierung eine parallele Ausrichtung zum magnetischen Feld anstrebt. Durch Applikation eines Hochfrequenzimpulses kann die Richtung des longitudinalen Netto-Magnetisierungsvektors geändert werden, meist erfolgt eine Auslenkung um 90° in transversaler Richtung durch einen sog. 90°-Puls. Nach Ende dieses RF-Pulses beginnen die Kerne erneut, sich in longitudinaler Richtung zu orientieren und dabei die im Rahmen des 90°-Pulses zugeführte Energie wieder an die Umgebung abgeben. Die für diese Wiederausrichtung benötigte Zeit hängt von der Rate ab, mit der Energie an die Umgebung abgegeben wird, man spricht von Spin-Gitter-Wechselwirkung. Der Prozess der Wiederausrichtung wird als longitudinale Relaxation bezeichnet, die hierfür erforderliche Zeit als T₁-Relaxationszeit. Wie oben bereits erläutert hat Fett in T₁-gewichteten Bildern eine hohe SI und erscheint hell. Flüssigkeiten dagegen werden dunkel dargestellt, weil Fett eine kurze T₁-Relaxationszeit besitzt, während die von Wasser lang ist. Die Gegenwart von paramagnetischen, d. h. magnetisierbaren Kontrastmitteln steigert die SI aller Gewebe. Das Ausmaß des SI-Anstiegs hängt von der Konzentration des Kontrastmittels und einigen wenigen anderen physikalischen Parametern ab.

T₂- und T₂*-Relaxation

Die transversale oder T₂-Relaxation beschreibt einen Mechanismus, der die transversale Magnetisierung dephasiert. Der transversale Magnetisierungsvektor, der die Summe der verschiedenen, rotierenden Nuklei repräsentiert, rotiert ebenfalls um die Achse des Magnetfeldes, während er in der Transversalebene orientiert ist. Um Daten erhalten zu können, muss, wie oben näher erläutert, der longitudinale Vektor in die Transversalebene ausgelenkt werden. Dorthin ausgelenkt beginnt die Magnetisierung sofort wieder abzunehmen. Da die einzelnen Kerne bei dieser Rotation aufgrund von Wechselwirkungen mit den Nachbaratomen zunehmend an Phase verlieren, also inkohärent werden, nimmt der transversale Magnetisierungsvektor mit wachsender Inkohärenz ab. Dieser Kohärenzverlust wird als T₂-Relaxation bezeichnet, die Rate, mit der er stattfindet, als vertikale Relaxation und die hierfür benötigte Zeit als T₂-Relaxationszeit. Man spricht von Spin-Spin-Wechselwirkung¹²¹. Ohne den 180°-Impuls zur Neutralisation konstanter externer Inhomogenitäten geraten die Protonen schneller außer Phase, die transversale Relaxationszeit wird verkürzt. Diese kürzere Zeit wird als T₂* bezeichnet, entsprechende Effekte als T₂*-Effekte. Diese sind für die sogenannten schnellen Sequenzen von Bedeutung.

Kontrastmittel

Die für die Magnetresonanztomografie verwendeten Kontrastmittel sind chemische Verbindungen mit unpaaren Elektronen. Die unpaaren Elektronen sind bei Anlage eines externen Magnetfeldes ursächlich für die Magnetisierung des Stoffes, da sie eine wahre Ladung im Molekül darstellen, im Gegensatz zu einer partiellen Ladung. Kontrastmittel basieren auf sog. seltenen Erden, also Transitionsmetallen oder Lanthaniden, weil viele dieser Metalle eine hohe Anzahl unpaarer Elektronen enthalten. Allerdings sind diese Metalle toxisch und müssen mit einem Chelat als Komplex eingeschlossen werden, um den Körper zu schützen, in den sie injiziert werden. In der klinischen Anwendung werden routinemäßig Gadodiamide und Gadolinium-Diethyltriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA) eingesetzt, die auf der Basis von Gadolinium zusammengesetzt sind. Gadolinium in dieser Form hat sieben unpaarige Elektronen, die eine koordinative Bindung innerhalb des Chelatkomplexes darstellen. Obwohl das Chelat bis zu einem gewissen Grad den Zugang zu den paramagnetischen Zentren der Zusammensetzung blockiert, wird immer noch eine sehr große Relaxation erreicht. Dadurch beeinflusst das Kontrastmittel das Magnetfeld in seiner Umgebung und bewirkt eine Änderung der SI durch Verkürzung der T_1 - und T_2 -Relaxation. Gewebe, die paramagnetisches Kontrastmittel enthalten, erscheinen in T_2 oder T_2^* -gewichteten Bildern hypointens, in T_1 -gewichteten hyperintens.

In unsere Studie wurde als Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Magnevist[®]) i.v. appliziert.

Bildkontraste allgemein und unter Verwendung von T_1 und T_2

Unter der Annahme, dass alle oben erläuterten Wichtungen sensitiv gegenüber paramagnetischen Kontrastmitteln sind, könnte man schließen, dass jede Bildsequenz zur Messung von Durchblutungsänderungen benutzt werden kann. Wenn das Hauptinteresse der Detektion von SI-Änderungen gilt, könnten alle Sequenzen eingesetzt werden, die in der Lage sind, die gewünschten zeitlichen Ergebnisse zu liefern. Die T_2 -Relaxation ist jedoch häufig multi-exponentiell, was eine folgende Analyse erheblich erschwert, während die T_1 -Relaxation meistens einfach-exponentiell und damit besser analysierbar ist. Dieses einfach-exponentielle Verhalten erleichtert es außerdem, die paramagnetische Konzentration mit der Signalintensität des Bildes nach einer Kontrastmittel-Bolusinjektion zu korrelieren. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit T_1 -gewichtete Fast-Field-Echo-Sequenzen angewendet.

3 ZIELSETZUNG

Studien zur Anwendung der Magnetresonanztomografie (MRT) bei der Diagnostik der Femurkopfnekrose sind inzwischen zahlreich, dennoch sind bis heute viele klinisch bedeutsame Fragen offen geblieben. Ob die MRT die Frühdiagnose einer akut eingetretenen Ischämie und Nekrose des Hüftkopfes erlaubt und wenn, in welchem Zeitintervall zwischen Ischämie und Nekrose einerseits und dem Auftreten erster bildmorphologischer Veränderungen andererseits, ist noch nicht bestimmt. Welchen Anteil die Ischämie des Knochenmarks an den bei der Femurkopfnekrose beobachtbaren Signalintensitätsänderungen hat, ist ebenfalls ungeklärt. Bisher steht noch keine befriedigende nicht-invasive Methode zur Evaluation der Durchblutung von Knochenmark zur Verfügung.

Basierend auf einem anerkannten Modell^{22,123} und mit dem Ziel, eine für Knochenmarkperfusion sensible Bildgebung zu entwickeln, wurde in der vorliegenden Arbeit die Anwendbarkeit der dynamischen Kernspintomografie geprüft. Das spezielle Ziel war hierbei die angewendete Technik zum Monitoring der Femurkopfperfusion im normalen und experimentell ischämischen Status einzusetzen. Insbesondere sollte das Phänomen der Reperfusion beleuchtet werden.

Ziele der vorliegenden Arbeit waren aufgrund dieser Überlegungen:

1. Die Erzeugung einer temporären arteriellen epiphysären Ischämie durch Anlage einer reversiblen, intraartikulären Hüftgelenktamponade am Schwein.
2. Die Messung des Perfusionsverhaltens von Epiphyse, Metaphyse und Azetabulum präoperativ (während der unbeeinflussten Basisdurchblutung), während einer sechsständigen Ischämie und während einer vierständigen Reperusionsphase, jeweils nach Kontrastmittelgabe.
3. Der Vergleich des ossären Perfusionsverhaltens einer Kortikosteroid-vorbehandelten Versuchstiergruppe mit einer unbehandelten Gruppe.
4. Die Evaluation einer kernspintomografischen Methode zur Diagnostik pathologischer Durchblutungsverhältnisse des Knochens.
5. Die Entwicklung objektiver Beurteilungskriterien zur Diskriminierung von physiologischen und pathologischen Durchblutungssituationen des Knochens.

4.1 Theoretische und methodische Überlegungen

Zur Erzeugung und Untersuchung der akuten Ischämie und Nekrose des Hüftkopfes war ein Tiermodell zu wählen, das der klinischen Situation bei der Schenkelhalsfraktur oder Hüftluxation weitgehend entspricht. Über verschiedene Aspekte der FKN sind bereits zahlreiche tierexperimentelle Studien durchgeführt worden, wobei Modelle und Tierspezies teilweise erheblich variieren. Es existieren Modelle für adulte Tiere^{15,63} und Modelle für junge Tiere mit noch nicht geschlossenen Epiphysenfugen^{94,96}. Insgesamt erfolgten die meisten Versuche an Schweinen, Hasen und Hunden. Zur Nekroseninduktion wurden die A. capitis femoris und die Schenkelhalsarterien ligiert⁹⁴, die intraarterielle Embolisation des Femurkopfes mittels in die A. iliaca externa injizierter Glasmikrosphären erreicht²³, der intraartikuläre Druck erhöht und somit die Schenkelhalsarterien komprimiert⁹⁶ oder die forcierte Extension und/oder Innenrotation und Abduktion der Hüfte angewandt^{73,96}. Die anatomische Ausdehnung der so induzierten ON war bei den genannten Methoden oft schlecht steuerbar, bei der Embolisation wurden z. B. neben der FKN auch Nekrosen des Femurhalses und Schaftes beobachtet²³, bei anderen Modellen dagegen blieb die erwartete Induktion einer ON ganz aus⁷³. Die Erhöhung des intraartikulären Druckes mit konsekutiver Unterbindung der Blutversorgung^{9,33,76} erwies sich in vorausgehenden Arbeiten als erfolgreich und wurde daher in der vorliegenden Studie ausgewählt.

4.1.1 Das Modell der arteriellen Hüftgelenktamponade

Die Erhöhung des intraartikulären Hüftgelenkdruckes mit konsekutiver Tamponade der intrakapsulär verlaufenden Gefäße konnte zwischen 1968 und 1983 unter anderem von Tachdjian, Arnoldi, Ganz und Lucht im Schweinemodell umgesetzt werden, um einen für die Entstehung der FKN angenommenen Pathomechanismus zu simulieren^{4,33,75,109}. Barta gelang es, am Kaninchen eine Femurkopfnekrose durch Erhöhung des intraartikulären Hüftgelenkdruckes zu induzieren⁹. Wie bereits oben erwähnt (siehe Kapitel 2.7 Anatomie und Blutversorgung des Hüftgelenkes) wird als ein zugrundeliegender Pathomechanismus der FKN eine intraartikuläre Druckerhöhung und damit Kompression der intrakapsulär am Schenkelhals verlaufenden Arterien angenommen. Diese sind in ihrem Verlauf auf dem Schenkelhals zwischen Membrana synovialis und Knochen vulnerabel für einen erhöhten intraartikulären Druck, welcher sie komprimieren oder sogar tamponieren kann⁷⁵. Da am noch nicht ausgewachsenen Femurknochen die Epiphysenfuge eine Barriere gegenüber der intraossären Gefäßversorgung darstellt¹¹⁴, und damit die Epiphyse ausschließlich durch die zuführenden Gefäße versorgt wird, ist bei einer kompletten Gefäßkompression eine totale arterielle und venöse Ischämie anzunehmen.

Aus diesem Grund wurden in dem vorliegenden Tiermodell sechs Monate alte und damit noch nicht ausgewachsene Dänische Landrasseschweine verwendet, deren Epiphysenfuge die genannte Barriere gegen die intraossäre Blutversorgung der Femurepiphyse bildet. Da in der Literatur Angaben bestehen, dass eine suffiziente Ischämie der Femurkopfeiphyse erst ab intraartikulären Druckwerten von 150 bis 200 mmHg zu erreichen ist^{13,75,109}, wählten wir zur Induktion einer Tamponade aller extrakapsulär verlaufenden Gefäße einer Druckhöhe von 250 mmHg. So konnte eine einmalige, sichere und komplette arterielle Ischämie der Femurkopfeiphyse induziert werden, indem eine sechsstündige intraartikuläre Druckerhöhung auf 250 mmHg am noch nicht ausgewachsenen Schwein erzeugt wurde. Besonders herauszustellen ist bei diesem Modell nicht nur die Erzeugung einer kompletten arteriellen Gefäßtamponade, sondern die Tatsache, dass es sich um eine reversibles Ischämiemodell handelt, d. h. im Gegensatz zu fast allen anderen bekannten Tierversuchsmodellen ist hier ein geplantes Beenden der Ischämie und damit die Möglichkeit zur Reperfusion des ischämischen Knochens gegeben.

4.1.2 Das Modell der systemischen Kortikosteroidbehandlung

Kortikosteroide gelten als eine der häufigsten Ursachen der FKN-Entstehung beim Menschen, wobei die genaue Zeitdauer und Dosierung zur sicheren Erzeugung einer ON nicht bekannt ist^{82,87}. Jedoch gilt eine ON als durch Kortikosteroide induzierbar, wie in experimentellen Studien nachgewiesen wurde. Insbesondere scheint es Beziehungen zwischen ON und hohen Prednisolonanfängsdosen oder hoher kumulativer Dosierung zu geben^{31,41,87}. Prednisolon ist ein Glukokortikoid (dehydriertes Kortisol), also ein synthetisches Kortisolderivat und in seiner Potenz vier- bis fünfmal stärker als Kortison. Es beeinflusst den Natrium- und Kaliumhaushalt und damit den Mineral- und Wasserhaushalt nur geringfügig. Auf der Grundlage einer Literaturübersicht klinischer Fälle von Pfeiffer und Griss über steroidinduzierte ON wurde von uns ein Schema erarbeitet⁸⁷, bei dem eine präoperative hochdosierte kurzzeitige Methylprednisolontherapie mit einer Gesamtdosis von 8500 mg über 14 Tage verabreicht wurde.

In der vorliegenden Arbeit erhielt eine Versuchgruppe vor der Induktion der Hüftgelenktamponade die systemische Kortikosteroidbehandlung, um deren Einfluß auf die Basisdurchblutung, das Ischämie- und das Reperfusionsverhalten des Knochens im Vergleich zu den vorher unbehandelten Tieren zu untersuchen.

4.2 Die dynamische Magnetresonanztomografie

Die in der vorliegenden Studie zur Anwendung gekommene Pulssequenz, die sogenannte Fast-Field-Echo (FFE) Sequenz, ist eine Gradienten-Echo Sequenz, die nativ oder unter Anwendung von Kontrastmitteln eingesetzt werden kann. Diese Sequenz ist zu einer schnellen Akquisition fähig und bietet dadurch die Möglichkeit, physiologische Veränderungen während des Experiments in einer sinnvollen Zeitabfolge zu dokumentieren. Hier war das Ziel, nach der intravenösen Applikation des Kontrastmittels eine Anflutung im Hüftkopf und Azetabulum und die anschließende, physiologische Auswaschung zu evaluieren, ebenso, wie das Verhalten unter Ischämie und nach der vierstündigen

Reperusionszeit. Ziel bei dieser Methode ist nicht die Abbildung der untersuchten Region, wie z. B. hier des Hüftgelenkes, sondern die Darstellung der Signalintensitätsveränderungen nach Kontrastmittelgabe. Diese dynamische Untersuchung oder dynamische MRT erlaubt dem Untersucher, physiologische Vorgänge im Körper zu verfolgen, in diesem Falle die Anflutung und Auswaschung des Kontrastmittels im Knochen.

Es ist wichtig herauszustellen, dass neben der konventionellen Bildgebung (natives Kernspintomogramm) hier die Erfassung und Darstellung der Signalintensitätsveränderungen in einer Grafik im Vordergrund stand. So war es möglich, die Basissignalintensität des Knochens vor Kontrastmittelgabe, den Signalintensitätsanstieg nach der Kontrastmittelbolusinjektion, sowie den anschließenden Signalintensitätsabfall zu messen und grafisch darzustellen. Es ergaben sich charakteristische Kurvenverläufe (Signalintensitäts-Zeit-Intervalle). Die Auswertung unserer Ergebnisse erfolgte anhand dieser Kurvenverläufe.

4.3 Potentielle Komplikationen, ihre Prävention und Detektion

Infektionen mussten aufgrund der chirurgischen Intervention und dem Trauma des Experiments (Anästhesie, endotracheale Intubation, intravenöse und intraarterielle Katheteranlage) verhindert werden und wurden durch eine prä- sowie eine intraoperative Gabe von jeweils 1 g des Penicillins Ampicillin (Pentrexyl[®], Bristol-Myers-Squibb AG, Baar, Schweiz) vorgebeugt. Thromboembolien konnten durch die Katheterisierung der A. carotis und der V. jugularis bzw. anschließend durch deren intravasale Reizung hervorgerufen werden. Deshalb wurde der intraarterielle Katheter mit heparinierter 0,9%iger NaCl-Lösung über eine Infusionspumpe (Terufusion[®] STC-521, Terumo Europe n.v.) mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/h kontinuierlich gespült, um Blutgerinnseln im Lumen oder der Katheterspitze vorzubeugen. Der intraoperative Blutverlust war bereits in den Pilotversuchen gering gewesen und konnte allein durch Volumensubstitution mittels 0,9%iger NaCl-Lösung kompensiert werden. Der dichte Abschluss des Bohrkanals mit dem Knochen und der Hüftgelenkkapsel bzw. zum Ausschluss einer Tamponadeninsuffizienz konnte nach Druckanlage einerseits aufgrund von Palpation der auf der Kapsel lastenden Spannung und andererseits aufgrund des kontinuierlichen Monitorings des intraartikulären Druckes mittels einer Druckregistriereinheit (CardioMed CM-4008, CardioMed Supplies Inc., Norwegen) festgestellt werden. Eine während des gesamten Experimentes kontinuierliche Druckmessung war wichtig, um einen Verlust des erhöhten intraartikulären Druckes und damit eine ungewollte Wiedereröffnung der tamponierten Gefäße mit konsekutiver, ungewollter Reperfusion der Epiphyse während des ischämischen Zeitintervalls auszuschließen.

4.4 Ethische Überlegungen

Ethische Vertretbarkeit des Tierversuchvorhabens

Tierversuche können nur ein „Modell“ des Menschen darstellen und sollten erst dann zur Anwendung kommen, wenn alle anderen wissenschaftlichen Methoden, die befriedigende Resultate hervorbringen

könnten, ausgeschöpft sind. Schlussfolgerungen, die man aus Tierversuchen ziehen kann, können dadurch gerechtfertigt werden, dass fundamentale anatomische und physiologische Bedingungen denen des Menschen sehr ähnlich sind. Vor dem Hintergrund, dass bislang über die Frühphase der steroidinduzierten FKN beim Menschen nur wenig bekannt ist und kein adäquates Tiermodell zur weiteren Untersuchung von Frühbefunden existiert, ist es unerlässlich, zuerst ein adäquates Tiermodell der steroidinduzierten FKN zu entwickeln⁹², bevor ein entsprechendes Modell für Studien am Menschen entwickelt werden kann. Die in den letzten vierzig Jahren nach Entdeckung der steroidinduzierten FKN durchgeführten Modelle konnten wesentlich zur Klärung wichtiger Pathomechanismen sowie erfolgreichen therapeutischen Ansätzen beitragen²⁸. Dennoch ist ein exaktes Modell bisher nicht gefunden worden. Allen existierenden Modellen gemeinsam ist das Tierexperiment, denn nur ein lebender Organismus ist in der Lage, das komplexe physiologische Milieu bereitzustellen, in dem experimentelle Eingriffe entsprechend einer angenommenen Ätiologie dem menschlichen Organismus analoge pathogenetische Abläufe auslösen können.

Im Rahmen einer Kooperation mit der Universität Aarhus in Dänemark wurden die Versuche zur vorliegenden Arbeit nach Genehmigung durch das Dänische Ministerium für Justiz, Ethisches Komitee für Tierexperimente an der Universität Aarhus, Dänemark durchgeführt. Gemäß den Vorschriften wurden sie unter Berücksichtigung der EU-Direktive 86/609/EÖF, Artikel 7,2, außerdem unter Berücksichtigung des Dänischen Tierschutzgesetzes sowie des deutschen Tierschutzgesetzes durchgeführt. Dementsprechend ist nach minimaler Schmerzbelastung des Tieres zu streben, ist eine für das Versuchsvorhaben minimal notwendige Anzahl von Tieren zu verwenden und sind Tierversuche nach Möglichkeit durch alternative Methoden zu ersetzen. Alle in der hier vorliegenden Arbeit notwendigen Tierversuche wurden vollständig unter einer auf dem aktuellen Kenntnisstand beruhenden Anästhesie der Tiere durchgeführt, so wie sie auch in der Veterinärmedizin aktuell angewendet wird, so dass den Tieren zu keinem Zeitpunkt Schmerz zugefügt wurde.

Wahl des Tiermodells

Zur Untersuchung der akuten Ischämie und Nekrose des Femurkopfes war ein Tiermodell zu wählen, das der klinischen Situation nach Schenkelhalsfraktur oder Hüftluxation möglichst nahe kam. Für den Erfolg der vorliegenden Studie war es wichtig, eine sichere Ischämieinduktion der Femurkopfepiphyse zu erreichen, um erste ischämische Veränderungen und deren Auswirkungen auf die Femurkopfnekrose des Erwachsenen und insbesondere auf die beim Kind bekannte Erkrankung Morbus Perthes untersuchen zu können. Darüber hinaus erfordert das Versuchsvorhaben eine Tierart mit einer dem Menschen möglichst vergleichbaren Anatomie des Hüftgelenkes. Aufgrund dieser Vorgabe, seiner Größe und seiner guten Verfügbarkeit am Durchführungsort der Versuche, dem Institut für Experimentelle Klinische Forschung der Universität Aarhus in Dänemark, wurde das Dänische Landrasseschwein gewählt. In dem genannten Institut besteht zudem eine umfangreiche Erfahrung und Kompetenz im Umgang mit dem Dänischen Landrasseschwein als Versuchstier,

insbesondere im Hinblick auf die Anästhesie. In vorausgegangenen Pilotversuchen war von unserer Arbeitsgruppe die praktische Umsetzung des theoretisch entworfenen Modells erfolgreich getestet worden.

Alter der Tiere

Wie bereits erläutert, fungiert die Epiphysenfuge nur während des Wachstums als Barriere zwischen Metaphyse und Epiphyse. Eine komplette Interruption der Blutversorgung des Femurkopfes anhand des beschriebenen Modells kann nur unter dieser Bedingung erreicht werden. In ausgewachsenen Tieren wird nach dem Epiphysenschluss die hyalinknorpelige Gewebeschicht durch spongiöse Knochensubstanz ersetzt und stellt keine Blutschranke mehr dar. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb männliche und weibliche noch nicht ausgewachsene Tiere von vier bis sechs Monaten mit einem Gewicht von ca. 50 kg.

4.5 Modellspezifische Überlegungen

Anästhesie

Für das beschriebene Modell war es wichtig, dass Nebenwirkungen der Anästhetika weder die zentrale noch die hier besonders wichtige periphere Zirkulation beeinflussten. Vom verwendeten Ketamin ist bekannt, dass seine alleinige Verabreichung eine bis zu 100%ige Steigerung der zerebralen Durchblutung hervorrufen kann. Dieser Nebenwirkung kann aber durch gleichzeitige Infusion des Benzodiazepins Midazolam entgegengewirkt werden¹¹⁰, was wir in der von uns angewendeten Anästhesie bei den Versuchstieren berücksichtigten.

Ausrichtung des Bohrkanals

Die korrekte Ausrichtung des Bohrkanals im Azetabulum musste im ersten Bohransatz ohne Richtungsänderungen umgesetzt werden, weil andernfalls der dichte Abschluss zwischen Kanüle und Kanalwand gefährdet würde. Außerdem musste die Verletzung des auf dem dorsomedialen Azetabulums laufenden Nervus ischiadicus und der Hüftgelenkkapsel vermieden werden. In vorhergehenden anatomischen Studien und später in 14 Pilotversuchen konnte die korrekte Bohrrichtung bzw. Platzierung der Kanüle ausreichend trainiert werden und damit in den Versuchen eine sichere Umsetzung garantieren.

Intraartikuläre Druckerhöhung

Als Druckübertragungsmedium wurde das visköse Dextran 70 (Macrodex[®], Braun Medical AG, St. Gallen, Schweiz) verwendet, in welchem 30 mg Dextran 70 in 0,9%iger NaCl und 4,55%iger-Glucose-Lösung gelöst sind. Aufgrund der hohen Molekülgröße kann es nur sehr erschwert intakte biologische Membranen, wie hier die synoviale Hüftgelenkkapsel, passieren, wodurch es einerseits sehr viel länger als z. B. eine isotone Flüssigkeit im Hüftgelenkspalt bzw. Druckübertragungssystem

verbleibt und andererseits nicht durch Diffusion zu Beeinflussungen des systemischen Blutdruckes bzw. der Hämodynamik führt.

Operativer Zugang

Um sicher unterscheiden zu können, ob nicht der operative Zugang selbst bzw. das Bohren des Kanals die Perfusion des Hüftknochens entscheidend beeinflusst, wie es z. B. bei einer versehentlichen Durchtrennung der versorgenden Gefäße während der Präparation denkbar wäre, wurde in den Kontrollgruppen eine sog. Scheinoperation durchgeführt. Diese beinhaltete alle operativen Schritte wie in den Versuchsgruppen einschließlich der Anlage des Druckübertragungssystems, allerdings als entscheidenden und einzigen Unterschied ohne Induktion der intraartikulären Druckerhöhung. Alle Messungen und anderen Schritte im Versuchsverlauf wurden identisch zu den Versuchsgruppen mit erhöhter intraartikulärer Druckerhöhung durchgeführt. Bei der statistischen Auswertung galten somit nicht nur die präoperativen Hüften während ihrer Basisdurchblutung und jeweils die nicht operierten kontralateralen Hüften als Kontrollen, sondern auch die beschriebenen scheinoperierten Tiere der Kontrollgruppen. Abbildung 3 verdeutlicht die Anlage der Hüftgelenktamponade.

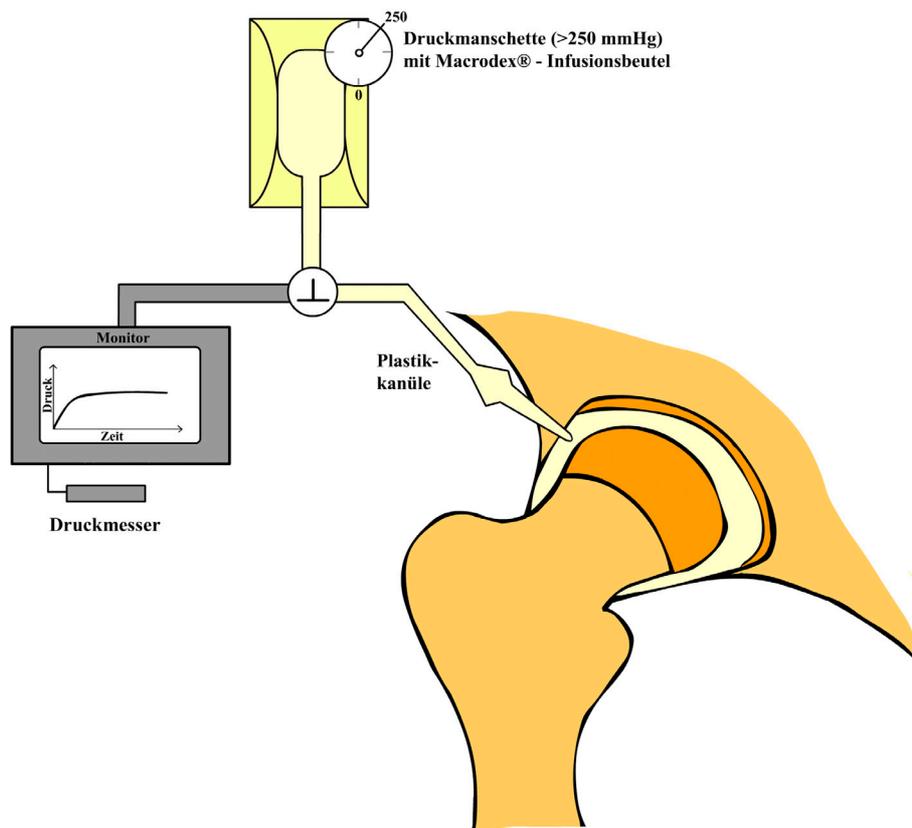


Abbildung 3:

Schematische Darstellung der Hüftgelenktamponade. Über einen operativen Zugang wird eine Kanüle pressfit in das Hüftgelenk eingebracht, darüber wird die Hüftgelenkkapsel mittels einer Infusionslösung auf 250 mmHg aufgepumpt und der intraossäre Druck über den Monitor permanent überwacht.

4.6 Material

4.6.1 Studiendesign

Es wurden Schweine der Dänischen Landrasse im Alter zwischen 4 und 6 Monaten verwendet. Das Durchschnittsgewicht lag bei 50 kg (42 kg bis 54 kg). Die Tiere wurden randomisiert vier verschiedenen Gruppen zugeordnet, wie es in Tabelle 2 zur Darstellung kommt.

Die Tiere der Versuchsgruppe II und Kontrollgruppe IV bekamen jeweils eine präoperative Kortikosteroid-Medikation (CS-Medikation), Versuchsgruppe I und Kontrollgruppe III erhielten keine CS-Behandlung. Nach Ausschluss von acht Tieren, bei denen die Versuchsbedingungen nicht konstant gehalten werden konnten, kamen 30 Tiere beiderlei Geschlechts (16 weiblich, 14 männlich) zur gültigen Auswertung. Die Versuchstiere waren den vier Gruppen wie folgt zugeordnet: Gruppe I und II mit jeweils elf Tieren galten als Versuchsgruppen, Gruppe III und IV mit jeweils vier Tieren dienten als Kontrollgruppen.

Versuchsgruppe	(I):	keine präoperative Medikation + Ischämie	n=11
Versuchsgruppe	(II):	präoperative Kortison-Medikation + Ischämie	n=11
Kontrollgruppe	(III):	keine präoperative Medikation + Schein-OP	n=4
Kontrollgruppe	(IV):	präoperative Kortison-Medikation + Schein-OP	n=4

Tabelle 2:
Studiendesign. Dreißig Tiere waren randomisiert den vier dargestellten Gruppen zugeteilt worden.

Es ergab sich, dass von den 30 zur Auswertung gelangten Tiere die Hälfte (n=15) eine präoperative Kortikosteroidmedikation erhalten, die andere Hälfte präoperativ nicht vorbehandelt worden war. Von jeder dieser beiden Gruppen waren je elf Tiere operiert und jeweils vier Tiere scheinoperiert worden. Alle anderen Vorgehensweisen während des Versuchsablaufs waren in allen vier Gruppen identisch. Eine schematische Übersicht der Verteilung der Versuchstiere gibt Abbildung 4.

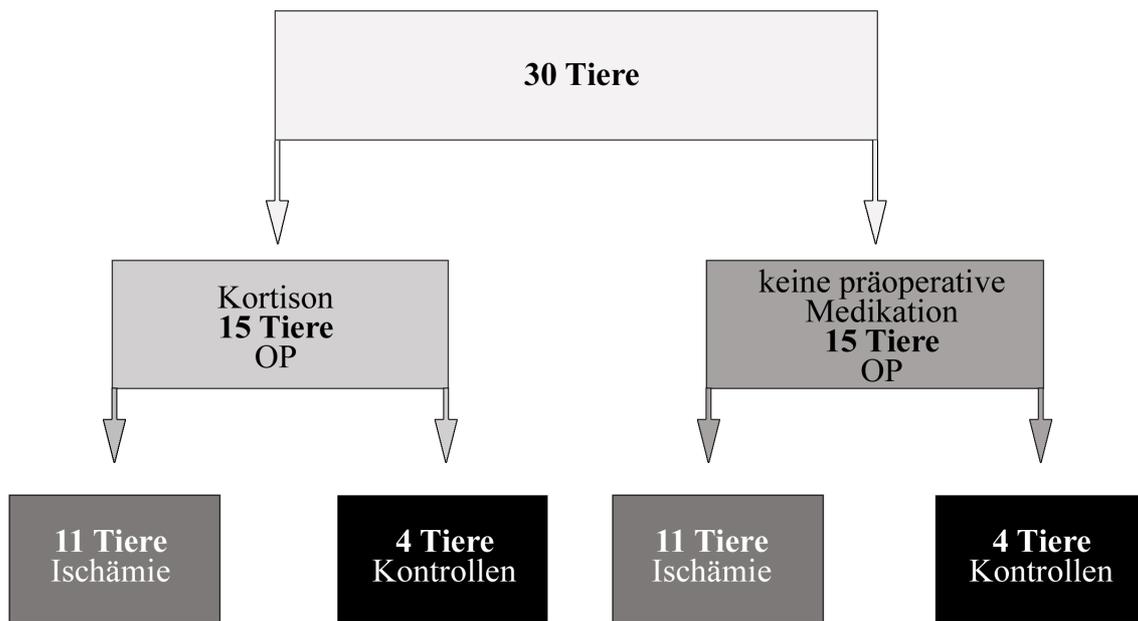


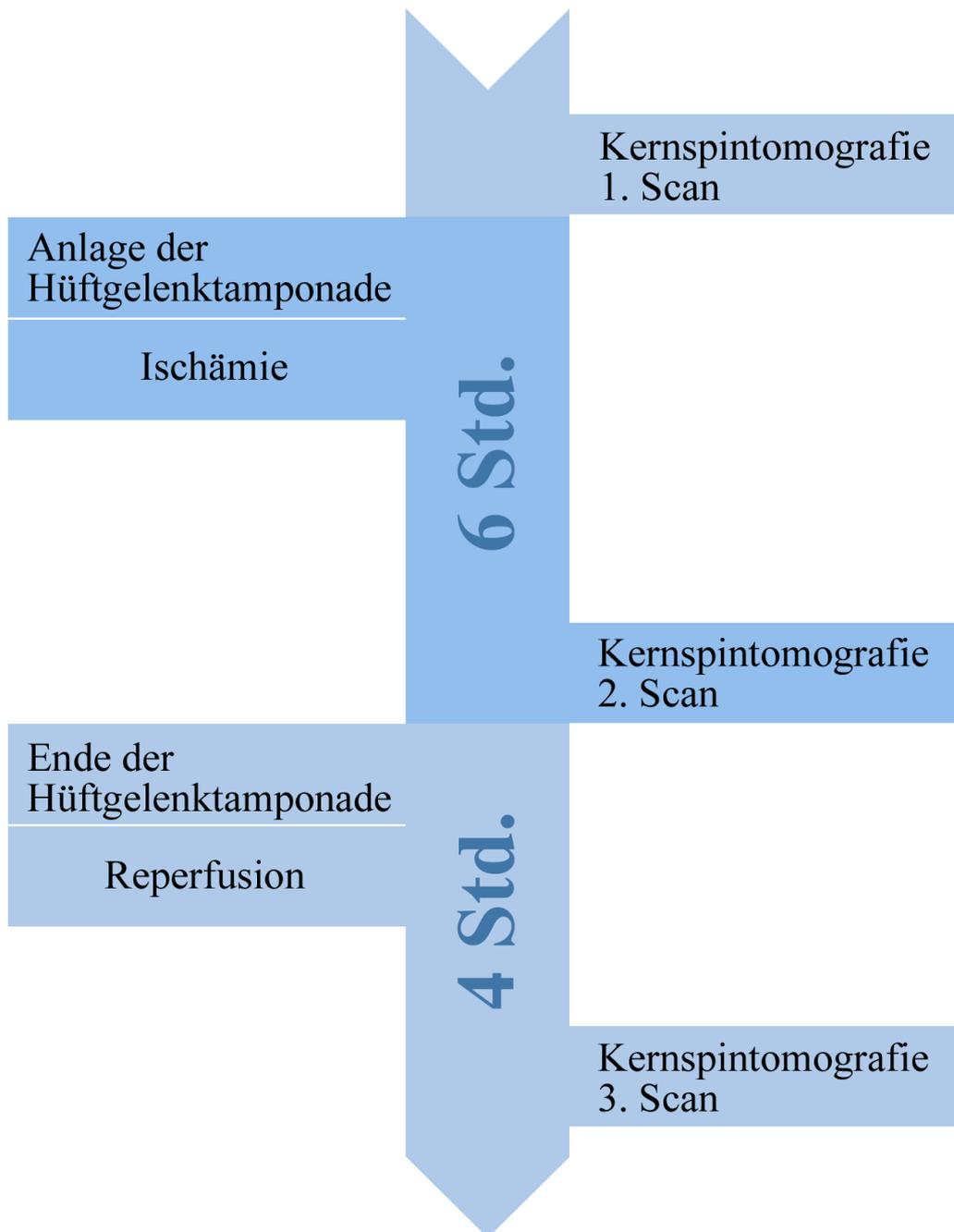
Abbildung 4:

Schematische Darstellung des Studiendesigns. Dreißig Tiere (oben) wurden entweder mit Kortikosteroiden präoperativ vorbehandelt (mitte, links) oder erhielten keinerlei vorausgehende Medikation (mitte, rechts). Alle Tiere wurden operiert. Allerdings erhielten nur jeweils elf Tiere eine suffiziente Hüftgelenktamponade zur Induktion einer epiphysären Ischämie, jeweils vier Tiere wurden scheinoperiert und galten als Kontrollen (unten).

Am Versuchstag wurden die Schweine jeweils in Vollnarkose einer dynamischen Kernspintomografie mit Kontrastmittel unterzogen (Scan 1). Anschließend wurde operativ die Hüftgelenktamponade an einem Hüftgelenk des Hinterlaufs angelegt und nach einer sechsständigen Ischämiezeit erneut eine MRT mit Kontrastmittel durchgeführt (Scan 2). Dann wurde die Hüftgelenktamponade entfernt und nach anschließender vierständiger Reperfusionzeit erfolgte die dritte und letzte MRT mit Kontrastmittel (Scan 3). Die Wahl der operierten Hüftseite (rechts oder links) erfolgte randomisiert, die kontralaterale Hüfte diente jeweils als Kontrolle. Der Anteil an männlichen oder weiblichen Schweinen und die Zuordnung der Tiere zu den einzelnen Gruppen erfolgte ebenfalls randomisiert.

Scan 1 diente als Kontrolle gegenüber dem ischämischen und reperfundierten Femurkopf und zur Erfassung der Ausgangssituation, d. h. um eine evtl. vorhandene Hüftdysplasie oder andere Normvariationen der Hüfte präoperativ ausschließen zu können. Den Versuchsablauf verdeutlicht Abbildung 5.

Anfang des Versuchs



Ende des Versuchs

Abbildung 5:

Grafische Darstellung des Versuchsaufbaus. Die kernspintomografische Untersuchung der Hüftgelenke erfolgte jeweils vor Anlage der Hüftgelenktamponade (1. Scan), am Ende der sechsständigen Ischämiephase (2. Scan) und am Ende der vierständigen Reperfusionphase (3. Scan).

4.6.2 Tierhaltung

Auf der dem Institut für Experimentelle Klinische Forschung der Universität Aarhus direkt angeschlossenen Versuchstierfarm („Paaskehoejgaard“) wurden die Tiere eigens für Tierversuche aufgezogen und gehalten. Die Fütterung erfolgte zweimal täglich mit Vollfutter für Schweine. Eine Übersicht der Tierhaltungsbedingungen ist aus Tabelle 3 ersichtlich.

Stalltemperatur	20-21 °C
Luftwechsel	16mal pro Stunde
Licht	Neonlicht 7.00h – 15.00h und Tageslicht
Boxengröße	3,5 x 1,2 m pro Schwein
Boden	Beton mit Stroheinlage
Futter	0,7 kg zweimal täglich pro Schwein
Wasser	zur freien Verfügung

Tabelle 3:
Tierhaltungsbedingungen der Versuchstiere auf der Versuchstierfarm.

4.7 Methodik

4.7.1 Steroidbehandlung

Die präoperative, hochdosierte kurzzeitige Methylprednisolongabe (Solu-Medrol[®], Upjohn Pharma, Zürich, Schweiz) mit einer Gesamtdosis von 8500 mg pro Versuchstier wurde einmal täglich über insgesamt 14 Tage verabreicht. Die Tagesdosierung wurde intramuskulär in Form von 1000 mg/d in den ersten drei Tagen appliziert, gefolgt von 500 mg/d in den restlichen 11 Tagen. Diese Behandlung erfolgte bei Versuchsgruppe II und Kontrollgruppe IV, während Versuchsgruppe I und Kontrollgruppe III keine Steroidmedikation erhielten.

4.7.2 Operationsvorbereitung und Anästhesie

Vor dem Transport von der Tierversuchsfarm zum Institut für Experimentelle Klinische Forschung, wo die praktische Durchführung der Versuche stattfand, wurde den Schweinen eine intravenöse Prämedikation aus 5 ml Midazolam (Dormicum[®], Hoffman-La Roche AG, Basel, Schweiz) appliziert. Im Institut selbst wurde dann zunächst eine Venenverweilkanüle (Venflon, Viggo-Spectramed, Schweden) in eine Ohrvene gelegt und hierüber 13 ml Etomidate (Hypnomidate[®], Janssen-Cilag AG, Belgien) injiziert, um das Tier anschließend endotracheal zu intubieren. Über die in der Ohrvene

liegende Venenverweilkanüle wurde die intravenöse Anästhesie mittels einer Spritzpumpe (Terufusion® STC-521, Terumo Europe n.v.) mit einer Geschwindigkeit von konstant 20 ml/h infundiert. Im weiteren Verlauf des Experiments erfolgte die Präparation der Vena jugularis interna und die Einführung eines Hämostase-Einführers (Fast-Cath™, DAIG Corporation, Minnetonka, USA) der Größe 7 F (entsprechend 12 cm), der mit einer Ligatur fixiert wurde und über den anschließend die Infusion der Anästhesie erfolgte. Die Zusammensetzung der intravenösen Anästhesie ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Menge	Konzentration
Ketamin	Ketaminol®Vet	Veterinaria AG, Schweiz	30 ml	50 mg/ml
Midazolam	Dormicum®	Hoffman-La Roche AG, Basel, Schweiz	6 ml	5 mg/ml
Pancuron	Pavulon®	Organon Teknika, Turnhout, Belgien	6 ml	2 mg/ml
Pethidin	Petidin Amino®	Amino AG, Schweiz	4 ml	5 mg/ml
NaCl			ad 50 ml	

Tabelle 4:
Zusammensetzung der verwendeten intravenösen Anästhesie.

Die Beatmung erfolgte nach endotrachealer Intubation mit dem Beatmungsgerät Servo Ventilator 900 (Siemens-Elena, Schweden) bei 4 l O₂ und 4 l Raumluft mit 12 Atemzügen pro Minute bei einem Atemminutenvolumen zwischen 5 und 6 l und einer O₂-Konzentration von ca. 50%. Die Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion erfolgte kontinuierlich mittels EKG, mittlerem arteriellen Druck (MAP) über Druckmesser (Uniflow™, Baxter AG, Dietlikon, Schweiz) und die Überwachung der Herzfrequenz mittels Monitor (CardioMed CM-4008, CardioMed Supplies Inc., Norwegen). Zusätzlich wurde die zentrale Körpertemperatur mittels eines Quecksilberthermometers rektal in Abständen von 20 min gemessen. Alle 30 min wurde über den in der A. carotis liegenden Hämostase-Einführer Blut zur arteriellen Blutgasanalyse mittels des Analysegerätes ABL 510 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) entnommen. Die vor dem chirurgischen Eingriff durchgeführte Blasenkatheterisierung erfolgte bei weiblichen Versuchstieren transurethral, bei männlichen suprapubisch über einen Pfannenstielschnitt mit konsekutiver Fixation mittels Tabaksbeutelnaht. Eine prophylaktische Antibiotikaadministration von 1 g Ampicillin (Anhyphen®) pro Versuchstier erfolgte intravenös morgens direkt vor dem operativen Eingriff und ein zweites Mal während des Experiments nach einem Zeitintervall von 8 Stunden.

Eine kontinuierliche intravenöse NaCl 0,9%-Gabe und später eine zusätzliche Glucose 5%-Infusion kompensierte den intraoperativen Blutverlust und substituierte den Flüssigkeits- und Kalorienbedarf des Tieres während des Experiments. Der arterielle Katheter wurde mittels eines Injektomats permanent mit Heparin SAD® 5000 I.E./l durchspült, dies geschah mit einer Rate von 30 ml/h. Insgesamt dauerte ein Versuch mindestens 12 Stunden von Intubation bis Versuchsende. Das Versuchstier war während des gesamten Experiments einschließlich des Versuchsendes (Tötung mittels intravenöser Injektion einer Kaliumchloridlösung) ununterbrochen in Narkose.

4.7.3 Anlage und Monitoring der Hüftgelenktamponade

In Seitenlage des Tieres erfolgte ein ca. 10 cm langer paramedianer Hautschnitt über dem Os sacrum. Über einen parasakralen Zugang wurde das dorsolaterale Azetabulum unter Präparation von Teilen des M. gluteus maximus und scharfer Ablösung des M. gluteus minimus freigelegt. Unter Protektion des dorsomedial des Azetabulums verlaufenden N. ischiadicus wurde mit einer Handbohrmaschine mit einem Bohraufsatz von 4,8 mm Durchmesser ein Zentimeter unterhalb des Labrum acetabulare ein Bohrkanal bis in die Gelenkhöhle gebohrt, so dass das Ligamentum teres nicht verletzt werden konnte. Zur Protektion des Femurkopfes während dieses Operationsschrittes wurde die Extremität kurzzeitig manuell axial extendiert. Anschließend erfolgte die Infundierung von 0,9%iger NaCl-Lösung über eine 20 ml Spritze durch den Bohrkanal. Unter wechselndem Zug an der Extremität konnte die Bewegung der Wassersäule in der Spritze und damit die sichere Lage des Bohrkanals im Azetabulum bis zur Gelenkhöhle kontrolliert werden.

Eine konische Plastikkanüle von 120 mm Gesamtlänge und einem Halsdurchmesser von 5,4 mm (Saarspids, Danpleje A/S, Dänemark) wurde dann unter vorsichtigen Hammerschlägen in den Bohrkanal eingebracht. Um einen dichten Abschluss zu sichern, wurden nun an der Eintrittsstelle der Kanüle in den Knochen nach sorgfältiger Trocknung mittels Druckluft einige ml Enbucrilat (Histoacryl®)-Klebstoff zur wasserdichten Fixation der Kanüle aufgebracht und nach dessen Aushärten nochmals die korrekte Lage der Kanüle im Bohrkanal anhand der mit 0,9%iger NaCl-Lösung gefüllten 20 ml Spritze, wie oben beschrieben, verifiziert.

Mit der Plastikkanüle verbunden wurde eine mit 6%iger Macrodex®-Infusionslösung (Braun Medical AG, St. Gallen, Schweiz, 500 ml) gefüllte Aortenperfusionskanüle (Thitm, Argyle, Division of Sherwood Medical, USA). Über einen dazwischengeschalteten Dreiwegehahn konnte gleichzeitig über einen Druckmesser (Uniflow™, Baxter AG, Dietlikon, Schweiz) mittels des Monitors kontinuierlich der intraartikuläre Hüftgelenkdruck überwacht werden. Über eine Druckmanschette um den Macrodex®-Infusionsbeutel mit angeschlossenem Manometer wurde anschließend manuell langsam und gleichmäßig über einen Zeitraum von ca. 5 min der intraartikuläre Druck auf 250 mmHg erhöht. Wichtig war hierbei die Kontrolle von evtl. auftretenden Undichtigkeiten zwischen Plastikkanüle und Azetabulum.

Der so aufgebaute intraartikuläre Druck wurde unter ständiger Monitorkontrolle über einen Zeitintervall von sechs Stunden aufrechterhalten, einschließlich der Zeit während der MRT-Messung (Scan 3) nach der sechsstündigen Ischämiezeit.

Nach dieser Zeit wurde der Infusionsdruck langsam abgelassen und der Infusionsschlauch entfernt, während der Dreiwegehahn auf Hüfthöhe verschlossen wurde. Während der gesamten Operationszeit wurde der Operationssitus mit feuchten Bauchtüchern abgedeckt.

Zusammenfassung des Präparationsablaufes

1. Zugang zur Ohrvene mittels Venenverweilkanüle zur Narkoseeinleitung, später zur Flüssigkeitssubstitution mit NaCl 0,9%, während die Anästhesie zur Jugularvene transferiert wird
2. Präparation und Katheterisierung der V. jugularis interna mit einem Polyethylen-Katheter der Größe 6 F für die Anästhesie-Infusion
3. Präparation und Katheterisierung der A. carotis communis sinistra mit Polyethylen-Katheter der Größe 7 F für die Blutgasanalyse und zur permanenten Kontrolle des mittleren arteriellen Blutdrucks
4. Blasen katheterisierung
5. Anlage der Hüftgelenktamponade und Induktion der Ischämie für sechs Stunden
6. Ablassen des Hüftgelenkdruckes zum physiologischen Ausgangswert durch Dekonnektion vom Drucksystem für weitere vier Stunden

4.7.4 Kernspintomografische Messung der Perfusionsänderungen des Knochens

Die Pulssequenz

In der vorliegenden Arbeit wurde unter Einsatz einer Gradienten-Echo Sequenz alle 39 Sekunden ein Bild akquisiert. Die genannte zeitliche Lösung wurde nach Abwägung der spezifischen Problemstellung und des erreichbaren Signal-Rausch-Verhältnisses (signal-noise-ratio, S/N) des Gewebes gewählt. Diese Überlegung erforderte die Akquisition von acht Signal-Durchschnitten für jedes Bild, weitere Verbesserungen durch einen Faktor $\sqrt{2}$ hätten 16 Akquisitionen erfordert und wären zeitlich nicht mehr akzeptabel gewesen, weil die Messzeiten zu lang geworden wären. Die gewählten Parameter waren somit eine TE/TR von 17,9/36,6 ms, ein Exzitationspuls (=Flipwinkel) von 40° und ein Beobachtungsfeld/Bildfeld von 200 mm. Die Matrixgröße betrug 128 x 128 Pixel bei einer Schichtdicke von 5 mm und koronarer Schnitfführung. Eine Oberflächenspule wurde eingesetzt, um in der untersuchten Region („region of interest“, ROI) das S/N zu verbessern. Zur besseren Sensitivität bezüglich des Kontrastmittels wurden die Bilder T₁-gewichtet.

Praktische Durchführung

Die Untersuchungen erfolgten an einem 1,5 Tesla Gyroscan S15/HP System. Nach Anfertigung axialer und koronarer „Scout-Images“ zur Lokalisation der gewünschten Schnittebene wurden alle Aufnahmen in koronarer Ebene angefertigt. Die T₁-gewichteten 64 FFE-Sequenzen wurden nach den oben genannten Parametern durchgeführt. Das Schwein wurde standardisiert in Rückenlage mit 30° Abduktion und 60° Flexion der Hinterläufe mittels Klebeband fixiert und die koronare Schnittebene so platziert, dass beide Epiphysen, Azetabula und angrenzende Metaphysen dargestellt wurden. Diese Objektkoordinaten wurden vermerkt, um während aller drei Scans eine vergleichbare Messung durchführen zu können. Nach vier FFE-Sequenzen (160 s) erfolgte die intravenöse Applikation von Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering AG, Berlin) als Bolusinjektion über 2-3 s über die Vena jugularis interna. Unmittelbar danach wurde eine isotonische Kochsalzlösung injiziert, um einen kompakten Bolus zu schaffen. Die weiteren 60 FFE-Sequenzen erfolgten ohne zusätzliche Intervention. Der Bolus bestand aus 6 ml Magnevist[®] während Scan 1, 10 ml während Scan 2 und 14 ml während Scan 3, um größere Unterschiede der in Relation zueinander gesetzten Signalintensitäten pro Untersuchungsgang zu erhalten, bei einer Halbwertszeit des Gd-DTPA von 100 min. Alle Transmitter und Receiver-Einstellungen wurden konstant gehalten. Ein typisches natives kernspintomografisches Bild der Hüftregionen zeigt Abbildung 6.

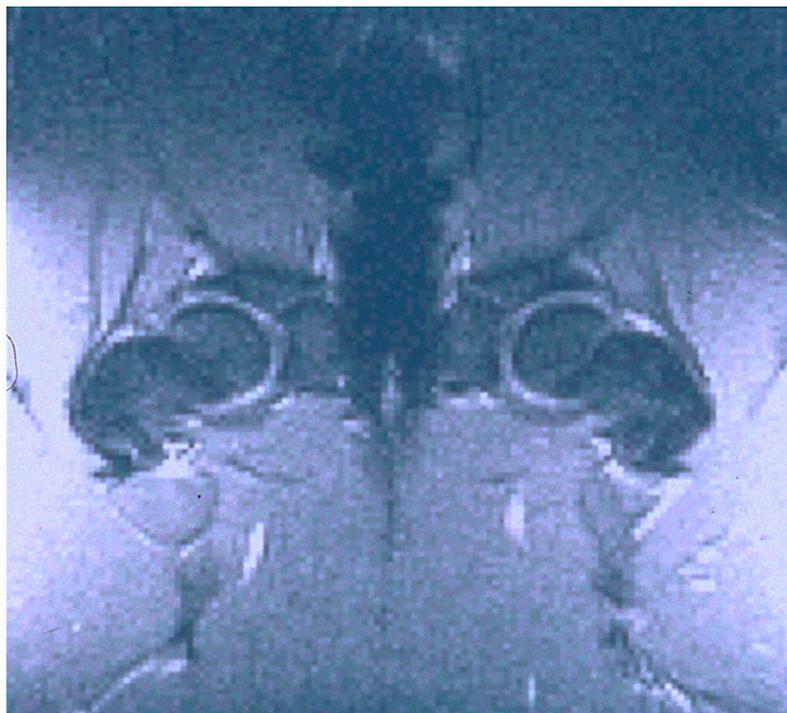


Abbildung 6:
Konventionelle Magnetresonanztomografie nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium-DTPA) beider Femurköpfe, koronarer Schnitt. Beide Femurköpfe reichern gleichmäßig Kontrastmittel an.

Nach der Bildakquisition wurden die definierten Regionen (Epiphyse, Metaphyse und Azetabulum) interaktiv gekennzeichnet. Die Signalintensitäten dieser Regionen wurden für alle 64 Bilder pro Scan ermittelt und die daraus resultierenden Signalintensitäts-Zeit-Intervalle auf dem Scanner selbst oder offline auf einer SUN[®]-Workstation grafisch dargestellt. Die Signalintensitäten aller ROIs wurden mittels durchschnittlicher Pixelintensität und unter Verwendung der angeschlossenen Computer-Workstation gemessen. Ein Beispiel für die interaktive Markierung einer Epiphyse zeigt Abbildung 7.

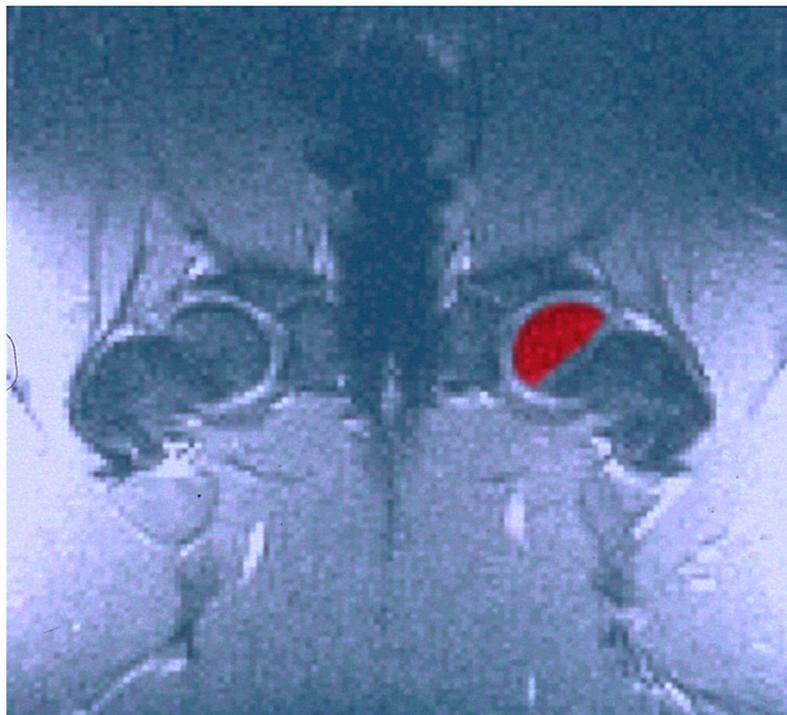


Abbildung 7:
Magnetresonanztomografie nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium[®]) beider Femurköpfe, koronarer Schnitt. Hier ist die Epiphyse interaktiv markiert worden. Weitere Regionen (regions of interest) waren die Metaphyse und das Azetabulum.

Es wurden die Signalintensitäten der definierten Regionen (Epiphyse, Metaphyse, Azetabulum beider Hüftgelenke) vor und nach Kontrastmittelgabe jeder Seite gemessen, so dass pro Tier und Hüftseite jeweils drei Signalintensitäts-Zeit-Intervalle erhalten wurden. Die Gadolinium-DTPA-Aufnahme bis zum Erreichen des Maximums (Peak) und der nachfolgende Abfall wurden während der gesamten 64 FFE-Sequenzen dokumentiert. Es ergaben sich charakteristische Signalintensitäts-Zeit-Intervalle (SI/t-Intervalle). Eine typisches SI/t-Intervall der Epiphyse zeigt Abbildung 8, es handelt sich um das ermittelte SI/t-Intervall der in Abbildung 7 rot markierten präoperativen Epiphyse.



Abbildung 8:

Signalintensitäts-Zeit-Intervall. Ein charakteristischer Kurvenverlauf: Nach Kontrastmittelgabe steigt die Signalintensität der beobachteten Region (hier der präoperativen Epiphyse) steil an und bietet für einen kurzen Zeitraum ein plateauähnliches Bild, weil neben dem weiter anflutenden Kontrastmittel bereits ein beginnender Kontrastmittelabfluss stattfindet. Anschließend fällt die Kurve über einen definierten Zeitraum langsam wieder ab und repräsentiert das Auswaschen des Kontrastmittels aus dem beobachteten Gewebe.

4.7.5 Messung und Auswertung der Daten

Die Messung der Signalintensitäten der definierten Regionen erfolgte in arbiträren Einheiten, die auf einer linearen, empirisch festgelegten Skala aufgetragen wurden, wie bereits in Abbildung 8 dargestellt wurde. Epiphysäre, metaphysäre und azetabuläre Regionen wurden getrennt voneinander gemessen. Die Signalintensitätswerte der vier erfolgten FFE-Sequenzen vor Kontrastmittelgabe bildeten den Ausgangswert für den darauf folgenden Anstieg und Abfall der Signalintensitäten nach Kontrastmittelgabe.

Die erhaltenen Kurvenverläufe (Signalintensitäts-Zeit-Intervalle) aller untersuchten Regionen wurden so verschlüsselt, dass eine Zuordnung zum Versuchstier oder der Versuchsphase nicht mehr möglich war. Anschließend wurde jede einzelne Kurve durch zwei unabhängige Untersucher visuell ausgewertet und als gestört (0) oder normal (1) klassiert. Anschließend wurden alle Signalintensitäts-Zeit-Intervalle anhand einer Regressionsanalyse mathematisch bewertet. Beide Beurteilungsmethoden (subjektiv-visuell und objektiv-mathematisch) wurden miteinander korreliert und daraus ein positiver Vorhersagewert errechnet. Dies geschah unabhängig voneinander für die Epiphyse, die Metaphyse und das Azetabulum.

Bei der statistischen Auswertung der kernspintomografischen Ergebnisse wurde der Binomial-Test angewandt. Die erhaltenen Werte der Signalintensitäten vor, während und nach der Ischämiephase wurden auf statistisch signifikante Unterschiede hin untersucht ($p < 0,05$).

Zur Beurteilung des Einflusses der präoperativen Kortikosteroidmedikation auf die Durchblutung des Knochens wurden die relativen Signalintensitätsanstiege der prämedizierten Tiere mit denen der unbehandelten Tiere verglichen. Dies erfolgte unabhängig für die Epiphyse, Metaphyse und das Azetabulum. Die Unterschiede der Mittelwerte wurden nicht-parametrisch getestet. Ein $p < 0,05$ galt als statistisch signifikant. Hier wurde der Mann-Whitney-Test angewendet.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Rechnerprogramms SPSS (Statistical Package for the social Sciences) Version 6.1. sowie Jandel-Table Curve 2D Version 4.04.

5 ERGEBNISSE

In der vorliegenden Arbeit wurden am Schwein Perfusionsveränderungen des Femurkopfes vor, während und nach einer akut induzierten sechsständigen Ischämie mittels der dynamischen Kernspintomografie erfasst. Zur gültigen Auswertung kamen insgesamt 30 Versuchstiere, die den vier Gruppen wie folgt zugeordnet waren: Gruppe I und II mit jeweils elf Tieren galten als Versuchsgruppen, diese hatten eine Hüftgelenktamponade zur Induktion einer arteriellen Ischämie auf einer Seite erhalten. Gruppe III und IV mit jeweils vier Tieren dienten als Kontrollgruppen, hier war auf einer Hüftseite eine Scheinoperation ohne Unterbrechung der Blutversorgung durchgeführt worden.

Die eine Hälfte der Tiere war präoperativ mit Prednisolon vorbehandelt worden (Versuchsgruppe II und Kontrollgruppe VI) und umfasste insgesamt 15 Tiere. Die nicht vorbehandelten Tiergruppen (Versuchsgruppe I und Kontrollgruppe III) beinhalteten ebenfalls insgesamt 15 Tiere.

Die von allen Tieren angefertigten Messungen wurden immer für beide Hüftgelenke ermittelt, wobei die jeweils nicht operierte Hüfte zusätzlich als Kontrolle galt. Von allen Hüftgelenken wurden Signalintensitäts-Zeit-Intervalle (SI/t-Intervalle) der drei untersuchten Regionen Epiphyse, Metaphyse und Azetabulum ermittelt. Daraus ergaben sich sechs SI/t-Intervalle pro untersuchter Region, nämlich jeweils beider Hüften präoperativ, während der Ischämie und während der Reperfusion. Pro Tier kamen somit 18 Intervalle zur Auswertung (drei Regionen à sechs Intervalle). Insgesamt wurde eine Menge von 540 Signalintensitäts-Zeit-Intervallen ermittelt, von denen nach Ausschluss derer, die aufgrund technischer Fehler des Scanners nicht gewertet wurden, letztlich 513 SI/t-Intervalle zur gültigen Auswertung gelangten.

5.1 Kernspintomografische Bildgebung

Es wurden für jedes der dreißig Versuchstiere jeweils drei Kernspintomografien durchgeführt: vor und nach Kontrastmittelgabe in der Versuchsphase Basisdurchblutung, der Versuchsphase Ischämie und der Versuchsphase Reperfusion. Bei jedem Tier zeigten sich bilaterale Kontrastmittelanreicherungen im proximalen Femur und der Muskulatur nach Kontrastmittelgabe in der Versuchsphase der Basisdurchblutung. In der Ischämiephase blieb in der Epiphyse auf der operierten Seite in allen Versuchen eine Kontrastmittel-Anreicherung aus. Auf der jeweils nicht-operierten, kontralateralen Seite entsprach das Enhancement demjenigen der Basisdurchblutungsphase. Auch in der Reperfusionsphase entsprach die Kontrastmittel-Anreicherung wieder beidseits derjenigen der Basisdurchblutung. Optisch konnten also nur Unterschiede in den Epiphysen während der ischämischen Phase im Vergleich mit allen anderen Versuchsphasen und untersuchten Regionen ausgemacht werden. Die Metaphysen und Azetabula aller Tiere und aller Versuchsphasen zeigten eine normale Kontrastmittel-Anreicherung nach der Gadolinium-DTPA-Injektion. Ein repräsentatives

Beispiel zeigt Abbildung 9, die aus dieser Messung erhaltenen Signalintensitäts-Zeit-Intervalle sind in Abbildung 10 dargestellt.

Zusammenfassend zeigte sich optisch ausschließlich in den operierten Epiphysen während der Ischämiephase eine fehlende Kontrastmittelanreicherung. Dies werteten wir als Beweis für eine sichere Hüftgelenktamponade mit arterieller Ischämie der Epiphyse, weil das Kontrastmittel aufgrund der tamponierten Gefäße die Epiphyse nicht erreichen konnte.



präoperative Phase



ischämische Phase

Kontrolle

Ischämie



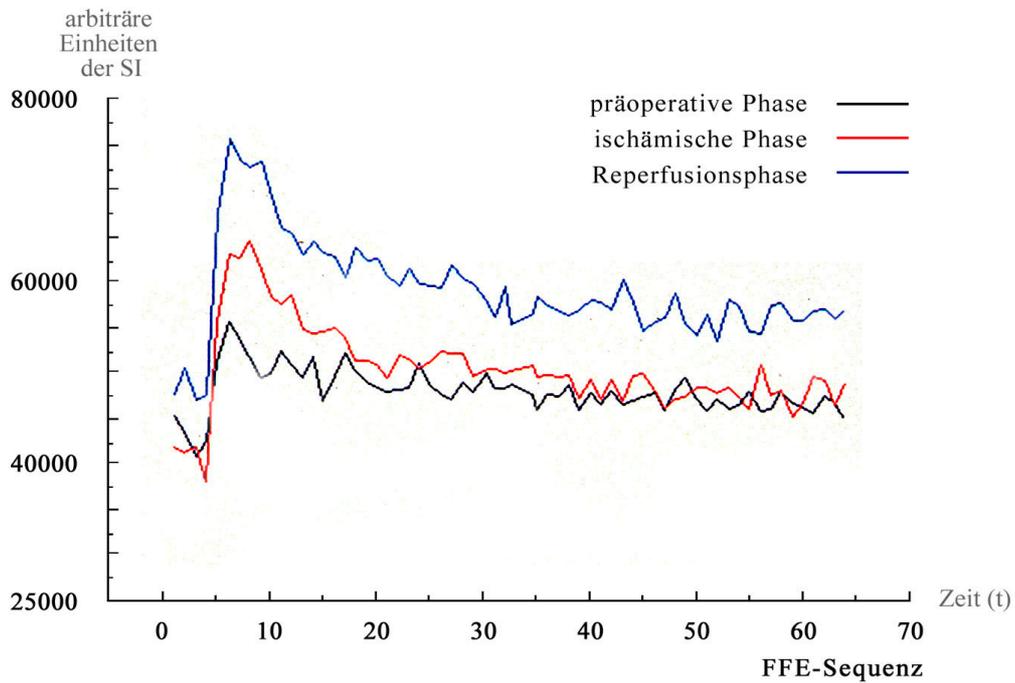
Reperfusionsphase

Abbildung 9:

Darstellung der nativen Kernspintomografien beider Hüftgelenke eines Versuchstiers. In der präoperativen Phase und damit der Basisdurchblutung (oben) reichern beide Hüftgelenke gleichmäßig Kontrastmittel an. In der ischämischen Phase (mitte) zeigt die linke, operierte Epiphyse (auf der Abbildung rechts) eine fehlende Kontrastmittelanreicherung, sie erscheint dunkel. Die Metaphyse stellt sich unauffällig dar. Die nicht-operierte, kontralaterale Seite reichert ebenfalls unauffällig Kontrastmittel an. In der Reperfusionsphase zeigen wieder

beide Epiphysen eine normale Kontrastmittelanreicherung, es sind keine Unterschiede zur präoperativen Phase sichtbar.

1. KONTROLLSEITE



1. ISCHÄMISCHE SEITE

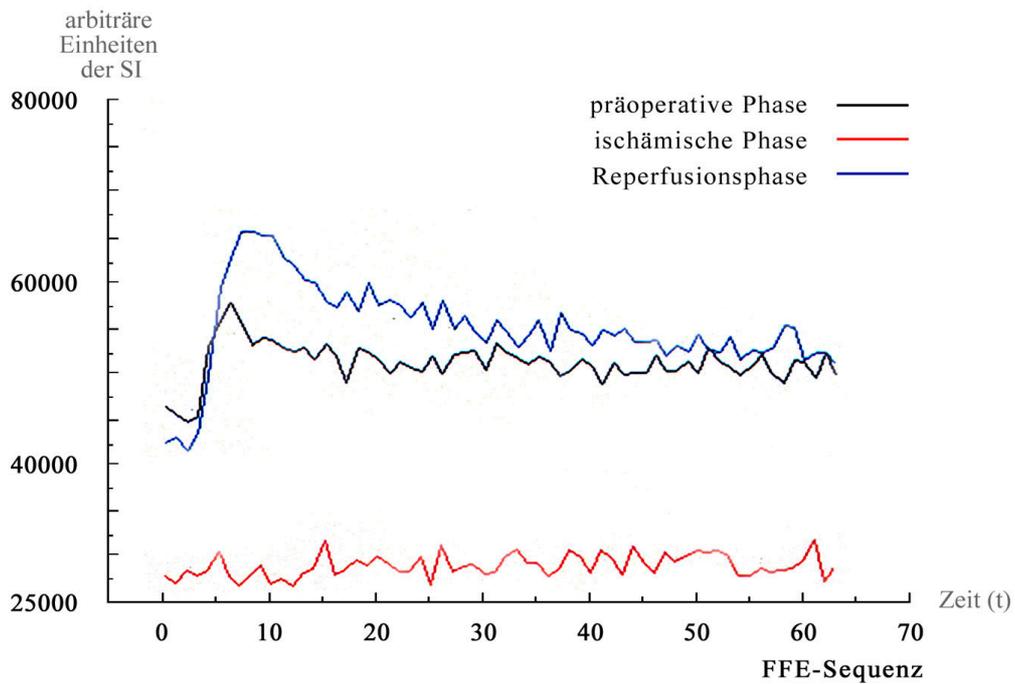


Abbildung 10:
Darstellung aller erhaltenen Signalintensitäts-Zeit-Intervalle der Epiphysen eines Versuchstiers. In der oberen Grafik (Kontrollseite) sind die Signalintensitäten der Epiphyse der Kontrollseite dargestellt. In allen drei Versuchsphasen (schwarz, rot und blau) erfolgt nach der Kontrastmittelgabe bei der 4. FFE ein steiler Signalintensitätsanstieg mit konsekutivem, langsamerem Abfall.

In der unteren Grafik ist die Operationsseite (Ischämische Seite) dargestellt. Es fällt auf, dass während der Ischämiephase kein Signalintensitätsanstieg stattfindet, die rote Kurve bleibt flach trotz Kontrastmittelgabe. Präoperativ (schwarz) und postoperativ (blau) sind die Kurvenverläufe unauffällig und unterscheiden sich nicht von denen der Kontrollseite.

5.2 Datenanalyse und statistische Auswertung der Signalintensitäten

Die Datenanalyse wurde in fünf Arbeitsschritten durchgeführt:

I. Visuelle Klassierung

Nach Verschlüsselung aller Signalintensitäts-Zeit-Intervalle in der Art, dass eine Zuordnung zum Versuchstier oder der Versuchsphase nicht mehr möglich war, wurden die Intervalle visuell auf eine Störung des Kurvenverlaufs hin untersucht. Die Auswertung erfolgte jeweils durch zwei unabhängige Untersucher. Die Klassierung erfolgte für jede Kurve in normal (1) oder gestört (0). Dabei war ein normaler Kurvenverlauf definiert als der schnelle Anstieg der Signalintensität nach Kontrastmittelgabe bis zu einem eindeutigen Maximum (Peak) und der anschließende, langsamere Signalintensitätsabfall bis annähernd zurück auf das Ausgangsniveau. Dieser Kurvenverlauf entspricht einem physiologischen Anfluten und konsekutiven Abbau eines Medikaments im menschlichen oder tierischen Stoffwechsels⁶⁸.

Als gestörter Kurvenverlauf wurde jeder Verlauf definiert, der von den oben angegebenen Kriterien abwich.

Die visuelle (intelligente) Klassierung der Signalintensitäts-Zeit-Intervalle galt hierbei als Referenz- oder Außenkriterium. Die Rohdaten wurden durch die Gesamtmenge der Signalintensitäts-Zeit-Intervalle dargestellt.

II. Entwicklung eines mathematischen Modells

Ziel dieses Schrittes war es, eine mathematische Auswertung der erhaltenen Signalintensitäts-Zeit-Intervalle zu entwickeln, um eine objektive Klassierung der Kurvenverläufe zu ermöglichen. Später wurden die Ergebnisse dieser objektiven, mathematischen Beurteilung mit den Ergebnissen der subjektiven, visuellen Klassierung korreliert.

Dieser Schritt beruhte zunächst auf der Vermutung, dass die Verteilung des Kontrastmittels im Körper des Versuchstieres durch ein kinetisches Modell darstellbar ist, dem sog. 3-Kompartiment-Modell. Ziel des Modells ist es, die Konzentration y eines Pharmakons im Kompartiment B als Funktion der Zeit (t) zu bestimmen. Dabei ist ein Kompartiment pharmakologisch ein Teil des gesamten Verteilungsraums einer in einen Organismus eingebrachten Substanz (Pharmakon), in dem sich diese homogen verteilt und gleichen biokinetischen Gesetzen unterliegt. Zur annähernd quantitativen Erfassung pharmakokinetischer Prozesse in biologischen Systemen wurden verschiedene Kompartimentmodelle entwickelt, die eine gute physiologische Näherung unter Vereinfachung der tatsächlichen Gegebenheiten darstellen. In diesem Sinn entspricht der menschliche und der tierische Körper einem Multikompartimentmodell.

Übertragen auf die vorliegende Studie diene das 3-Kompartiment-Modell der Erfassung der Kontrastmittelkonzentration im Knochen des Hüftgelenkes, wobei das Kontrastmittel Gadolinium-DTPA das Pharmakon darstellte. Angewendet ergibt sich folgendes Modell:

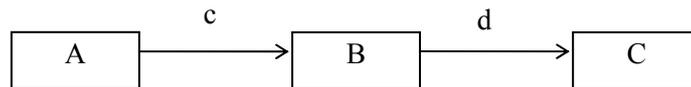


Abbildung 11:

3-Kompartiment-Modell. Kompartiment A repräsentiert den arteriellen Zufluss, B die Substruktur des Knochens und C den venösen Abfluss aus dem Femurkopf. Nach Kontrastmittelgabe entspricht c der Rate des arteriellen Zuflusses, während d als Rate des venösen Abflusses gesehen werden kann. Dabei ist c die Flussrate des Kontrastmittels von Kompartiment A nach B und d die Flussrate von B nach C.

Wie in Abbildung 11 dargestellt, kann das 3-Kompartiment-Modell auf den Knochen übertragen werden. Dabei repräsentiert das Kompartiment A den arteriellen Schenkel, B die betrachtete Substruktur des Knochens und C den venösen Schenkel des Femurkopfes. Die erhaltenen Signalintensitäts-Zeit-Intervalle entsprechen genau dem Kompartiment B, welches das Knochenmark des Femurkopfes repräsentiert. Nach Kontrastmittelgabe entspricht c der Rate des arteriellen Zuflusses in den Knochen, während d als Rate des venösen Abflusses aus dem Knochen gesehen werden kann. Dabei ist c die Flussrate des Pharmakons (Gd-DTPA) von Kompartiment A in Kompartiment B und d die Flussrate von Kompartiment B nach Kompartiment C.

Auf die Signalintensitäts-Zeit-Intervalle bezogen ist c die Strecke vom Startpunkt der Messung (1. FFE-Sequenz) bis zum Maximum der Kurve, d entspricht der Strecke vom Maximum bis zum Endpunkt (64. FFE-Sequenz). Veranschaulichend sind die genannten Parameter in Abbildung 12 dargestellt.

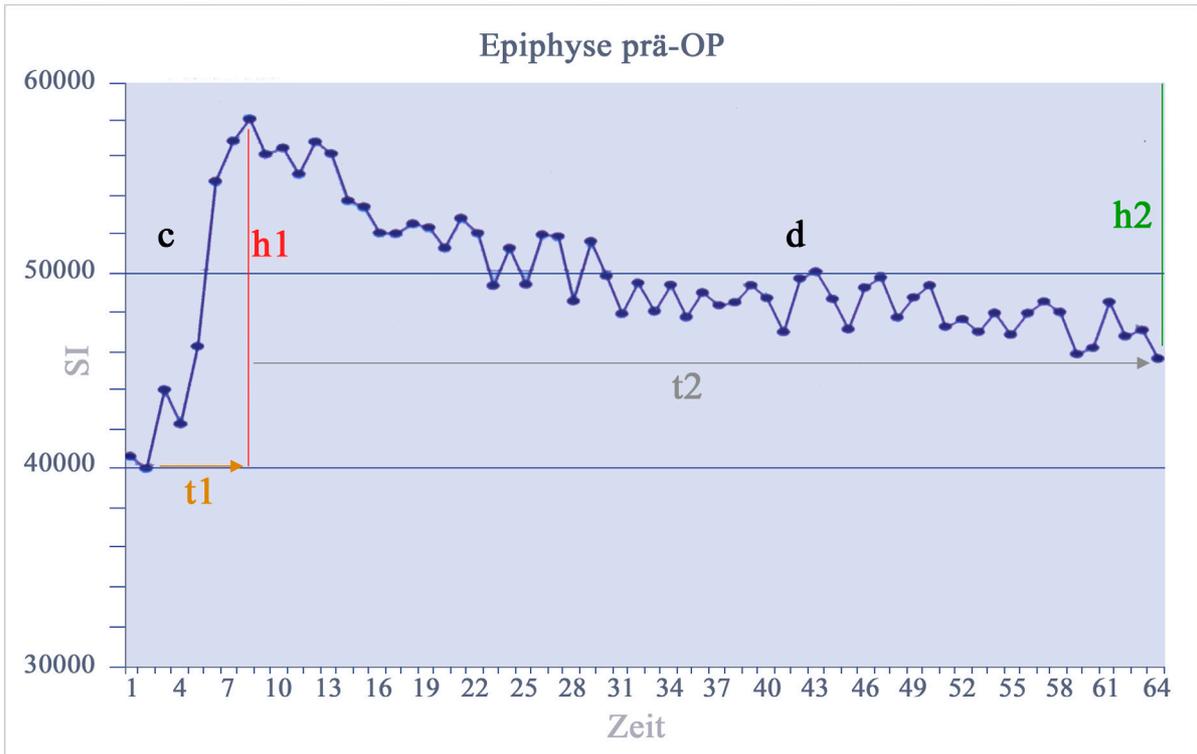


Abbildung 12:

Kurvenverlauf eines typischen Signalintensitäts-Zeit-Intervalls. Nach Kontrastmittelgabe entspricht c der Strecke von dem Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe (nach der 4. FFE-Sequenz) bis zum Peak und d der Strecke vom Peak bis zum Ende der Messung (64. FFE-Sequenz). Dabei wird c durch die Zeit bis zum Erreichen des Maximums (t_1) und die Höhe des Maximums (h_1) definiert, entsprechend setzt sich d aus den Werten t_2 (die Zeit vom Maximum bis zum Ende der Messung) und h_2 (die Strecke vom Maximum der Kurve bis zum Endpunkt) zusammen. Anhand dieser Parameter lässt sich jedes erhaltene Signalintensitäts-Zeit-Intervall mathematisch eindeutig definieren.

Die subjektive Unterscheidung der einzelnen Kurven erfolgt über Unterschiede in der Geschwindigkeit des Signalintensitätsanstiegs (schneller oder langsamer Anstieg, definiert über die Strecke t_1) und in der Höhe des maximalen Signalintensitätsanstiegs (definiert über die Strecke h_1). Eine weitere Unterscheidung fand Ausdruck in der Charakteristik des Signalintensitätsabfalls vom Maximum der Kurve bis zum Ende der Messstrecke (Geschwindigkeit und Ausmaß des Signalintensitätsabfalls, definiert über die Strecken t_2 und h_2).

Die Parameter t_2 und h_2 definieren den Wert d, der entsprechend die Eigenschaften dieser Strecke repräsentiert. Damit ist jede Kurve über die Werte c und d eindeutig definiert.

Der Quotient c durch d ergibt eine Kennzahl (K), die die beschriebenen Eigenschaften der berechneten Kurve beinhaltet. Über diese Kennzahl wurde jede Kurve eindeutig definiert und mit den anderen erhaltenen Verlaufsgrafiken verglichen.

III. Anwendung des kinetischen Modells auf jedes Signalintensitäts-Zeit-Intervall

Normale Durchblutung, arterielle Minderversorgung (Ischämie) und venöse Abflussstörung lassen sich anhand eines kinetischen Modells beschreiben, wenn ein tatsächlich vorliegendes Signalintensitäts-Zeit-Intervall mit einem hohen Determinationskoeffizienten durch die Funktion $y(t)$ und ihre Parameter modelliert wird. Unter der Annahme, dass die SI/t-Intervalle einer typischen Formel oder kinetischen Funktion folgen, ergibt sich, dass die Intervalle mit Hilfe dieser Formel dargestellt werden können.

Die Anwendung des kinetischen Modells auf jedes einzelne Signalintensitäts-Zeit-Intervall ergibt:

- die Parameter des Modells
- den Korrelationskoeffizienten R
- den Determinationskoeffizienten $D = R^2$ und damit die Güte der Regression (measurement of fitting).

Die Regressionsanalyse der Funktion gegen die Werte der Signalintensitäts-Zeit-Intervalle wurde für jede einzelne Kurve angewandt.

Im Einzelnen ist das Ziel dieses Modells, die Pharmakon-Konzentration y im Kompartiment B als eine Funktion der Zeit darzustellen. Das Pharmakon in dieser Studie wird durch das Kontrastmittel Gadolinium-DTPA dargestellt. Wesentlich für das Modell sind dabei die Flussrate c des Pharmakons vom Kompartiment A in das Kompartiment B und die Flussrate d von Kompartiment B in Kompartiment C. Als weitere Parameter gehen in die formelhafte Darstellung von $y(t)$ eine additive Konstante a und die Anfangskonzentration b des Pharmakons in Kompartiment A ein. Es ergibt sich folgende Gleichung:

$$y(t) = \frac{a + (bc^{-ct} - e^{-dt})}{d - c}$$

IV. Interpretation

Die Interpretation der Regressionsanalysen erfolgte nicht statistisch, sondern mental und führte zu der Hypothese, dass der Quotient c/d die Durchblutungsverhältnisse des Knochens wiedergibt. Es wurde zur Beschreibung der Durchblutungsverhältnisse folgender Index (K) definiert, der gleichzeitig pro Signalintensitäts-Zeit-Intervall eine Kennzahl darstellt:

$$\text{Index} = \frac{c}{d}$$

Der so erhaltene Index lässt Aussagen über Verlaufsgrafik (SI/t-Intervall) und damit den jeweiligen Signalintensitätsanstieg und –abfall zu. Unter Annahme der oben unter II. und III. erläuterten Hypothese können daraus Rückschlüsse auf die Durchblutungssituation der untersuchten Region gezogen werden. Wird der Nenner (d) sehr groß, wird der resultierende Index klein. Übertragen auf das Knochenmodell bedeutet dies, dass ein kleiner arterieller Zufluss (c) zum Knochen und ein großer venöser (d) Abfluss aus dem Knochen eine Situation darstellen, die einer arteriellen Minderdurchblutung oder Ischämie nahe kommt. Der Index während einer ossären Ischämie ist sehr klein. In unserer Studie ergab sich ein Index $<1,1$ bei arterieller Ischämie der untersuchten Region. Umgekehrt wird der Index sehr groß, wenn der Zähler (c) sich einer unendlich großen Zahl nähert. Diese Situation ist bei einer venösen Abflussstörung aus dem Knochen gegeben, wenn der arterielle Zufluss zum Knochen (c) im Vergleich zum venösen Abfluss (d) groß wird bzw. der venöse Abfluss gegen 0 strebt. In der vorliegenden Arbeit ergab sich, dass anhand des Index ermittelte Werte $>100,0$ dann vorlagen, wenn eine venöse Abflussstörung des Knochens angenommen wurde. Deswegen wird der sog. Index im folgenden als auch Kennzahl (K) bezeichnet. In Kapitel 5.3.1 wird die Anwendung der erhaltenen Kennzahl und ihre Interpretation näher erläutert. Zusammenfassend stellt übertragen auf die Signalintensitäts-Zeit-Intervalle c den Kurvenverlauf vom Beginn der Kurve bis zu ihrem Maximum dar und d den Verlauf ab dem Maximum bis zum Ende der Messung. Jede Kurve kann jetzt anhand dieses Index (K) eindeutig definiert werden.

V. Darstellung

Die Ergebnisse der visuellen Beurteilung wurden mit den Ergebnissen der mathematischen Beurteilung anhand der Kennzahlen korreliert. Es ergaben sich pro untersuchter Region (Epiphyse, Metaphyse und Azetabulum) positive Voraussagewerte, die in Form einer Vierfeldertafel dargestellt wurden. Bei der Auswertung der kernspintomografischen Ergebnisse wurde der Binominal-Test angewandt. Sämtliche statistischen Auswertungen erfolgten mit "SPSS for Windows", Version 6.1 und Jandel-Table Curve 2 D.

5.3 Qualitativ visuelle Analyse der Signalintensitäten

Wie oben ausführlich erläutert, erfolgte die visuelle Klassierung der erhaltenen Signalintensitäts-Zeit-Intervalle durch zwei unabhängige Untersucher in „normal“ oder „gestört“. Jede Kurve war vor der Auswertung verschlüsselt worden, so dass keinerlei Kenntnis über Zugehörigkeit zur Versuchs- oder Kontrollgruppe oder zur Versuchsphase bestand. Zur Auswertung kamen insgesamt 513 Signalintensitäts-Zeit-Intervalle (173 Epiphysen + 174 Metaphysen + 166 Azetabula).

Neben einer sehr großen Menge typischer Verlaufsgrafiken, wie in Abbildung 13 dargestellt, zeigten sich einzelne Fälle, die durch ein völliges Fehlen des Signalintensitätsanstiegs gekennzeichnet waren. Ein typisches Beispiel zeigt Abbildung 14. Diese Kurven konnten nach Entschlüsselung auf eine arterielle Durchblutungsstörung zurückgeführt werden, da sie ausschließlich in der Versuchsphase der Ischämie und ausschließlich in den operierten Epiphysen auftraten.

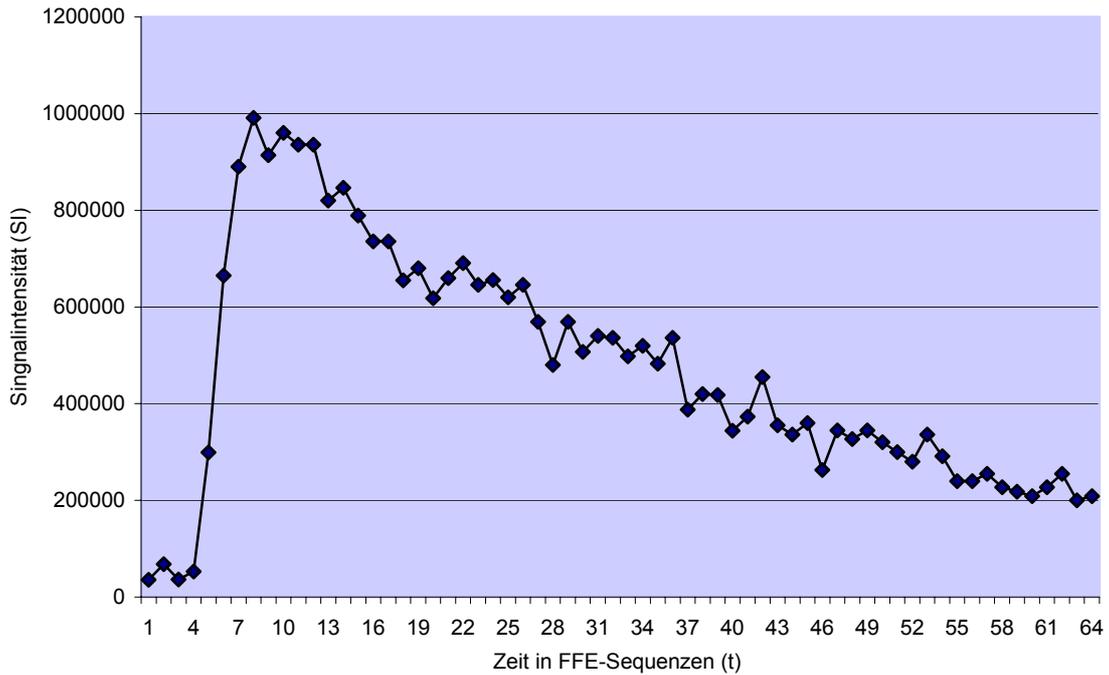


Abbildung 13:

Ein typisches Signalintensitäts-Zeit-Intervall der Epiphyse nach Kontrastmittelinjektion. Die physiologische Kontrastmittelaufnahme nach der vierten FFE-Sequenz im Knochen und das spätere Auswaschen des Kontrastmittels über die folgenden 60 Sequenzen wird durch den initialen, schnellen Signalintensitätsanstieg und konsekutiven, langsameren Signalintensitätsabfall repräsentiert.

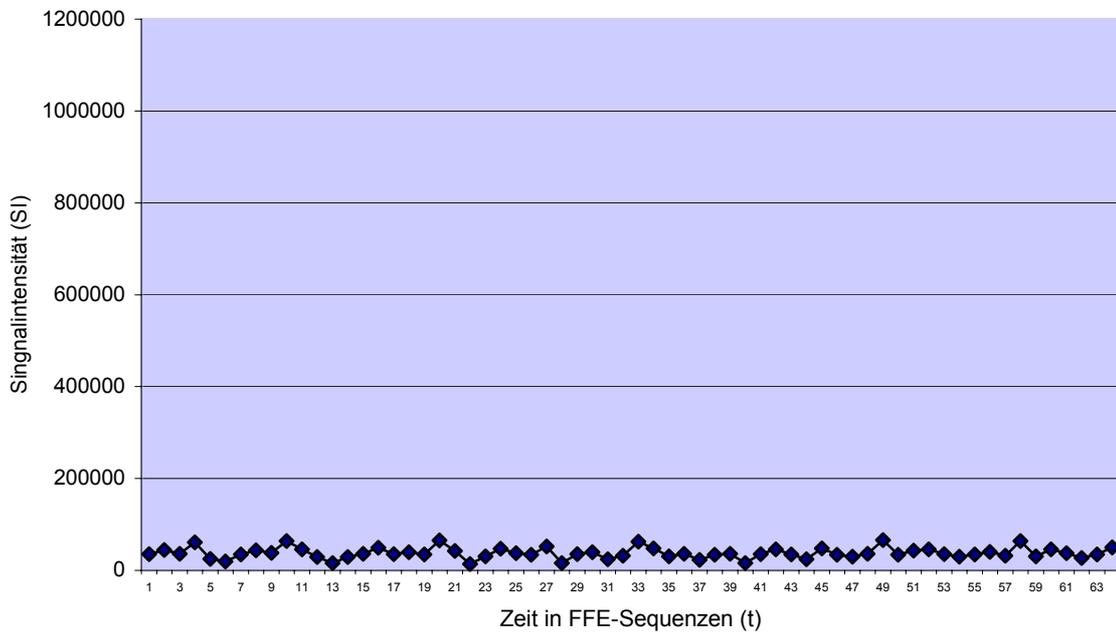


Abbildung 14:

Ein typisches Signalintensitäts-Zeit-Intervall der Epiphyse während der Ischämiephase. Das Ausbleiben des Signalintensitätsanstiegs nach Kontrastmittelgabe in der vierten FFE-Sequenz könnte ihre Ursache in der kompletten arteriellen Stase während der Ischämiephase haben, da kein Kontrastmittel die operierte Epiphyse erreicht. Es erfolgt kein Signalintensitätsanstieg, die Kurve bleibt flach.

Neben den beschriebenen normalen Kurvenverläufen und denen mit fehlendem Signalintensitätsanstieg zeigten sich einige wenige Fälle, in denen der Signalintensitätsanstieg dem der normalen Kurvenverläufe glich, aber der anschließende Abfall der Signalintensität verzögert war oder unterblieb. Diese Kurven fanden sich nach Entschlüsselung ausschließlich in der Reperfusionphase und nur in der Metaphyse und könnten Hinweis für einen verzögerten Kontrastmittelabbau und damit für eine venöse Abflussstörung sein, wie exemplarisch in Abbildung 15 gezeigt wird.

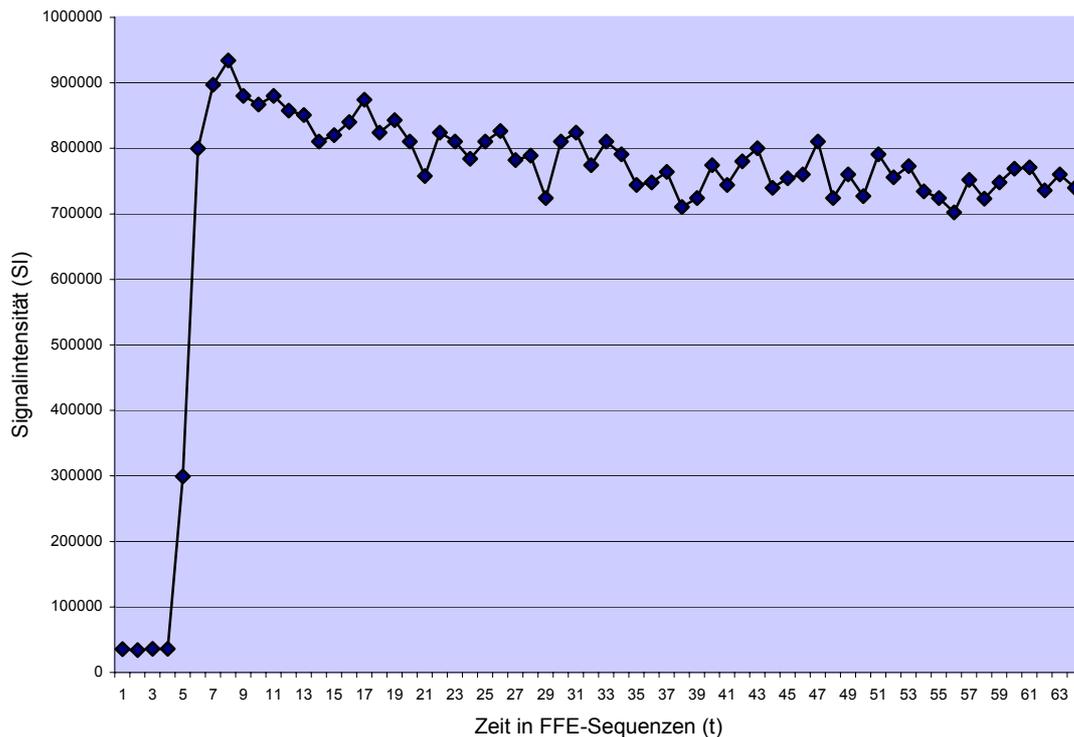


Abbildung 15:

Ein untypisches Signalintensitäts-Zeit-Intervall der Metaphyse in der Reperfusionphase. In einigen wenigen Grafiken zeigte sich oben dargestellter Kurvenverlauf. Der zeitlich stark verzögerte Abfall der Signalintensität nach einem erst unauffälligem Signalintensitätsanstieg könnte seine Ursache in einer venösen Abflussstörung haben, da das Kontrastmittel länger als gewöhnlich im Knochen verbleibt und nicht ausgewaschen wird.

5.3.1 Anwendung des mathematischen Modells

Die Korrelation der subjektiv, visuell klassierten Kurvenverläufe mit den entsprechenden Versuchsphasen zeigte, dass die Epiphysen aller operierten Hüften während der Ischämiephase einen charakteristischen Kurvenverlauf aufwiesen, der in der visuellen Beurteilung auch in fast allen Fällen (32 von 35) als gestört erkannt worden war.

Der nächste Schritt hatte das Ziel, die Differenzierung zwischen „gestört“ und „normal“ mittels des mathematischen Modells zu finden. Auf der Grundlage der kinetischen Formel des 3-Kompartiment-

Modells definiert der Quotient c/d die Durchblutungsverhältnisse. Die Quotienten aller kernspintomografischen Bildsequenzen wurden in ihrer arteriellen Phase (dargestellt durch den Parameter c des kinetischen Modells) und ihrer venösen Phase (dargestellt durch den Parameter d) berechnet und mit den visuell ermittelten Werten korreliert. In die Beurteilung gingen sowohl die als „arteriell bedingte Durchblutungsstörung“ angenommenen SI/t-Intervalle der Ischämiephase als auch die vereinzelt aufgetretenen als „venöse Abflussstörung“ der Reperfusionphase angenommenen SI/t-Intervalle ein. Markiert man die erhaltenen Kennzahlen auf einer von 0,0 bis unendlich reichenden Zahlengeraden, erkennt man, dass sich der Bereich der unbeeinflussten und als „normal“ klassierten Verlaufsgrafiken hauptsächlich zwischen den Werten 1,1 und 100,0 befindet.

Unterhalb 1,1 fanden sich ausschließlich die Kurvenverläufe, die einem ausbleibenden Signalintensitätsanstieg entsprachen und mit „gestört“ klassiert worden waren, oberhalb 100,0 ergaben sich die Kurvenverläufe, die einen verlangsamten Signalintensitätsabfall zeigten. Die Intervall-Grenzwerte von 1,1, und 100,0 wurden so gewählt, dass sie die nach der visuellen Klassierung festgelegten Qualitäten „normal“ und „gestört“ optimal diskriminierten. Abbildung 16 verdeutlicht die Intervall-Grenzen des Index.

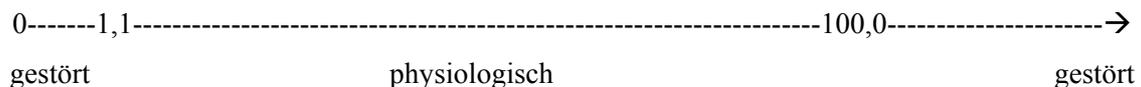


Abbildung 16:

Intervall-Grenzwerte der empirisch ermittelten Kennzahl. Auf einer von 0 bis unendlich reichenden Zahlengeraden liegen die Kennzahlen, die einer ungestörten Verlaufsgrafik entsprachen und damit Hinweise auf eine ungestörte („normale“) Durchblutung des Knochens geben könnten, zwischen 1,1, und 100,0. Werte kleiner 1,1 könnten für eine Ischämie, Werte größer 100,0 könnten auf eine venöse Abflussstörung hindeuten.

Das erste Intervall des Quotienten ($0 < \text{Quotient} < 1,1$) enthält solche Quotientenwerte, die sich ergeben, wenn die Parameter c und d des kinetischen Modells annähernd gleich groß sind. Da der Abflussrate d in das dritte Kompartiment physiologische Grenzen gesetzt sind, handelt es sich hier um Quotientenwerte, die mit Störungen im ersten Kompartiment (arterieller Schenkel) gleichgesetzt werden können. Sehr große Werte des Quotienten ergeben sich durch drastische Reduktion des Parameters d , der die Flussrate zwischen dem zweiten und dritten Kompartiment repräsentiert und könnten somit als Störungen der Durchblutung im venösen Schenkel erklärt werden. Normal große Quotienten beschreiben im „mittleren“ Bereich des Intervalls normale Durchblutungsverhältnisse.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Festlegung der Intervallgrenzen empirisch. Da der Intervall-Grenzwert von 100 in Bezug auf unsere Stichprobe als optimal diskriminierend ausgewählt wurde, ist seine Festlegung letztendlich willkürlich. Seine Definition auf 150 oder 200 hätte die Vorhersagerate lediglich minimal beeinflusst.

Die erhaltenen Quotienten wurden als Kennzahl (K) zur Einstufung einer normalen Durchblutung (Quotient: 1,1 bis 100,0) oder gestörten Durchblutung (Quotient: <1,1 oder >100,0) des betroffenen Knochenareals gewertet.

5.4 Quantitative und statistische Analyse der Signalintensitäten

5.4.1 Evaluation des relativen Signalintensitätsanstiegs

Die Messung der Durchblutung von Epiphyse, Metaphyse und Azetabulum erfolgte jeweils durch Evaluation des relativen Signalintensitätsanstiegs. Die Messung der Signalintensitäten erfolgte auf einer linearen, empirisch berechneten Skala in arbiträren Einheiten. Die Signalintensitäten der ersten vier FFE-Sequenzen vor der Gadolinium-DTPA-Gabe dienten als Basis für den konsekutiven Signalintensitätsanstieg, Peak und Signalintensitätsabfall nach der Kontrastmittel-Bolusinjektion.

Der relative Signalintensitätsanstieg wurde aufgrund folgender Gleichung berechnet:

$$\text{relativer Signalintensitätsanstieg} = \frac{SI_{post} - SI_{prä}}{SI_{prä}} \times 100$$

SI (prä): Signalintensität vor Gd-DTPA Gabe

SI (post): Signalintensität nach Gd-DTPA Gabe

Mit der Kenntnis der relativen Signalintensitätswerte aller 64 durchgeführten FFE-Sequenzen wurden typische Kurvenverläufe aller Experimente erhalten. Der relative Signalintensitätsanstieg kann ebenfalls mittels der oben genannten Parameter a, b, c und d des kinetischen Modells berechnet werden. Die analytische Behandlung der kinetischen Funktion $y(t)$ ergibt, dass diese an dem Punkt t_{max} $(\ln d - \ln s)/d - c$ ihr Maximum $y(t_{max})$ annimmt. Dadurch errechnete sich der relative SI-Anstieg wie folgt:

$$\frac{y(t_{max}) - a}{a} \times 100$$

Für jeden erhaltenen Kurvenverlauf wurde nach Anwendung der Regressionsanalyse der Index errechnet (c/d) , so dass sich hier ebenfalls für jeden Kurvenverlauf eine Kennzahl (K) ergab.

Durch Anwendung dieses kinetischen Modells konnten normale Durchblutung, arterielle Stase und venöse Abflussstörung beschrieben werden. Diese wurde durch Modulation der erhaltenen Signalintensitäts-Zeit-Intervalle mittels eines hohen Determinationskoeffizienten unter Verwendung der Funktion $y(t)$ und ihrer Parameter erreicht. Alle SI/t-Intervalle wurden erst visuell und später unter Verwendung der Kennzahl klassiert.

5.4.2 Regressionsanalyse

Zur Veranschaulichung eines repräsentativen Kurvenverlaufs dient die unten dargestellte Abbildung 16. Die entsprechenden Parameter wurden mittels der Regressionsanalyse ermittelt und nachfolgend wiedergegeben. Es handelt sich um die Darstellung eines Signalintensitäts-Zeit-Intervalls einer präoperativen Epiphyse mit einem normalen Kurvenverlauf.

Die Parameter dieser Funktion ergaben $a=14486$, $b=70449$, $c=0.2363$, und $d=0,00732$. Der Index (K) wurde errechnet zu 32,28. Damit ergab sich ein Wert, der einer normalen Durchblutungssituation zugeordnet wurde. Auch der optische Kurvenverlauf stellt sich unbeeinflusst (normal) dar.

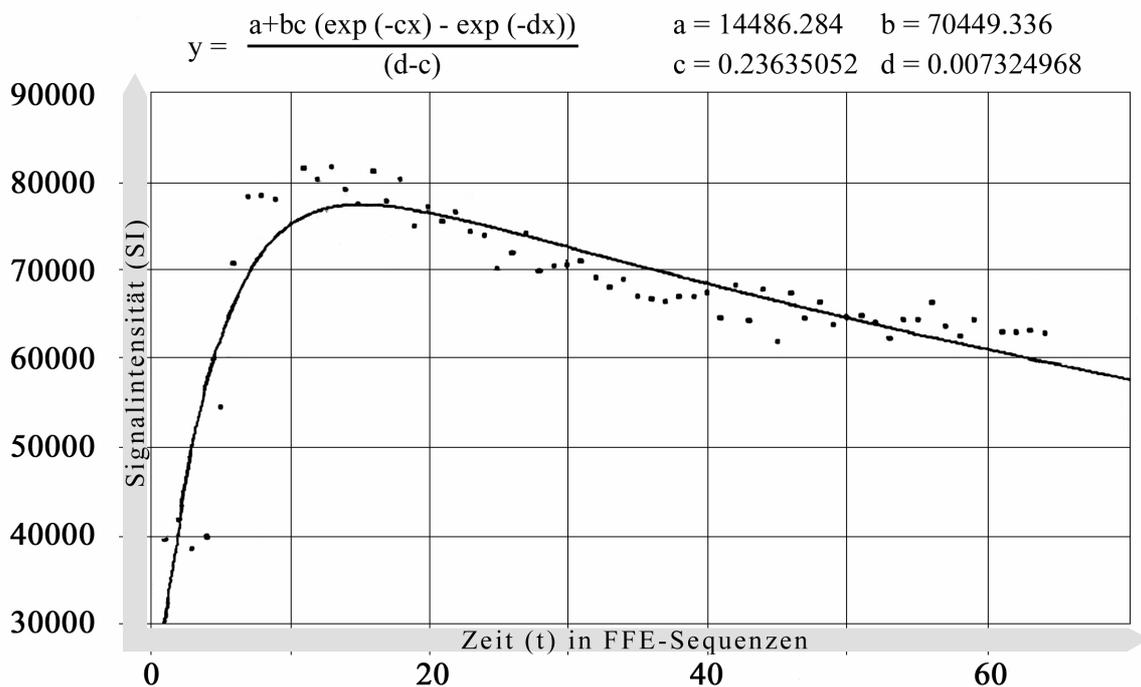


Abbildung 16:

Ein typisches Signalintensitäts-Zeit-Intervall einer präoperativen Epiphyse ist als Scatterplot dargestellt. Der Kurvenverlauf ist unauffällig. Darüber liegend ist die dazugehörige Regressionsanalyse, basierend auf der Formel $y(t)$ wie zuvor beschrieben. Die ermittelte Kennzahl (K) ergab sich zu 32,28 und entspricht ebenfalls einem ungestörten Kurvenverlauf.

5.5 Korrelation von visueller Beurteilung und mathematischem Modell

5.5.1 Epiphyse während der Basisdurchblutung und der Ischämiephase

Von den 180 erhaltenen Signalintensitäts-Zeit-Intervallen (30 Tiere, beide Epiphysen, drei Kernspintomografien pro Experiment = 180) wurden sieben aufgrund nicht erfüllter formaler Kriterien oder technischen Versagens des MR-Scanners ausgeschlossen, so dass 173 valide SI/t-Intervalle zur Auswertung kamen. Die visuelle Beurteilung der verschlüsselten SI/t-Intervalle der Epiphyse ergab 32 als gestört klassierte Kurvenverläufe.

Die Korrelation aller Signalintensitäts-Zeit-Intervalle mit den entsprechenden Versuchsphasen ergab, dass sich alle als „gestört“ klassierten Kurvenverläufe in der Ischämiephase der operierten Seite fanden. Damit zeigten sich in der präoperativen Phase in keinem Fall SI/t-Intervalle mit einem „gestörten“ Kurvenverlauf, die auf eine pathologische Perfusion zurückgeführt werden könnten. Auch in der Reperfusionphase waren die Verlaufgrafiken und damit die angenommene Perfusion der Epiphyse wieder normal.

Anhand der errechneten Kennzahl wurden 35 Kurvenverläufe als gestört klassiert. Dies entspricht einem positiven prädiktiven Wert für von beiden Beurteilungen identisch als gestört klassierten Kurvenverläufen von 93,8%.

Von den 141 anhand der visuellen Beurteilung als normal klassierten Kurvenverläufen wurden 138 anhand der Kennzahl bestätigt, entsprechend einem positiven Voraussagewert für von beiden Beurteilungen identisch als normal klassierten Kurvenverläufen von 96,5%.

Aus den errechneten Prädiktionswerten für normale (78,6%) und gestörte (17,3%) Kurvenverläufe resultierte ein Gesamt voraussagewert von 95,9% unter Verwendung der Intervallgrenzen von 1,1 und 100,0. Eine Übersicht geben die Tabellen 5 und 6.

	Anhand der Visuellen Klassierung	Anhand der Kennzahl c/d	Positiver Prädiktionswert
Normaler Kurvenverlauf	141 (81,5%)	138 (79,8%)	96,5%
Gestörter Kurvenverlauf	32 (18,5%)	35 (20,2%)	93,8%

Tabelle 5:

Die visuelle Beurteilung der SI/t-Intervalle der Epiphyse ergab 32 als gestört klassierte Kurvenverläufe. Anhand der Kennzahl konnten 35 Kurven als gestört erkannt werden. Dies entspricht einem positiven Voraussagewert von 93,8% für identisch als gestört erkannte Kurvenverläufe. Als normale Kurvenverläufe wurden 141 Kurven visuell und 138 Kurven mathematisch ermittelt. Dies ergibt einen positiven Voraussagewert für identisch als normal klassierte Kurvenverläufe von 96,5%.

Count Row Pct Tot Pct	Determination by the Index		Row total
	0	1	
Visual determination	30	2	32
0	93.8	6.3	18.5
	17.3	1.2	
1	5	136	141
	3.5	96.5	81.5
	2.9	78.6	
Collumn Total	35	138	173
	20.2	79.8	100.0

Tabelle 6:

Vierfeldertafel zur Berechnung der positiven Prädiktionswerte anhand des Quotienten c/d angewendet auf die kernspintomografischen Ergebnisse der Epiphyse.

Die Korrelation der visuell klassierten Kurvenverläufe mit den per Kennzahl als gestört oder normal identifizierten Verläufe für die Epiphyse ergab einen positiven Prädiktionswert für als identisch klassierte Bewertungen von 95,9%, die sich aus den errechneten Prädiktionswerten für normale (78,6) und gestörte (17,3) Kurvenverläufe zusammensetzt.

5.5.2 Epiphyse während der Reperfusion

Insgesamt zeigte sich in der Reperfusionsphase nach einer sechsständigen Ischämie keine veränderten SI/t-Intervalle und damit angenommene Veränderungen der Durchblutung des Knochens. Insbesondere traten keine Zeichen eines ausbleibenden Signalintensitätsanstiegs und einer damit angenommenen anhaltenden Ischämie auf. Der Vergleich der Signalintensitätsanstiege in der Epiphyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativer Versuchsphase oder zwischen der Kortikosteroid-vorbehandelten und der unbehandelten Versuchstiergruppe ($P < 0,05$).

5.5.3 Metaphyse während der Basisdurchblutung und der Ischämiephase

Die Metaphyse wurde in gleicher Weise wie die Epiphyse analysiert. Es kamen 174 SI/t-Intervalle zur gültigen Auswertung. In der visuellen Klassierung wurden 10 SI/t-Intervalle als gestört identifiziert. Keine dieser Kurven wies jedoch den charakteristischen Verlauf der arteriellen Durchblutungsstörung mit fehlendem Signalintensitätsanstieg auf, wie er nur in der Epiphyse und während der Ischämiephase aufgetreten war. Vielmehr waren diese Kurven durch einen normalen Signalintensitätsanstieg, aber nachfolgend zeitlich verzögertem Signalintensitätsabfall gekennzeichnet.

Mittels der Kennzahl wurden 15 Kurvenverläufe als gestört klassiert. Diese Fälle boten alle Kennzahlen $>100,0$ und wurden einer gestörten venösen Durchblutung bzw. Abflussstörung zugeordnet, da sie ausschließlich in der Reperfusionphase auftraten. Somit ergab sich, dass keine gestörten Verlaufsgrafiken der Metaphyse in der präoperativen Phase oder während der Ischämiephase der Epiphyse auftraten. Offensichtlich blieb die Metaphyse von der Ischämie der Epiphyse unbeeinflusst.

Anhand der visuellen Beurteilung wurden 10 Kurvenverläufe als gestört klassiert, anhand der errechneten Kennzahl wurden 15 Kurvenverläufe als gestört klassiert. Dies entspricht einem positiven prädiktiven Wert für von beiden Beurteilungen identisch als gestört klassierten Kurvenverläufen von 90,0%.

Bei der visuellen Beurteilung wurden 164 Kurven als normal klassiert, aufgrund der Kennzahl wurden 159 Kurven als normal erkannt. Dies entspricht einem positiven Voraussagewert für von beiden Beurteilungen identisch als normal klassierten Kurvenverläufen von 96,3%.

Aus den errechneten Prädiktionswerten für normale (90,8%) und gestörte (5,2%) Kurvenverläufe resultierte ein Gesamt voraussagewert von 96,0% unter Verwendung der Intervallgrenzen von 1,1 und 100,0. Eine Übersicht geben die Tabellen 7 und 8.

	Anhand der Visuellen Klassierung	Anhand der Kennzahl c/d	Positiver Prädiktionwert
Normaler Kurvenverlauf	164 (94,3%)	159 (91,4%)	96,3%
Gestörter Kurvenverlauf	10 (5,7%)	15 (8,6%)	90,0%

Tabelle 7:

Die visuelle Beurteilung der SI/t-Intervalle der Metaphyse ergab 10 als gestört klassierte Kurvenverläufe. Anhand der Kennzahl konnten 15 Kurven als gestört erkannt werden. Dies entspricht einem positiven Voraussagewert von 90,0% für identisch als gestört erkannte Kurvenverläufe. Als normale Kurvenverläufe wurden 164 Kurven visuell und 159 Kurven mathematisch ermittelt. Dies ergibt einen positiven Voraussagewert für identisch als normal klassierte Kurvenverläufe von 96,3%.

Count	Determination		Row total
Row Pct	by the Index		
Tot Pct	0	1	
Visual			
determination	9	1	10
0	90.0	10.0	5.7
	5.2	0.6	
1	6	158	164
	3.7	96.3	94.3
	3.4	90.8	
Collumn	15	159	174
Total	8.6	91.4	100.0

Tabelle 8:

Vierfeldertafel zur Berechnung der positiven Prädiktionswerte anhand des Quotienten c/d angewendet auf die kernspintomografischen Ergebnisse der Metaphyse.

Die Korrelation der visuell klassierten Kurvenverläufe mit den per Kennzahl als gestört oder normal identifizierten Verläufe für die Metaphyse ergab einen positiven Prädiktionswert für als identisch klassierte Bewertungen (gestört und normal) von 96,0%%, die sich aus den errechneten Prädiktionswerten für normale (90,8) und gestörte (5,2) Kurvenverläufe zusammensetzt.

5.5.4 Metaphyse während der Reperfusion

Bei 10 von 174 Verlaufsgrafiken zeigten sich in der Reperusionsphase nach einer sechsständigen Ischämie veränderte SI/t-Intervalle, bei denen nach einem erst unauffälligen Signalintensitätsanstieg nur ein verlangsamer oder sogar erheblich verzögerter Signalintensitätsabfall zu beobachten war, der auf eine venöse Abflussstörung hinweisen könnte. Nach Entschlüsselung dieser veränderten Verlaufsgrafiken konnten vier der 10 Fälle auf Tiere ohne und sechs Fälle auf Tiere mit einer präoperativen Kortikosteroidmedikation zurückgeführt werden. Damit ist eine statistisch signifikante Unterscheidung zwischen der Kortikosteroid-Gruppe und der nicht vorbehandelten Gruppe nicht möglich.

5.5.5 Azetabulum während der Basisdurchblutung und der Ischämiephase

Das Azetabulum wurde in gleicher Weise wie die Epiphyse und Metaphyse analysiert. Nach Ausschluss von 14, aufgrund technischer Defekte des MR-Scanners nicht verwertbarer, Kurven kamen 166 Signalintensitäts-Zeit-Intervalle zur gültigen Auswertung. In der visuellen Klassierung wurden 39 von 166 Signalintensitäts-Zeit-Intervalle als gestört identifiziert. Dabei wiesen 14 dieser Kurven (35,9%) den charakteristischen Verlauf der arteriellen Durchblutungsstörung mit fehlendem Signalintensitätsanstieg auf, wie sie zuvor nur in der Epiphyse und während der Ischämiephase aufgetreten waren. Die restlichen 25 (64,1%) der visuell als gestört klassierten Kurven waren durch einen normalen Signalintensitätsanstieg, aber nachfolgend zeitlich verzögertem Signalintensitätsabfall gekennzeichnet und entsprachen den Kurvenverläufen, die zuvor ebenfalls in der Reperfusionphase der Metaphyse beobachtet werden konnten.

Mittels der Kennzahl wurden 66 Kurvenverläufe als gestört klassiert. Diese Fälle boten sowohl Kennzahlen $>100,0$ als auch unter $1,1$. Die gestörten Kurvenverläufe traten in allen Versuchsphasen auf, unabhängig von der operierten oder nicht operierten, kontralateralen Seite.

Anhand der visuellen Beurteilung wurden 39 Kurvenverläufe als gestört klassiert, anhand der errechneten Kennzahl wurden 66 Kurvenverläufe als gestört beurteilt. Dies entspricht einem positiven prädiktiven Wert für von beiden Beurteilungen identisch als gestört klassierten Kurvenverläufen von $100,0\%$.

Bei der visuellen Beurteilung wurden 127 Kurven als normal klassiert, aufgrund der Kennzahl wurden 100 Kurven als normal erkannt. Dies entspricht einem positiven Voraussagewert für von beiden Beurteilungen identisch als normal klassierten Kurvenverläufen von $78,7\%$.

Aus den errechneten Prädiktionswerten für normale ($60,2\%$) und gestörte ($23,5\%$) Kurvenverläufe resultierte ein Gesamt voraussagewert von $83,7\%$ unter Verwendung der Intervallgrenzen von $1,1$ und $100,0$. Die Tabellen 9 und 10 stellen die Ergebnisse in der Zusammenfassung dar.

	Anhand der Visuellen Klassierung	Anhand der Kennzahl c/d	Positiver Prädiktionswert
Normaler Kurvenverlauf	127 (76,5%)	100 (60,2%)	78,7%
Gestörter Kurvenverlauf	39 (23,5%)	66 (39,8%)	100%

Tabelle 9:

Die visuelle Beurteilung der SI/t-Intervalle des Azetabulums ergab 39 als gestört klassierte Kurvenverläufe. Anhand der Kennzahl konnten 66 Kurven als gestört erkannt werden. Dies entspricht einem positiven Voraussagewert von 100% für identisch als gestört erkannte Kurvenverläufe. Als normale Kurvenverläufe wurden 127 Kurven visuell und 100 Kurven mathematisch ermittelt. Dies ergibt einen positiven Voraussagewert für identisch als normal klassierte Kurvenverläufe von $78,7\%$.

Count	Determination		Row total
Row Pct	by the Index		
Tot Pct	0	1	
Visual			
determination	39	0	39
0	100	0	0
	23.5	0	23.5
1	27	100	127
	21.3	78.7	100
	16.3	60.2	76.5
Column	66	100	166
Total	39.8	60.2	100.0

Tabelle 10:

Vierfeldertafel zur Berechnung der positiven Prädiktionswerte anhand des Quotienten c/d, angewendet auf die kernspintomografischen Ergebnisse des Azetabulums.

Die Korrelation der visuell klassierten Kurvenverläufe mit den per Kennzahl als gestört oder normal identifizierten Verläufen für das Azetabulum ergab einen positiven Prädiktionswert für als identisch klassierte Bewertungen (gestört und normal) von 83,7%, die sich aus den errechneten Prädiktionswerten für normale (60,2) und gestörte (23,5) Kurvenverläufe zusammensetzt.

5.5.6 Azetabulum während der Reperfusion

In der Reperusionsphase zeigten sich in sechs von 166 Fällen ein gestörter Kurvenverlauf. In einem dieser sechs Fälle sprachen Kurvenverlauf und Kennzahl für eine arterielle Ischämie aufgrund eines ausbleibenden Signalintensitätsanstiegs nach Kontrastmittelgabe. In den restlichen fünf Fällen ließen die Charakteristik des Kurvenverlaufs und die dazugehörigen Kennzahlen auf eine venöse Abflussstörung schließen, da nach einem initial unauffälligen Signalintensitätsanstieg ein konsekutiver Signalintensitätsabfall erheblich verzögert war und die dazugehörigen Kennzahlen weit über 100,0 lagen. Diese Fälle gestörter SI/t-Intervalle waren in drei Fällen einem Versuchstier mit präoperativer Kortikosteroidmedikation zugehörig, in den drei verbleibenden Fällen war keine vorausgehende Kortikosteroidmedikation erfolgt.

5.6 Einfluss der Kortisonmedikation auf den Knochen

Der relative Signalintensitätsanstieg wurde anhand der Determination der maximalen und minimalen Signalintensitäten aller Gruppen anhand folgender Gleichung untersucht:

$$\text{relativer Signalintensitätsanstieg} = \frac{SI_{\max} - SI_{\min}}{SI_{\min}} \times 100$$

Eine ausführliche Erläuterung wurde zuvor in Kapitel 5.4.1 gegeben.

Die Unterschiede der Signalintensitäts-Mittelwerte wurden nicht-parametrisch getestet, zur Anwendung kam der Mann-Whitney-Test. Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen galten als statistisch signifikant bei $p < 0,05$. Die Auswertung der Mittelwerte erfolgte präoperativ in der Versuchsphase der Basisdurchblutung, um gegebenenfalls einen Einfluss der Kortikosteroidmedikation (CS-Medikation) auf das Signalintensitätsverhalten des Knochens zu erfassen.

5.6.1 Epiphyse

Die relativen Signalintensitätsanstiege der Epiphyse hatten ihr Minimum bei 11,99 und ihr Maximum bei 226,39 mit einem Mittelwert von 44,3 unter Berücksichtigung einer Standardabweichung von 37,86.

Veranschaulichend sind die Ergebnisse in Tabelle 11 und Abbildung 17 dargestellt.

Der Vergleich der gemessenen relativen Signalintensitätsanstiege der Epiphysen der mit Kortison vorbehandelten Gruppen mit denen der nicht vorbehandelten Gruppen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Mittelwert über beide Gruppen	Mittelwert der unbehandelten Gruppen	Mittelwert der CS-Gruppen
44,3	41,4	47,3

Tabelle 11:

Die Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Kortikosteroid-vorbehandelten Gruppen und den unbehandelten Gruppen, bezogen auf die relativen Signalintensitätsanstiege in der Epiphyse, waren statistisch nicht signifikant.

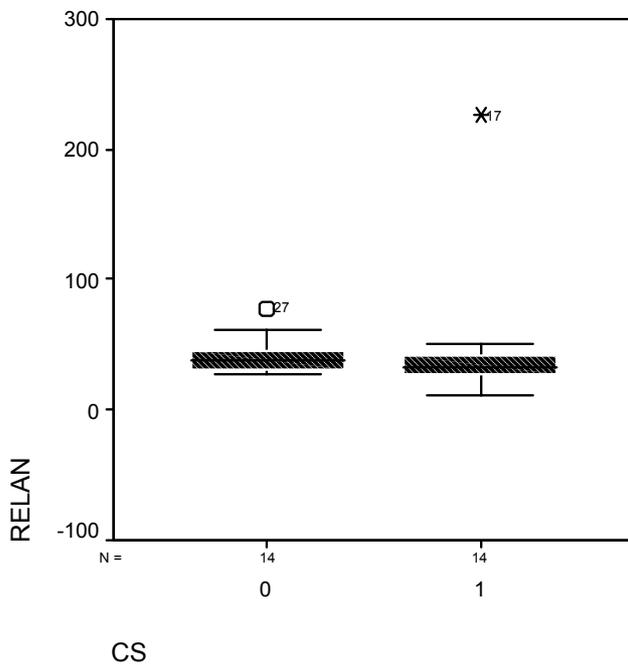


Abbildung 17:
 Boxplot-Grafik der relativen Signalintensitätsanstiege der Epiphyse. Verglichen werden die Mittelwerte der unbehandelten Tiere (links, 0) mit den Mittelwerten der Kortikosteroid-vorbehandelten Tiere (rechts, 1). Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

5.6.2 Metaphyse

Im Vergleich zur Epiphyse zeigten sich in der Metaphyse hochsignifikante Unterschiede zwischen den gemessenen relativen Signalintensitätsanstiegen während der Basisdurchblutung zwischen den Kortikosteroid-vorbehandelten Versuchsgruppen und den nicht vorbehandelten Tieren ($p < 0,01$). Die mit Kortikosteroiden vorbehandelte Gruppe zeigte eine deutlich reduzierte Signalintensität während der Basisdurchblutung vor der Kontrastmittelgabe, gefolgt von einem ebenfalls reduzierten Signalintensitätsanstieg im Vergleich zur nicht vorbehandelten Gruppe. Der charakteristische Kurvenverlauf selbst zeigte sich jedoch unbeeinflusst, weswegen eine zusätzliche Unterscheidung zwischen den Gruppen mittels der entwickelten Kennzahl nicht möglich war.

Die relativen Signalintensitätsanstiege der Metaphyse hatten ihr Minimum bei 16,78 und ihr Maximum bei 242,99 mit einem Mittelwert von 53,8 unter Berücksichtigung einer Standardabweichung von 46,1.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 und Abbildung 18 zusammenfassend dargestellt.

Mittelwert über beide Gruppen	Mittelwert der unbehandelten Gruppen	Mittelwert der CS-Gruppen
53,8	58,0	48,5

Tabelle 12:

Die Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Kortikosteroid-vorbehandelten Gruppen und den unbehandelten Gruppen, bezogen auf die relativen Signalintensitätsanstiege in der Metaphyse, waren statistisch signifikant. Die relativen Signalintensitätsanstiege der Kortikosteroid-vorbehandelten Gruppen waren signifikant vermindert.

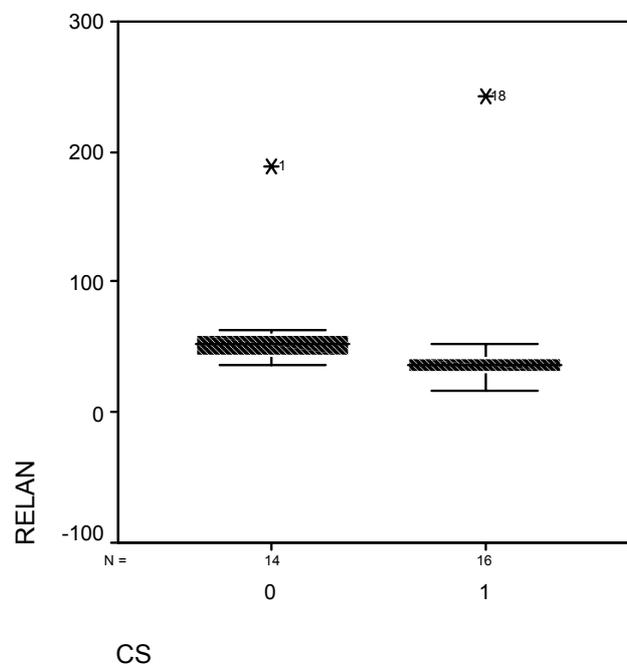


Abbildung 18:

Boxplot-Grafik der relativen Signalintensitätsanstiege der Metaphyse. Verglichen werden die Mittelwerte der unbehandelten Tiere (links, 0) mit den Mittelwerten der Kortikosteroid-vorbehandelten Tiere (rechts, 1). Es zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion der relativen Signalintensitätsanstiege in der Kortikosteroid-vorbehandelten Gruppe.

5.6.3 Azetabulum

Der Vergleich der Mittelwerte der relativen Signalintensitätsanstiege des Azetabulums ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Kortikosteroid-vorbehandelten und den unbehandelten Gruppen. Im Vergleich zeigten die mit Kortikosteroiden vorbehandelten Gruppen eine signifikante Reduktion der relativen Signalintensitätsanstiege ($p < 0,05$)

Die relativen Signalintensitätsanstiege des Azetabulums hatten ihr Minimum bei 20,64 und ihr Maximum bei 232,46 mit einem Mittelwert von 45,9 unter Berücksichtigung einer Standardabweichung von 45,93. Tabelle 13 und Abbildung 19 stellen die Ergebnisse grafisch dar.

Mittelwert über beide Gruppen	Mittelwert der unbehandelten Gruppen	Mittelwert der CS-Gruppen
45,9	50,3	41,9

Tabelle 13:

Die Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Kortikosteroid-vorbehandelten Gruppen und den unbehandelten Gruppen, bezogen auf die relativen Signalintensitätsanstiege im Azetabulum, waren statistisch signifikant. In den Kortikosteroid-vorbehandelten Gruppen waren die Mittelwerte signifikant reduziert.

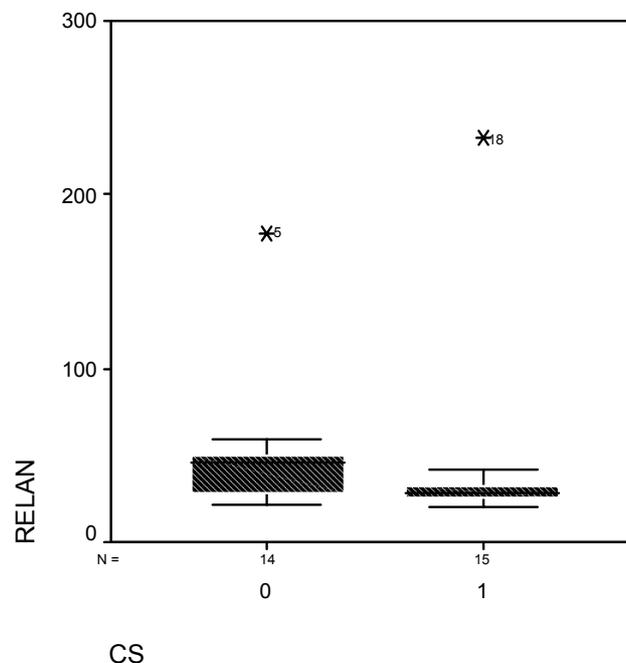


Abbildung 19:

Boxplot-Grafik der relativen Signalintensitätsanstiege des Azetabulums. Verglichen werden die Mittelwerte der unbehandelten Tiere (links, 0) mit den Mittelwerten der Kortikosteroid-vorbehandelten Tiere (rechts, 1). Es zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion der relativen Signalintensitätsanstiege in der Kortikosteroid-vorbehandelten Gruppe.

5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden am Schwein Perfusionsveränderungen des Femurkopfes vor, während und nach einer akut induzierten sechsstündigen Ischämie mittels der dynamischen Kernspintomografie erfasst. Die Messung definierter Regionen (Epiphyse, Metaphyse und Azetabulum) jedes Hüftgelenkes der dreißig Versuchstiere ergab 540 charakteristische Signalintensitäts-Zeit-Intervalle (Verlaufsgrafiken). Diese wurden vor der Bewertung verschlüsselt und von zwei unterschiedlichen Untersuchern anhand des Kurvenverlaufs jeweils als „normal“ oder „gestört“ bewertet (intelligente, visuelle Klassierung). Es traten keine Unterschiede in der Bewertung zwischen den Untersuchern auf.

Es ergaben sich mit einer großen Mehrheit von 432 typische Verlaufsgrafiken (84,21%) mit einem initialen, schnellen Signalintensitätsanstieg nach Kontrastmittelgabe und einem langsameren konsekutiven Signalintensitätsabfall bis auf Höhe des Ausgangsniveaus. Daneben zeigte sich eine geringe Anzahl gestörter Grafiken, in denen der beschriebene Kurvenverlauf nicht den o. g. Kriterien entsprach (81 Grafiken, 15,78%).

Die Verlaufsgrafiken, in denen die Signalintensität nach Kontrastmittelgabe nicht entsprechend anstieg (32 Grafiken), konnten später der Region der Epiphyse während der Ischämie zugeordnet werden. Das Ausbleiben des Signalintensitätsanstiegs nach Kontrastmittelgabe könnte ihre Ursache in der kompletten arteriellen Stase während der Ischämiephase haben, da kein Kontrastmittel die operierte Epiphyse erreichte und folglich kein Signalintensitätsanstieg resultierte, die Kurve blieb flach.

Neben den beschriebenen normalen Kurvenverläufen und denen mit fehlendem Signalintensitätsanstieg zeigten sich einige wenige Fälle (10 Grafiken), in denen der initiale Signalintensitätsanstieg nach Kontrastmittelinjektion normal erfolgte, aber der anschließende Abfall der Signalintensität im Verlauf der Messung verzögert war oder sogar auf einem erhöhten Niveau persistierte. Diese Kurven fanden sich nach Entschlüsselung in der Reperfusionphase und nur in der Metaphyse und könnten Hinweis für einen verzögerten Kontrastmittelabbau und damit für eine venöse Abflussstörung sein.

Beide genannten gestörten Verlaufsgrafiken fanden sich vereinzelt ebenfalls in der Region des Azetabulums, allerdings traten diese Kurvenverläufe sowohl in der Basisdurchblutung als auch in den Versuchsphasen der Ischämie und der Reperfusion und unabhängig von der operierten oder kontralateralen Seite auf, so dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsphasen anhand dieser Auswertung zu treffen waren.

Die Verteilung der Ergebnisse aufgrund der visuellen Beurteilung gibt Tabelle 14 wieder.

	Epiphyse (n=173):	Metaphyse(n=174):	Azetabulum (n=166)
Basisdurchblutung	0	0	19
Ischämiephase	32	0	14
Reperfusionphase	0	10	6

Tabelle 14:

Übersicht der gestörten Kurvenverläufe aufgrund der visuellen Klassierung. Gestörte Kurvenverläufe zeigten sich in der Epiphyse ausschließlich in der Versuchsphase der Ischämie. Die Signalintensitäts-Zeit-Intervalle der Metaphyse zeigten in 10 Fällen und ausschließlich in der Reperfusionphase einen gestörten Kurvenverlauf. Dagegen ergaben sich für das Azetabulum einige gestörte Verlaufsgrafiken in jeder der Versuchsphasen.

Die Beschreibung der Verlaufsgrafiken mittels einer kinetischen Funktion $y(t)$ hatte das Ziel, die Determination der Kontrastmittelkonzentration in der untersuchten Region als eine Funktion der Zeit darzustellen, um eine objektive Klassierung zu ermöglichen. Daraus ergab sich die Definition eines Quotienten (Kennzahl), der die Charakteristik der jeweils erhaltenen Signalintensitäts-Zeit-Intervalle wiedergibt und damit Hinweise auf die Durchblutung der untersuchten Region geben könnte.

Anhand dieser Kennzahl zeigte sich, dass sich Werte unter 1,1 bei Signalintensitätsintervallen mit ausbleibendem Signalintensitätsanstieg fanden, die Hinweise auf eine arteriellen Ischämie ergaben. Eine Kennzahl über 100,0 zeigte sich bei persistierenden Signalintensitätsniveaus nach einem initial unauffälligem Signalintensitätsanstieg, der auf eine venöse Abflussstörung hindeuten könnte. Werte zwischen diesen beiden Grenzen wurden bei allen optisch normalen Verlaufsgrafiken errechnet und lassen Rückschlüsse auf eine unbeeinflusste, normale Durchblutung zu.

Der Einfluss der Kortikosteroidmedikation auf das Signalintensitätsverhalten des Knochens äußerte sich in einem hochsignifikant verminderten relativen Signalintensitätsanstieg in der Basisdurchblutung der Metaphyse und des Azetabulums der Kortison-vorbehandelten Tiere.

Die Korrelation der visuellen und mathematischen Beurteilung der erhaltenen Verlaufsgrafiken ergab einen positiven Voraussagewert für eine gestörte epiphysäre Durchblutung von 93,8%, einen positiven Voraussagewert für eine gestörte metaphysäre Durchblutung von 96,0% und einen positiven Voraussagewert für eine gestörte azetabuläre Durchblutung von 83,7%.

6 DISKUSSION

6.1 Erfahrungen mit dem Modell

6.1.1 Chirurgischer Zugang

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss einer intraartikulären Druckerhöhung von 250 mmHg auf die knöcherne Durchblutung des Hüftgelenkes untersucht. Es zeigte sich ein komplettes Ausbleiben der Signalintensitätsanstiege der Femurepiphyse während dieser Hüftgelenktamponade. Dies wurde als Zeichen einer sicheren Ischämie gewertet. Die Metaphyse und das Azetabulum blieben während der Ischämiezeit in ihrer Kontrastmittelaufnahme und damit in ihrem Signalintensitätsverhalten unbeeinflusst. Dieses Ergebnis ist deswegen in sich schlüssig, da Metaphyse und Azetabulum eine andere Blutversorgung haben als die Epiphyse, und der Sinn der Hüftgelenktamponade darin bestand, nur die Gefäße zu tamponieren, die selektiv die Epiphyse versorgen.

Der Einfluss der mit der Hüftgelenktamponade verbundenen operativen Manipulation auf die Durchblutung allgemein und regional auf die Hüfte ist schwer abschätzbar. Eine Überlegung könnte sein, dass der operative Zugang selbst, und nicht die Anlage der Hüftgelenktamponade, eine arterielle Ischämie der Femurkopfepiphyse verursacht haben könnte. Aus diesem Grund wurden in den Kontrollgruppen alle Tiere scheinoperiert, d. h. alle chirurgischen Schritte wurden identisch zu denen der Versuchgruppen durchgeführt. Die einzige Ausnahme bestand darin, dass am Ende der Operation keine intraartikuläre Druckerhöhung und somit keine Gefäßtamponade erfolgte.

Die Ergebnisse zeigen, dass alle Tiere dieser Kontrollgruppe ein normales, unverändertes Signalintensitätsverhalten hatten, das sich nicht von dem der jeweils kontralateralen, nicht operierten Hüfte unterschied. Daraus lässt sich schließen, dass das injizierte Kontrastmittel unbeeinflusst in der untersuchten Knochenregion an- und abflutete^{22,115}. Dies wurde als Beweis gewertet, dass die Erhöhung des intraartikulären Druckes selbst, und nicht der operative Zugang, die arterielle Ischämie der Femurkopfepiphyse verursachte.

6.1.2 Intraossäre Druckerhöhung

Intraossäre Druckerhöhungen werden als wesentliches Begleitphänomen bei der Entstehung einer Hüftkopfnekrose angesehen^{28,52}.

Pathogenetisch wird ein venöser Rückstau zum Femurkopf verantwortlich gemacht⁵⁹, gefolgt von einem intraossären Ödem mit messbarer Erhöhung des intraossären Knochendrucks bis auf sechsfach erhöhte Werte^{28,52}.

Bei einseitiger Hüftkopfnekrose fand die Arbeitsgruppe um Zizic ebenfalls Knochendruckerhöhungen auf der kontralateralen Seite bei 50% der Patienten ¹²⁵.

Allerdings ist das intraossäre Ödem nicht in allen Fällen einer Hüftkopfnekrose nachweisbar ^{36,117,122}.

Mit dem hier angewendeten Modell konnte gezeigt werden, dass durch intraartikuläre Druckerhöhung die Induktion einer arteriellen, reversiblen Durchblutungsstörung der Femurkopfepiphyse am Schwein möglich ist. Es konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass eine intraartikuläre Druckerhöhung mit eindeutigen Änderungen des Signalintensitätsverhaltens der untersuchten Region einhergeht, wie die veränderten Verlaufsgrafiken der ischämischen Epiphysen belegen. Die hier ausbleibenden Signalintensitätsanstiege sind auf eine ausbleibende Kontrastmittelanreicherung im Knochen und damit hochwahrscheinlich auf intraossären Störungen der Perfusion in der Epiphyse zurückzuführen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der intraossäre Druck über eine in das Hüftgelenk eingebrachte Kanüle mit angeschlossenem Druckmesser ermittelt und kontinuierlich überwacht. Gemäß den ersten Versuchen von Arnoldi und seinen Mitarbeitern ⁴ konnte demonstriert werden, dass mit dem gewählten Modell die Erhöhung des intraartikulären und damit konsekutiv auch des intraossären Druckes auf einen Wert möglich ist, der weit über dem arteriellen Druck liegt. Dies bedingt eine arterielle Gefäßtamponade der intrakapsulär verlaufenden Gefäße und verursacht eine Durchblutungsstörung der Femurkopfepiphyse ^{75,109}.

Die Messung des intraossären Drucks wurde in den 70er Jahren insbesondere von Ficat, Arlet und Hungerford in der Diagnostik von frühen Stadien der Hüftkopfnekrose klinisch angewandt. Allerdings ist wegen des technischen Aufwands dieses invasiven Verfahrens bei einer geringen Sensitivität die klinische Anwendung bis auf vereinzelte operative Zentren zurückgegangen. ^{2,28,51,52}.

6.2 Bewertung der kernspintomografischen Ergebnisse

6.2.1 Konventionelle Kernspintomografie

In den letzten Jahren konnten mit Hilfe der Kernspintomografie bemerkenswerte Fortschritte in der Diagnostik der Femurkopfnekrose gemacht werden ^{10,69,115}. Häufig können umschriebene Areale mit abnormalen Signalalterationen in fortgeschrittenen Stadien der FKN auf Spinecho-Aufnahmen erfasst werden, wobei gezeigt werden konnte, dass das sog. „double-line“-Zeichen pathognomonisch für eine Osteonekrose ist ⁸⁰.

Frühe, aber unspezifische Signalveränderungen in T₂-gewichteten Aufnahmen basieren auf einer diffusen Erhöhung des Signals und können ein Knochenmarködem repräsentieren ¹¹⁷. Auch eine frühe Umwandlung des Knochenmarks in Fettmark kann mit dem Initialstadium der FKN assoziiert sein, sofern die Fettverteilung nicht zentral lokalisiert ist ⁸⁰. Diese Veränderungen könnten früheste Kriterien einer Femurkopfnekrose oder selbst einen prädisponierenden Faktor darstellen ^{47,80,117}.

Allerdings können diese Veränderungen auch aufgrund anderer Genesen, wie Frakturen, Entzündungen, Tumoren oder temporärer Veränderungen ohne Krankheitswert entstehen, so dass die Diagnose einer Femurkopfnekrose mittels nativer MRT nicht früh genug zu stellen ist. Auch zeigen in klinischen Langzeitstudien nur ca. 50% aller Patienten mit o. g. Veränderungen im Verlauf eine manifeste Femurkopfnekrose^{47,80}.

T₂-gewichtete Aufnahmen ermöglichen die klinisch wichtige Differenzierung zwischen lebendem, mesenchymalem Granulationsgewebe und nekrotischem Knochenmark mit amorphen, intertrabekulären Zellresten. Eine spezifischere Unterscheidung zwischen nekrotischen und nicht-nekrotischen Bezirken ist aber allein anhand der MRT-Signalintensität nicht immer möglich⁶⁹.

Letztendlich können sogar normale kernspintomografische Befunde eine frühe FKN nicht ausschließen. Es existieren histologisch verifizierte Fälle von Femurkopfnekrosen, die sich in Spinecho-Sequenzen unauffällig dargestellt hatten¹¹⁵.

Insgesamt besteht ein Unvermögen der nativen MRT, Regionen mit einer akuten Ischämie zu detektieren. Klinische Studien zeigten bei Patienten mit akuter Schenkelhalsfraktur im konventionellen MRT keinerlei Signalalterationen des Knochenmarks^{69,115}. Diagnostische Methoden wie die intraossäre Knochendruckmessung, Knochenbiopsien und intramedulläre Venografien, die eine frühe FKN sicher erfassen können, stehen zur Verfügung, allerdings sind diese Techniken aufgrund ihrer Invasivität meistens nicht indiziert.

In früheren Studien konnte durch unsere Arbeitsgruppe belegt werden, dass eine akute, massiv erhöhte intraossäre Druckerhöhung der Femurepiphyse nicht mit Signalveränderungen im nativen kernspintomografischen Bild einhergehen muss^{98,99}. Auch Cova und Tsukamoto konnten in ihren experimentellen Studien u. a. demonstrieren, dass sowohl akute arterielle als auch venöse Durchblutungsstörungen des Knochens im nativen MRT nicht erfassbar sind^{22,115}.

6.2.2 Dynamische Kernspintomografie

Weil die konventionelle kernspintomografische Bildgebung nicht in der Lage ist, akute ossäre Perfusionsstörungen zu detektieren, stellt die dynamische MRT einen großen Fortschritt in der Erfassung von Durchblutungssituation dar. Sie ist ein häufig eingesetztes Verfahren in der Diagnostik von entzündlichen Veränderungen und Beurteilung von Weichteilgewebe ⁴⁶. In der dynamischen MRT wird konstitutiv ein Kontrastmittel eingesetzt, meistens wird Gadolinium-DTPA verwendet. Die Darstellung der resultierenden Signalintensitätsveränderungen als Grafik (Signalintensitäts-Zeit-Intervalle) zeigen typische Kurvenverläufe, die jedoch von verschiedenen Parametern, wie der untersuchten Gewebekonsistenz, der verwendeten Pulssequenz, der Feldstärke und der initialen T₁ oder T₂-Wichtung abhängen.

In vorausgehenden Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die dynamische, kontrastmittelverstärkte MRT in der Lage ist, akute arterielle und venöse Perfusionsveränderungen des Knochens zu detektieren ^{22,115}. Damit steht ein nicht-invasives Verfahren zur Verfügung, das in der Lage ist, akute arterielle und venöse Durchblutungsstörungen des Knochens zu erfassen.

Ziel der vorliegenden Studie war die Dokumentation von Perfusionsveränderungen im proximalen Femur vor, während und nach einer akuten Ischämie. Aus diesem Grund wählten wir schnelle Pulssequenzen und den Einsatz des i.v. verabreichten Kontrastmittels Gadolinium-DTPA zur Erfassung physiologischer und pathologischer Perfusionsveränderungen im Knochen.

Nach der unilateralen Hüftgelenktamponade zeigten sich klare Unterschiede in den Verlaufsgrafiken zwischen den ischämischen und den Kontrollseiten. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich außerdem in den relativen Signalintensitätsanstiegen zwischen den ischämischen und den Kontrollseiten. Diese erheblichen Reduzierungen der Signalintensität sind für die ischämischen Epiphysen während der Hüftgelenktamponade zu erwarten gewesen, weil die Menge des Kontrastmittels, das über den intravaskulären Raum in die untersuchte Region fließt (hier die Epiphyse), drastisch reduziert worden war und dadurch ebenfalls die Menge an Kontrastmittel, die nachfolgend zum extrazellulären Raum gelangte, beeinflusst wurde.

Durch die in unserer Studie angewandte kernspintomografische Beurteilung scheint es möglich, exakte Unterscheidungen zwischen einer normalen oder gestörten Durchblutungssituation anhand des Signalintensitätsverhaltens der untersuchten Region, also anhand einer einzelnen Grafik oder deren Kennzahl zu treffen.

6.2.3 Technische Aspekte

Das von uns in dieser Studie beobachtete Muster der Signalintensitäts-Kurvenverläufe nach Gadolinium-Kontrastmittelinjektion entspricht dem, was über das *in vivo* Verhalten dieses Kontrastmittels im allgemeinen bekannt ist und findet Ausdruck im typischen zweiphasigen Verhalten: nach einem schnellen Anfluten des Gadolinium-DTPA in den intravasalen und extrazellulären Raum folgt ein langsames Auswaschen des Kontrastmittels aus dem extrazellulären Raum.

Auch in unserer Arbeit ergibt sich dieses Bild aufgrund der dynamischen Veränderungen der Signalintensitäten des i.v. applizierten Kontrastmittels Gadolinium-DTPA über die Dauer von 64 FFE-Sequenzen. Der initiale schnelle Anstieg der Signalintensität im Kurvenverlauf unmittelbar nach der Kontrastmittelinjektion reflektiert seine Präsenz im intravaskulären Raum ebenso wie seine zunehmende Verteilung im extrazellulären Raum. Ein extrazelluläres Kontrastmittel wie Gadolinium ist schnell wieder aus dem intravasalen Raum ausgewaschen und ein Gleichgewicht im extrazellulären Raum wird durch eine gleichmäßige Verteilung erreicht. Dadurch ergibt sich ein graduelles Auswaschen des Kontrastmittels, welches dem langsameren Abfall der Signalintensität in den Verlaufsgrafiken entspricht.

Die Signalintensität selbst ist eine sehr komplexe Funktion der Gadoliniumkonzentration, die von der Relaxationszeit des untersuchten Gewebes abhängt. Die konkrete funktionale Abhängigkeit wird durch die angewendete Pulssequenz bestimmt. In dieser Studie wurde eine Gradienten-Echo-Sequenz verwendet. Wenn die Repetitionszeit nicht zu groß wird, resultiert dies in einer signifikanten transversalen Magnetisierung und der Ausdruck der Signalintensität in T_1 , T_2 , TE , TR und dem Auslenkwinkel wird sehr komplex. Ferner muss die Abhängigkeit von T_1 und T_2 von dem Kontrastmittel bedacht werden. In der vereinfachtesten Form ist der Grad der Anreicherung (Enhancement) indirekt proportional zur Konzentration des verwendeten Kontrastmittels.

6.2.4 Mögliche Ursachen der Signalintensitätsänderungen

In der Literatur sind Durchblutungsraten verschiedener Tierspezies ermittelt worden, insbesondere beim Hund und beim Zwergschwein (Minipig). Die Durchblutungsmessungen erfolgten mit unterschiedlichen Methoden. Übereinstimmend fand sich eine große Streubreite der epiphysären Grunddurchblutung, wobei Seitenunterschiede beim selben Versuchstier von bis zu 100% festgestellt wurden⁷¹. Insbesondere interindividuelle Unterschiede in der Durchblutung derselben Region bei Tieren derselben Rasse sind bekannt und werden als physiologische Variationen der Durchblutungsmessgröße angesehen^{58,71,75,108}.

In dieser Studie wurden keine absoluten, sondern relative Signalintensitäten gemessen und ausgewertet, so dass die hier vorliegenden Ergebnisse unabhängig von eventuellen interindividuellen Varianzen ermittelt wurden.

Die dynamische Kernspintomografie selbst ist von verschiedenen Parametern abhängig, wie die Wahl von Pulssequenzen, Feldstärken und T₁- oder T₂-Wichtungen. Eine wichtige Rolle spielt außerdem die Verteilung des applizierten Kontrastmittels im untersuchten Gewebe⁴⁶. In dieser Studie wurden alle technischen Variablen konstant gehalten, um eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Daraus resultierend wurde nur eine koronare Schnittebene durch Femurkopf und Azetabulum gelegt, weil eine zweite Ebene zu Ungenauigkeiten geführt und eine direkte Korrelation der jeweils untersuchten Regionen miteinander unmöglich gemacht hätte. Weiterhin können auch Ungenauigkeiten in der Kennzeichnung der untersuchten Regionen zu Signalintensitätsänderungen führen, wenn die manuelle Markierung der ROI nicht exakt durchgeführt wird oder die untersuchte Region eher klein wird und nur wenig Pixel beinhaltet.

6.3 Vergleich mit anderen Studien

6.3.1 Intraartikuläre Druckerhöhung

Die Methode der intraartikulären Druckerhöhung ist bereits 1964 von Woodhouse und später von Tachdjian und Grana erfolgreich umgesetzt worden. In ihren Studien konnten sie zeigen, dass bereits Drücke ab 50 mmHg zu einer Tamponade des venösen Abflusses aus der Femurkopfeiphyse führen können^{109,123}. Dabei spielt die besondere Blutversorgung der Epiphyse eine bedeutende Rolle. Die extraossär, aber intrakapsulär liegenden arteriellen und venösen Gefäße liegen sehr exponiert und sind damit anfällig für eine Traumatisierung oder Kompression.

Vor dem Wachstumsabschluss fungiert die noch offene Epiphysenfuge als Barriere gegen die Blutversorgung und verhindert eine Drainage zur Metaphyse, so dass eine intraossäre Drucksteigerung mit konsekutiver Unterbrechung der Durchblutung schnell zu einer Ischämie der Femurkopfeiphyse führen kann.

Tachdjian und Grana konnten ab einer intraartikulären Druckerhöhung von 200 mmHg die Entwicklung einer avaskulären Nekrose feststellen. Borgsmiller und seine Mitarbeiter konnten Osteonekrosen schon bei Drücken um 150 mmHg feststellen, Lucht und seine Arbeitsgruppe bestätigten dies in ihren Studien^{13,75,109}. Woodhouse beschrieb eine venöse Stauung von nur 50 mmHg als ausreichend für die Entwicklung einer Femurkopfnekrose, wobei diese Stauung über einer Zeitdauer von 12 Stunden gesetzt wurde. Unter denselben Voraussetzungen konnte Lucht lediglich eine Reduktion der femoralen Durchblutung ohne konsekutive Osteonekrose feststellen^{75,123}.

Ebenso wie die Höhe des Druckes ist die notwendige Dauer der Tamponade in der Literatur strittig. Während Tachdjian eine Mindestdauer von 10 Stunden postuliert, um die sichere Induktion einer Hüftkopfnekrose zu gewährleisten, setzt Kenzora sogar eine Mindestzeit von 48 Stunden voraus, um eine ausreichende Schädigung ischämischer Osteozyten zu erhalten^{63,109}. Andere Autoren sind sich einig, dass eine ischämisch bedingte Schädigung der Osteozyten bereits nach weniger als sechs Stunden eintritt^{94,118}. James und Steijn-Myagkaya gehen sogar von einer nur vierstündigen Ischämietoleranz der Osteozyten aus⁵⁶. Auch Ganz et al. konnten bei einem Druck von nur 80 mmHg bereits nach vier Stunden persistierende Durchblutungsstörungen im Femurkopf nachweisen³³. Bei der genannten Studie von Vegter und Lubsen zeigten sich mikroskopisch Zeichen einer osteozytären Schädigung nach einer Ischämiezeit von zwei und vier Stunden, komplette Zelluntergänge ließen sich aber erst nach einer Ischämiedauer von sechs Stunden belegen.

Aufgrund dieser Überlegungen wählten wir zur Induktion einer sicheren Ischämie einen intrakapsulären Druck von 250 mmHg über eine Dauer von sechs Stunden. Die erfolgreiche Erzeugung einer epiphysären Ischämie ist in unseren Ergebnissen nachgewiesen.

6.3.2 Kortikosteroidmedikation

Die hochdosierte präoperative Kortisonmedikation zeigte keinen Einfluss auf den charakteristischen Kurvenverlauf der Signalintensitäten. Möglicherweise muss die Vermehrung der Fettzellen im Knochenmark, die durch diese Medikation verursacht wird, erst weiter fortschreiten, bevor Signalintensitätsveränderungen in der Kernspintomografie darstellbar werden.

Die Epiphyse selbst zeigte keine statistisch relevanten Veränderungen aufgrund der Kortisonmedikation. Im Gegensatz dazu waren die gemessenen Signalintensitäten der Metaphyse während der Versuchsphase der Grunddurchblutung in der Kortison-Gruppe signifikant vermindert.

Damit zeigt die vorliegende Studie, dass die kurzzeitige, hochdosierte Kortikosteroidmedikation zu einem deutlich reduzierten relativen Signalintensitätsanstieg in der Metaphyse führte. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Kortikosteroidmedikation zu einer deutlich verminderten Grunddurchblutung der Metaphyse geführt hatte. Diese isolierte Wirkung der Kortikosteroidmedikation auf die Durchblutungsrate des Knochens konnte bisher in keiner experimentellen Studie gezeigt werden. Auch klinisch ergibt sich hierfür kein Anhalt, allerdings ist die bekannte Fallzahl von Osteonekrosen nach einer kurzzeitigen hochdosierten Kortikosteroidmedikation sehr gering.

Die Metaphyse hat eine andere Blutversorgung als die Epiphyse und eine höhere Durchblutungsrate^{58,75,124}. Dieses Merkmal könnte der Grund für die hier gemessenen Veränderungen in der Metaphyse sein. In der Literatur beschrieb bisher nur Yamamoto eine Osteonekrose der Metaphyse nach Kortisonmedikation¹²⁴. Er war ebenfalls der Meinung, dass die unterschiedliche Durchblutungssituation von Epiphyse und Metaphyse der Grund für seine Beobachtungen sein könnte.

In der Literatur finden sich Angaben, dass in der Metaphyse anderer Tierspezies, im Gegensatz zur Epiphyse, die höchsten Durchblutungsraten bestehen^{58,75,124}. Möglicherweise reagiert die Metaphyse aus diesem Grund schneller auf eine Kortikosteroidmedikation als die Epiphyse, und eine Abnahme der Basisdurchblutung durch Fettzellhypertrophie ist hier früher messbar als in der Epiphyse. Auf der anderen Seite könnte eben diese bessere Durchblutung auch der Grund dafür sein, dass das Krankheitsbild der Osteonekrose in der Metaphyse nicht bekannt ist. Vermutlich besteht aufgrund der höheren Durchblutungsrate der Metaphyse eine höhere Kompensations- und Regenerationsfähigkeit im Vergleich zur Epiphyse.

In der Literatur ist wenig bekannt über den Einfluss von Steroiden auf die Durchblutung des Knochens. Vielmehr finden sich Angaben zur Änderung des Lipidstoffwechsels und histologische Veränderungen in Form von intraossärer Fettzellhypertrophie, Fettembolisationen oder direkten Zellschädigungen^{58,119,120,124}.

Eine mögliche Pathogenese ist die in der Literatur beschriebene Zunahme des Fettzellgehaltes des Knochenmarks, das zu einer Okklusion der subchondralen Gefäße führt. Die mit der Fettzellhyperplasie einhergehende intraossäre Drucksteigerung führt zu einer zusätzlichen Minderperfusion, aus der eine Ischämie resultieren kann. Da für den Knochen keine Möglichkeit besteht, einen durch eine Erhöhung des Fettgewebsanteils erhöhten intraossären Druck durch Expansion zu kompensieren, resultiert aus der Druckerhöhung eine Tamponade der subchondralen Gefäße. Andere nekrosefördernde Veränderungen durch Kortikosteroide sind die Hyperkoagulabilität des Blutes, Fettembolien intraossärer Gefäße, die Hyperfibrinolyse des Plasmas, Vaskulitiden, Alteration des Lipidstoffwechsels u.v.m.

Einheitlich wird jedoch eine multifaktorielle Genese der Osteonekrose angenommen und eine alleinige Schädigung der Zellen durch Kortikosteroide wird ausgeschlossen^{58,63,64}. Obwohl Fälle von Osteonekrosen nach einmaliger Gabe einer hochdosierten Kortisonmedikation bekannt sind^{53,105}, ist es bisher nicht gelungen, eine Osteonekrose experimentell durch Kortikosteroidgabe zu erzeugen^{31,55}.

Wahrscheinlich ist erst die Kombination einer für Osteonekrosen prädisponierenden Grunderkrankung mit einer Kortikosteroidmedikation ursächlich für die Entstehung einer Knochennekrose. Für diese Hypothese fehlen in der Literatur genaue Inzidenzangaben. Allerdings berichten Kenzora et al. über Studien von Patienten mit chronischem Nierenversagen, die trotz Langzeitdialyse und Urämie nie eine Osteonekrose entwickelten, bei denen aber nach zusätzlicher Kortikosteroidgabe plötzlich dieses Krankheitsbild auftrat⁶⁴. Zusammenfassend kann wahrscheinlich davon ausgegangen werden, dass eine Kortikosteroidmedikation bei entsprechender Disposition als osteonekrose-induzierend angesehen werden kann.

6.3.3 Dynamische Kernspintomografie

Maria Cova und ihre Mitarbeiter waren die ersten, die 1991 eine dynamische, kontrastmittelverstärkte Kernspintomografie durchführten, um eine akute Ischämie im Hundemodell zu erkennen ²². Zehn Hüften von fünf gesunden Hunden wurden für 14 Minuten nach einer venösen Gadolinium-DTPA-Bolusinjektion gescannt. Anschließend wurde eine Ischämie jeweils eines Femurkopfes durch eine irreversible arterielle Embolisation der großen zuführenden Gefäße erzeugt. Nach der unilateralen Embolisation waren die nativen Spinecho-Aufnahmen der Femurköpfe unauffällig, es zeigten sich aber statistisch signifikante Unterschiede in der Kontrastmittelanreicherung zwischen den embolisierten und den Kontrollhüften. Durch eine zusätzliche Durchblutungsmessung mittels der Mikrosphärentechnik fand Cova eine hohe Korrelation ($r=0,81$) zwischen den kernspintomografischen Ergebnissen und den Daten der Mikrosphärentechnik. Daraus zog sie die Schlussfolgerung, dass unter Einsatz der dynamischen MRT akute Perfusionsstörungen detektiert werden können, bevor die native MRT dazu in der Lage ist.

Tsukamoto und seine Arbeitsgruppe wiederholten ein Jahr später diese Studie an fünf Hunden, indem sie nun eine unilaterale, venöse Ligatur der Vena iliaca communis und der Vena circumflexa lateralis durchführten. Auch Tsukamoto korrelierte seine kernspintomografischen Ergebnisse mit den Durchblutungsergebnissen anhand der Mikrosphärenmethode ¹¹⁵. Hier zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Änderungen der Signalintensität nach der venösen Ligatur mit einer Reduktion der Signalintensitäten von 25 bis 45% im Vergleich zu den Kontrollhüften. Dabei ergaben sich die größten relativen Signalintensitätsreduktionen im proximalen Femurkopf. Diese Studie zeigte, dass die dynamische MRT auch zur Erfassung venöser Perfusionsstörungen des Knochens einsetzbar ist.

Cova und Tsukamoto fanden zwar charakteristische Signalintensitätsänderungen, konnten aber aufgrund des gewählten Modells keine Informationen über die Reperfusion gewinnen. Weiterhin war es ihnen aufgrund der kleinen Fallzahlen der Versuchstiere (jeweils $n=5$) nicht möglich, eine Basis zur Evaluation des Perfusionsmodells zu schaffen.

Nakamura et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine experimentell erzeugte Osteonekrose des Femurkopfes in der Histologie bereits nach drei Tagen sichtbar wurde. Damit korrelierende Signalintensitätsveränderungen konnten allerdings innerhalb der ersten sieben Tage nicht festgestellt werden ⁸³.

Erste experimentelle Untersuchungen zur Früherkennung der Femurkopfnekrose am Schwein mittels Änderungen der Signalintensitäten wurden von Philipp Lang beschrieben ⁶⁹. Er konnte 24 Stunden nach kompletter Resektion der Femurköpfe am entnommenen, toten Femurknochen signifikante Signalintensitätsabnahmen in T_1 -gewichteten Sequenzen nachweisen, die nach 72 Stunden wieder ihre initialen Werte annahmen. Allerdings gelang es ihm während der gesamten Versuchsdauer nicht, signifikante Signalintensitätsänderungen in den T_2 -gewichteten Aufnahmen festzustellen, so dass eine

Unterscheidung zwischen lebendem, mesenchymalen Granulationsgewebe und nekrotischem Knochenmark nicht möglich war.

In der vorliegenden Arbeit war die Detektion der akuten Ischämie erfolgreich. Es gelang, ein reversibles Modell zu entwickeln, dass nach einer festgelegten Ischämiezeit eine Reperfusion des Knochens erlaubt. Der Einsatz der dynamischen Magnetresonanztomografie ermöglichte die Messung von Durchblutungsverhältnissen eines definierten Knochenareals nach grafischer Aufzeichnung der erhaltenen Signalintensitätsmuster. Die Auswertung der großen Anzahl von Grafiken und die Möglichkeit der Beurteilung einer Reperusionsphase führten zur Entwicklung eines mathematischen Modells und damit zu dem Versuch, eine Durchblutungssituation mathematisch erfassbar und beurteilbar zu machen.

Unsere große Fallzahl (520 Verlaufsgrafiken) lässt Aussagen über das Perfusionsmodell zu. Die Evaluation der großen Zahl von Verlaufsgrafiken und die Untersuchung der Reperusionsphase führte zu einem mathematischen Modell, das es möglich machte, Perfusionsstörungen eines Knochenareals nicht nur mit einem Wert zu versehen, sondern ebenfalls normale Durchblutung, arterielle und venöse Durchblutungsstörungen zu diskriminieren. Diese Unterscheidung war empirisch und aufgrund der großen Fallzahl möglich, die einen hohen Voraussagewert der intraossären Durchblutungssituation erlaubte.

Trotzdem müssen weitere Studien zur Prüfung der Validität und Reproduzierbarkeit der hier gewonnen Ergebnisse folgen.

6.3.4 Reperfusion

Neben der Ischämiedauer ist die Möglichkeit und Art der Reperfusion ein entscheidender Faktor für die Überlebens- und Regenerationsfähigkeit der Osteozyten. In der Literatur gibt es bisher nur wenige Untersuchungen über das Reperusionsverhalten des Knochens, was sicher auch damit zusammenhängt, dass die meisten Modelle bisher eine irreversible Schädigung der knöchernen Gefäßversorgung zur Induktion der Ischämie angewendet haben und damit die Untersuchung einer Reperfusion unmöglich machten. Lucht fand 1983 eine signifikante reaktive Hyperperfusion des Knochens nach Ischämie ⁷⁵.

Eine Aussage über die absoluten Durchblutungsraten und damit die Beurteilung, ob eine reaktive Hyper- oder Minderperfusion der Reperusionsphase auftrat, ist anhand der hier erhaltenen Daten nicht möglich, denn in der vorliegenden Studie waren die absoluten Durchblutungsraten in ml/min nicht gemessen worden, sondern es wurde das Signalintensitätsverhalten des Knochens nach Kontrastmittelgabe erfasst. Die Charakteristik der Verlaufsgrafiken in der Reperusionsphase zeigte sich in der Epiphyse unbeeinflusst, während in der Metaphyse Fälle gestörter Kontrastmittelauswaschung auftraten, die als venöse Abflussstörung interpretiert wurden. Offenbar

scheint die Epiphyse in dieser Studie von einer sechsstündigen Ischämie in ihrem Signalintensitätsverhalten nicht beeinflusst worden zu sein, während in 10 Fällen in der Metaphyse erste Veränderungen, die als postischämische Störungen interpretierbar sind, zu detektieren gewesen waren. Auch hier stellt sich wieder die Frage (vergleiche auch Kapitel 6.3.2 Kortikosteroidmedikation), ob Epiphyse und Metaphyse aufgrund unterschiedlicher Durchblutungsraten und Blutversorgung unterschiedlich vulnerabel für bestimmte Noxen sein könnten. Eine mögliche Erklärung für die erhaltenen Ergebnisse könnte eine schnellere Reaktion der Metaphyse auf die Ischämie sein, während in der Epiphyse so früh noch keine Veränderungen zu beobachten gewesen waren.

6.4 Kritik der Methode

6.4.1 Grenzen des Studienmodells

Das hier vorliegende Modell der intraartikulären Druckerhöhung entspricht einem Osteonekrosemodell, das bei der Femurkopfnekrose des Kindesalters (Morbus Perthes) oder der Femurkopfnekrose des Erwachsenen mit Ergussbildung oder einer Schenkelhalsfraktur mit Unterbrechung der versorgenden Gefäße angenommen wird. Am noch nicht ausgewachsenen Schwein stellt die Epiphysenfuge eine Barriere gegen eine intraossäre Blutversorgung dar. Dieses Modell ist weniger gut übertragbar auf die nicht-traumatische FKN des ausgewachsenen Menschen, war aber zur Induktion einer kompletten arteriellen Ischämie in dieser Arbeit von entscheidender Bedeutung.

In der Mehrzahl der Fälle hat die Femurkopfnekrose jedoch eine nicht-traumatische Genese wie Kortisontherapie oder Alkoholabusus, und die präzise Pathogenese bleibt unbekannt. Obwohl Mechanismen der direkten arteriellen Okklusion diskutiert werden, einschließlich dem Verschluss kleiner Gefäße aufgrund einer Vaskulitis, Mikrofrakturen und endarteriellen Fettembolien, hat sich keiner dieser Mechanismen als dominant in der Pathogenese der nicht-traumatischen Femurkopfnekrose erweisen können. Es ist viel eher von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen¹⁰¹. In der Vergangenheit hat die direkte Messung des intraossären Druckes gezeigt, dass erhöhte Werte häufig mit der Manifestation einer FKN assoziiert sind und den pathologischen Status einer vaskulären Stase suggeriert^{51,52}. Die kausale oder temporäre Beziehung dieser Erkenntnisse zur Entwicklung der Erkrankung bleibt allerdings bisher unklar.

In einer anderen Studie, in der histologische Befunde von FKN-Patienten gewonnen wurden, die unter Kortikosteroidmedikation standen oder unter Alkoholismus litten, zeigte sich eine erhebliche Proliferation von Fettzellen des Knochenmarks, die neben einer Schwellung und Nekrose des Fettmarks zu einem fast vollständigen Verlust der vaskulären Sinusoide führte¹⁰¹. Die konsekutive

Kompression der Sinusoide nach Fettzellhypertrophie verursacht eine venöse Stase und später eine Ischämie, was als ein weiterer, möglicher Pathomechanismus der Osteonekrose diskutiert wird.

Die hier vorliegende Studie entspricht einer akuten, sechsständigen Ischämie des Knochens mit anschließender vierständiger Reperfusion und lässt somit keine Aussagen über den chronischen Verlauf nach einer solchen Schädigung zu. Die Ausprägung einer konsekutiven Femurkopfnekrose als Konsequenz der sechsständigen Durchblutungsunterbrechung kann nur angenommen, aber hier nicht bewiesen werden.

Der Einfluss einer vierzehntägigen, hochdosierten Kortikosteroidmedikation auf den Knochen musste in Anwendungsdauer und Dosierung standardisiert werden und entspricht nicht einer Dauermedikation. Allerdings fordern gewisse Krankheitsbilder kurze, hochdosierte Kortikosteroidgaben, wie Polytraumata oder spinale Raumforderungen, und sich daraus entwickelnde Femurkopfnekrosen sind beschrieben worden^{53,55}. In dieser Arbeit führte die kurzzeitige, hochdosierte Methylprednisolongabe zu nachweisbaren intraossären Veränderungen der Metaphyse im dynamischen MRT, die wahrscheinlich auf eine Durchblutungsminderung des Knochens zurückzuführen sind.

6.4.2 Grenzen der dynamischen Kernspintomografie

Es muss betont werden, dass die Signalintensität nach Kontrastmittelgabe nicht einfach der Gadolinium-DTPA-Konzentration im untersuchten Gewebe entspricht. Diese Beziehung ist viel mehr eine pulssequenzabhängige, komplexe Funktion der Gewebe-Relaxationszeiten, die indirekt proportional zum Kontrastmittel ist, aber nicht einer definierten Durchblutungsmenge entspricht.

Letztendlich wird nicht die quantitative Kontrastmittelaufnahme einer bestimmten Region gemessen, sondern die Signalintensitätsanstiege der untersuchten Region nach Kontrastmittelgabe. Durch diese indirekte Messung wird auf die ossäre Perfusion zurückgeschlossen. Das bedeutet, dass eine quantitative Durchblutung in ml/min nicht gemessen werden kann, wie es z.B. mit Mikrosphären-Technik möglich wäre.

In ihrem Gesamtwert geminderte Durchblutungen waren nicht darstellbar, da keine absoluten Kurvenverläufe zur Auswertung kamen. Vielmehr wurden relative Signalintensitätsveränderungen nach Kontrastmittelgabe dargestellt. Aus dieser Tatsache folgt, dass hier keine Differenzierung in beispielsweise eine reaktive epiphysäre Hyperämie in der Reperfusionsphase oder eine temporäre Hyperperfusion des ipsi- und kontralateralen Azetabulums während der Ischämie, wie sie von Lucht beschrieben wurden, möglich ist⁷⁵. Die dynamische MRT dagegen ermöglicht Rückschlüsse auf und damit eine qualitative Beurteilung der Durchblutungssituation.

Grundsätzlich sind dieser hier angewendeten Methode Grenzen gesetzt. Wird die untersuchte Region sehr klein, wirken sich Ungenauigkeiten in der manuellen Markierung der ROI zunehmend aus. In der vorliegenden Studie waren die Ergebnisse des Azetabulums nicht aussagekräftig, da sich auch in der

präoperativen Versuchphase gestörte Verlaufsgrafiken zeigten, obwohl in dieser Versuchphase von einer ungestörten ossären Perfusion, wenigstens in der nicht vorbehandelten Versuchstiergruppe, auszugehen ist. Möglicherweise sind diese Ergebnisse auf die Tatsache zurückzuführen, dass das Azetabulum in der koronaren Schnittebene nur sehr schmal dargestellt werden kann. Kleinste Ungenauigkeiten in der Kennzeichnung der ROI könnten zu verfälschten Signalintensitäts-Zeit-Intervallen geführt haben. Diese Problematik stellte sich in der Kennzeichnung der Epiphyse und Metaphyse nicht, da diese Regionen im Vergleich sehr viel größer sind und sich exakt kennzeichnen lassen. Zur Erfassung von Perfusionsveränderungen des Azetabulums muss das in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung gekommene Modell weiter modifiziert werden, um o.g. Problematik zu umgehen. Aufgrund der laufenden Fortentwicklung der Computersoftware wird es sicherlich in naher Zukunft weiter verfeinerte und verbesserte Möglichkeiten der Bilderfassung und Darstellung bzw. der Kennzeichnung der entsprechenden Regionen geben, die eine exakte Kennzeichnung der ROI ermöglichen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie basieren auf einer umfangreichen Datenmenge (540 SI/t-Intervalle), die nach unserer Einschätzung eine solide Basis zur Evaluation dieses Durchblutungsmodells bilden. Die Reproduzierbarkeit sollte in Folgestudien anhand weiterer Tests evaluiert werden. Außerdem sollte die Präzision der kernspintomografischen Methode, insbesondere der möglichen intra- und interindividuellen Unterschiede der Untersucher, bei der Erfassung der ROIs evaluiert werden.

Dadurch, dass in dieser Studie die relativen Signalintensitäts-Anstiege und nicht die absoluten miteinander verglichen wurden, ist dieser Parameter unabhängig von der Basisdurchblutung oder verwandten Parametern. In der vorliegenden Arbeit ist eine Aussage über die Quantität der Durchblutung nicht möglich, allerdings ergeben sich aus dem angewendeten Modell Aussagen über das Signalintensitätsverhalten und konsekutiv über die Qualität der Knochenperfusion, was sich aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Varianzen in der Durchblutung des Knochens als die aussagekräftigere Methode erweisen könnte.

6.5 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Zunächst sind der Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse technische Grenzen gesetzt. Hämatopoetisches Knochenmark hat eine relativ höhere Kontrastmittelanreicherung als Fettmark, und wie zuvor beschrieben, gibt es Fälle der Femurkopfnekrose, in denen eine Umwandlung des roten Knochenmarks in Fettmark stattgefunden hat⁸⁰. In diesen Fällen könnte die Sensitivität der dynamischen MRT sinken und eine fettunterdrückende Sequenz erforderlich sein. Letztlich ist ein bekanntes Problem beim Einsatz der dynamischen MRT unter Verwendung einer Gradienten-Echo-

Sequenz der Verlust anatomischer Details des Knochenmarks als Folge von magnetischen Suszeptibilitätseffekten.

Grundsätzlich sind der Übertragbarkeit dieses Tiermodells auf die Femurkopfnekrose des Menschen Grenzen gesetzt. Zunächst ist es bisher in keinem Tiermodell, einschließlich den Studien zur venösen Okklusion, gelungen, eine manifeste, chronische Osteonekrose zu induzieren ¹¹⁵. Es muss offen bleiben, ob die in dieser Studie gesetzte Noxe einer sechsständigen Ischämie zu einer manifesten Osteonekrose geführt hätte, weil dies nur in einem Langzeitversuch überprüfbar gewesen wäre. Letztendlich bleibt zunächst unbekannt, ob die von uns im Tierversuch empirisch ermittelte Kennzahl auf den Menschen übertragbar ist. Das muss in Folgestudien überprüft werden.

6.5.1 Femurkopf

In der Pathogenese der Femurkopfnekrose scheint die intraossäre Druckerhöhung eine bedeutende Rolle zu spielen, deren Therapie die Core-decompression darstellt ^{28,52}. Für die intraossäre Druckerhöhung werden unterschiedliche Pathomechanismen verantwortlich gemacht, wobei die Ausbildung eines Knochenödems nach venösem Rückstau eine wesentliche Bedeutung erlangt. In unserer Studie wurde eine akute arterielle Ischämie induziert, eine direkte Übertragbarkeit auf die nicht-traumatische Femurkopfnekrose ist somit nicht gegeben. Allerdings konnten wir zeigen, dass die dynamische MRT in der Lage ist, auch venöse Perfusionsveränderungen des Knochens zu detektieren. Diese Perfusionsstörungen spielen eine erhebliche Rolle in der Entwicklung der Femurkopfnekrose und ihre frühe Erfassung würde einen bedeutenden Fortschritt in der Diagnostik und Therapiefindung bedeuten.

Die Entwicklung der Kennzahl als Quotient aus der zu- und abführenden Blutversorgung der untersuchten Knochenregion könnte zur Einschätzung der Durchblutungssituation und damit frühestmöglicher Erkennung möglicher Perfusionsstörungen führen, was entscheidend zur Wahl des suffizienten Therapieregimes beitragen könnte.

6.5.2 Azetabulum

Da die knöcherne Hüftgelenkpfanne von verschiedenen Arterien ernährt wird, ist bei der bekannt guten Gesamtdurchblutung des knöchernen Beckens die Verletzung der aus einem oder sogar zwei Versorgungsgebieten kommenden Gefäßen wahrscheinlich von den Nachbarregionen kompensierbar. Trotzdem sind Pfannennekrosen nach Dreifachosteotomien beschrieben ⁷⁴. Auch in der Hüftendoprothetik verdient die arterielle Versorgung des Azetabulums mehr Beachtung. Bei auftretendem Knochendefekt wird das Hauptaugenmerk auf Fremdkörpergranulome, mechanische Faktoren und Zementversagen gerichtet. Bei genauer Analyse der Pfannendefekte bei der Prothesenlockerung fallen jedoch typische Knochendefektmuster auf ⁶⁰. Diese Knochendefektmuster legen die Vermutung nahe, dass neben mechanischen Faktoren und Fremdkörpergranulomen hier auch

biologische Faktoren, wie segmentale avaskuläre Osteonekrosen der Hüftgelenkpfanne unterschiedlicher Ätiologie eine Rolle spielen. Fink et aliter fanden in 9,5% der von ihnen untersuchten Patienten mit bekannter Femurkopfnekrose knöcherne Veränderungen des Azetabulums, die sie als Azetabulumnekrose interpretierten³⁰. Weiterhin zeigte sich in zwei Fällen eine Azetabulumnekrose ohne ipsilaterale Femurkopfnekrose, was übereinstimmend mit Kida und seinen Mitarbeitern für das Auftreten einer isolierten Osteonekrose des Azetabulums sprechen könnte. Deswegen wäre der Einsatz des beschriebenen kernspintomografischen Verfahrens zum Screening nach Schwenkosteotomien und anderen operativen Techniken sinnvoll.

Außerdem sollte eine Osteonekroseentwicklung des Azetabulums in die Diskussion miteinbezogen werden, da sie eine mögliche Ursache der höheren TEP-Lockerungsraten nach Femurkopfnekrosen im Vergleich zu den Lockerungsraten nach Koxarthrose darstellen könnte. Bei der Überlegung, ob eine endoprothetische Versorgung des Hüftgelenkes aufgrund einer FKN mit oder ohne Pfannenersatz erfolgen sollte, könnte sich eine präoperative Untersuchung der azetabulären Durchblutung mit der dynamischen MRT als richtungsweisend herausstellen.

7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

7.1 Klinische Relevanz

Die dynamische Magnetresonanztomografie ist eine nicht-invasive, sichere und sensitive Methode zum Monitoring der Knochenperfusion. Dabei können verschiedene Regionen in einer einzigen Untersuchung differenziert und einzeln ausgewertet werden. Dieses Verfahren könnte frühe Veränderungen der Knochenperfusion, wie sie z. B. in den Frühphasen der Femurkopfnekrose oder nach einem Trauma vorkommen, erkennen und damit entscheidenden Einfluss auf die initiale Therapie der jeweiligen Erkrankung haben. Insbesondere unter Einsatz der entwickelten Kennzahl ist das angewandte Verfahren denkbar in der Frühdiagnostik, zum Screening von Risikopatienten und in Verlaufskontrollen, sowie therapiebegleitend zur Qualitätskontrolle der jeweiligen Behandlung. Schließlich ist das entwickelte Verfahren frühdiagnostisch, reproduzierbar und multipel einsetzbar.

Die klinische Praxis muss zeigen, ob sie in der Lage ist, die durch diese Arbeit eröffneten Möglichkeiten der Frühdiagnostik einzusetzen, um regelmäßig frühe Stadien zu erfassen und möglichst gelenkerhaltende Eingriffe durchführen zu können. Eine frühere Diagnostik würde alternative Therapieregime erlauben und vor möglichen Komplikationen der ansonsten notwendigen chirurgischen Therapie schützen. Aus diesem Grund wären möglicherweise Vorsorgeuntersuchungen für Patienten unter Langzeit-Kortikosteroidmedikation oder hochdosierter Kurzzeit-Kortikosteroidtherapie sinnvoll.

7.2 Weiterführende Forschung

In der vorliegenden Arbeit wurden frühe Perfusionsveränderungen vor, während und nach einer akuten Ischämie der Femurkopfepiphyse erfasst. Es muss in einer chronischen Anschlussstudie gezeigt werden, ob diese temporäre Noxe zu einer histologisch verifizierbaren Osteonekrose des Femurkopfes führt. Zur weiteren Eingrenzung der ischämischen Toleranzzeit könnten zeitlich gestufte Versuchstiergruppen zur Anwendung kommen, in denen die Ischämiedauer variiert wird. Außerdem sollten verschiedene zeitliche Intervalle zwischen der Einwirkung der Ischämie und der Untersuchung auf Osteonekrosezeichen gewählt werden, die eine histologische Beurteilung beinhalten muss. Mit der Anwendung der Mikrosphärentechnik zur Erfassung der quantitativen Durchblutungsraten der untersuchten Knochenregionen könnte über eine Korrelation dieser Methoden die dynamische MRT weiter validiert werden. Ebenfalls sollten chronische Anschlussstudien folgen, in denen eine zeitlich begrenzte venöse Okklusion gesetzt und deren Auswirkungen auf den Femurkopf untersucht werden können. Ein entscheidender Schritt wäre die Anwendung der dynamischen Kernspintomografie bei einer entsprechenden Anzahl gesunder Menschen, Patienten nach einer akuten Schenkelhalsfraktur und Patienten mit einer manifesten Femurkopfnekrose, um die Anwendbarkeit des entwickelten Index am Menschen überprüfen zu können.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist bei der Diagnose der Femurkopfnekrose empfindlicher als die konventionelle Röntgenuntersuchung, Szintigrafie oder Computertomografie. Es ist jedoch unbekannt, ob die MRT die Frühdiagnose einer akut aufgetretenen Ischämie des Femurkopfes erlaubt, wie sie z. B. nach medialer Schenkelhalsfraktur vorkommt, oder ob sie erste Perfusionsveränderungen des Knochens darstellen kann, wie sie in den Frühstadien der Femurkopfnekrose auftreten. Weiterhin spielt aufgrund der zahlreichen Indikationen zur Kortikosteroidtherapie die steroidinduzierte Femurkopfnekrose eine zunehmende Rolle.

In der vorliegenden Arbeit wurden am Schwein Perfusionsveränderungen des Femurkopfes vor, während und nach einer akut induzierten sechsstündigen Ischämie mittels der dynamischen Kernspintomografie erfasst. Ziel der tierexperimentellen Studie war die Gewinnung weiterführender Erkenntnisse über die Pathogenese der Femurkopfnekrose unter einer kurzzeitigen, hochdosierten Kortikosteroidmedikation und die Evaluation frühdiagnostischer Möglichkeiten der dynamischen MRT.

Durch Anbringen einer Hüftgelenktamponade und dadurch Erhöhung des intraartikulären Hüftgelenkdrucks auf 250 mmHg wurde in den Versuchstieren einseitig eine Ischämie der Femurkopfepiphyse induziert. Die Durchblutung der Epiphysen, Metaphysen und Azetabula wurde vor, während und nach der induzierten Ischämie im dynamischen MRT unter Einsatz des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA und schneller Fast-Field-Echo-Sequenzen erfasst. Dabei folgten einer sechsstündigen Ischämie vier Stunden Reperfusionzeit. Für ein aussagefähiges Ergebnis wurden tamponierte mit scheinoperierten Hüftgelenken verglichen (Versuchsgruppen I und II). Ebenso wurden Signale von Prednisolon-vorbehandelten und -unbehandelten Tieren aufgenommen und miteinander verglichen (Kontrollgruppen III und IV). Die vorherige Zuordnung der Tiere zu den verschiedenen Versuchsgruppen erfolgte randomisiert.

Die grafische Darstellung der resultierenden Signalintensitäts-Zeit-Intervalle wurde visuell (qualitativ) bewertet und nach der Entwicklung eines mathematischen Modells zusätzlich einer quantitativen Beurteilung zugänglich gemacht.

Die Kontrastmittelaufnahme während der einseitigen Gelenktamponade zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den ischämischen und Kontrollseiten. Ein Einfluss der angewandten Kortikosteroidmedikation auf die epiphysäre Knochenperfusion anhand der relativen Signalintensitätsanstiege konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. In der Reperfusionzeit zeigte die Epiphyse in allen, die Metaphyse in zwanzig Fällen Signalintensitätsveränderungen, die auf eine physiologische Durchblutung schließen lassen.

In vier Fällen ohne und sechs Fällen mit Kortikosteroidmedikation konnte ein verzögerter Kontrastmittelabfluss ermittelt und daraus auf eine venöse Abflussstörung in der Metaphyse geschlossen werden. Im Azetabulum zeigten sich in allen Versuchphasen einzelne Fälle gestörter Signalintensitätsanstiege, so dass Rückschlüsse auf die tatsächliche Perfusion anhand der von uns ermittelten Daten nur eingeschränkt möglich sind.

In den mit Kortison vorbehandelten Gruppen zeigte sich sowohl metaphysär als auch azetabulär eine signifikante Verminderung der relativen Signalintensitätsanstiege in der Grunddurchblutung. Auf das Perfusionsverhalten während der Ischämie oder Reperfusion zeigte die Kortikosteroidmedikation keinen Einfluss.

Die visuelle Beurteilung aller Verlaufsgrafiken in Korrelation mit der mathematischen Auswertung ergab hohe positive Voraussagewerte für eine normale oder gestörte Durchblutungssituation der beobachteten Knochenregionen. Dies führte zu einer Unterscheidbarkeit von normaler und gestörter Durchblutung des Knochens und darüber hinaus zur weiteren Differenzierung zwischen arterieller und venöser intraossärer Perfusionsstörung. Es konnte ein Index entwickelt werden, der eine genaue und schnelle Beurteilung der Durchblutungssituation zu ermöglichen scheint und damit eine arterielle Ischämie, physiologische Durchblutung oder venöse Abflussstörungen anhand einer einzelnen Grafik oder deren Kennzahl zu differenzieren erlaubt.

Die erhaltenen Daten zeigen, dass die dynamische MRT in der Lage ist, früheste Veränderungen der physiologischen Knochendurchblutung darzustellen und sogar eine Differenzierung in arterielle oder venöse Durchblutungsstörung ermöglichen kann. Hinsichtlich der Evaluation von Risikopatienten für Hüftkopfnekrosen könnte sich diese Technik als richtungsweisend für eine frühzeitige Therapie erweisen, wenn dadurch Durchblutungsstörungen früher erkannt und nach ihrer Art und Lokalisation präziser erfasst werden können.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Albright J.C., Callaghan J.J., Wheeler M.E. Osteonecrosis of the acetabulum. Iowa Orthop J (1998) 18:132-135
2. Arlet J. Nontraumatic Avascular Necrosis of the Femoral Head. Past, Present, and Future. Clin Orthop Rel Res (1992) 277:12-21
3. Arlet J., Durroux R., Fauchier C., Thiechart M. Histopathology of the Nontraumatic Necrosis of the Femoral Head. Topographic and Evolutive Aspects. In: Arlet J., Ficat P., Hungerford D.S., Bone Circulation. Baltimore. Williams&Wilkins (1984) 296-305
4. Arnoldi C.C., Reimann I., Christensen S.B., Mortensen S. The effect of increased intraarticular pressure on juxtaarticular bone marrow pressure. IRCS Med. Sci. 7 (1979) 471
5. Atsumi T., Kuroki Y. Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. Clin Orthop Rel Res (1992) 277:22-30
6. Axhausen G. Kritisches und Experimentelles zur Genese der Arthritis deformans, insbesondere über die Bedeutung der aseptischen Knochen- und Knorpelnekrosen. Arch Klin Chir (1910) 94:331-342
7. Axhausen G. Über Vorkommen und Bedeutung epiphysärer Ernährungsunterbrechungen beim Menschen. Münch med Wochenschr (1922) 69:881
8. Bachmann G., Peifer T., Spies H., Katthagen B.D. 3D-CT und Angiographie an Ausgusspräparaten von Beckengefäßen: Darstellung der arteriellen Durchblutung der Hüftgelenkspfanne. Fortschr Röntgenstr (1993) 158,3:214-220
9. Barta O, Szepesi J., Molnar L. Experimentelle Erzeugung einer aseptischen Hüftkopfnekrose an Kaninchen durch Steigerung des intraartikulären Druckes. Beitr Orthop u Traumatol (1978) 25:181-187
10. Bassett L.W., Gold R.H., Reicher M., Bennett L.R., Tooke S.M. Magnetic Resonance Imaging in the Early Diagnosis of Ischemic Necrosis of the Femoral Head. Preliminary results. Clin Orthop Rel Res (1987) 214:237-248
11. Bloem J.L., Transient osteoporosis of the hip: MR Imaging. Radiology (1988) 167 (3):753-755
12. Boettcher WG, Bonfilgio M, Hamilton HR, Sheets RF, Smith K. Non-traumatic necrosis of the femoral head. Part I-Relation of altered hemostasis to etiology. Part II-Experiences in treatment. J Bone Joint Surg (1970) 52-A:312-329
13. Borgsmiller W.K., Whiteside L.A., Goldsand E.M., Lange D.R. Effect of hydrostatic pressure on the hip joint on proximal femoral epiphyseal und metaphyseal blood flow.

- Proceedings of the 26th Annual ORS Meeting, Atlanta, Georgia, Feb 5-7 1980;23
(Abstract) Proc Orthop Res Soc (1980) 5:23
14. Bradley WG. Flow phenomena. In: Stark D, Bradley WG, Hrsg. Magnetic resonance imaging; St. Lous: C. V. Mosby (1988) 108-137
 15. Brindley H.H., Avascular necrosis of the head of the femur. An experimental study. J Bone Joint Surg (1963) 45-A:1541
 16. Büniger C., Harving S., Hjermind J., Büniger E. H. Relationship between Intraosseous Pressures and Intra-Articular Pressure in Arthritis of the Knee. Acta Orth Scand (1983) 54: 188-193
 17. Catto M. A. Histological Study of Avascular Necrosis of the Femoral Head after Transcervical Fracture. J Bone Joint Surg (1965) 47-B:749-776
 18. Catterall, A. The Natural History of Perthes' Disease. J Bone Joint Surg (1971) 53-B:37-53
 19. Chandler F.A. Coronary Disease of the Hip. J Int Coll Surg (1949) 11:34-36
 20. Coleman B.G., Kressel H.Y., Dalinka M.K. Radiographically Negative Avascular Necrosis: Detection with MR Imaging. Radiology (1988) 168:525-528
 21. Cornell C.N., Salvati E.A., Pellicci P.M. Long-term follow-up of total hip replacement in patients with osteonecrosis. Orthop Clin North AM (1985) 16:757-769
 22. Cova M., Kang J. S., Tsukamoto H., Jones L. C. Bone Marrow Perfusion Evaluated with Gadolinium Enhanced Dynamic Fast MR Imaging in a Dog Model. Radiology (1991) 179:535-539
 23. Cox P.T. Caisson disease of bone. J R Coll Surg Edinb 1973;18:290-293
 24. Crock H.V. A revision of the anatomy of the arteries supplying the upper end of the human femur. J Anat Lond 99 (1965) 77-88
 25. Deleeuw H.W., Pottenger L.A. Osteonecrosis of the acetabulum following radiation therapy. J Bone Joint Surg-A (1988) 70:293-299
 26. Dihlmann W., Delling G. Ist die Transitorische Hüftosteoporose eine Transitorische Osteonekrose? Z Rheumatol (1985) 44:82-86
 27. Dihlmann W. CT analysis of the upper end of the femur: The asterisk sign and ischemic bone necrosis of the femoral head. Skeletal Radiology (1982) 8:251-263
 28. Ficat RP. Idiopathic Bone Necrosis of the Femoral Head. Early Diagnosis and Treatment. J Bone Joint Surg (1985) 67-B:3-9
 29. Fink B., Degenhardt S., Paselk C., Schneider T., Mödder U., Rüter W. Early detection of avascular necrosis of the femoral head following renal transplantation. Arch Othop Traum Surg (1997) 116:151-156
 30. Fink B., Assheuer J., Enderle A., Schneider T., Rüter W. Avascular necrosis of the acetabulum. Skeletal Radiol (1997) 26:509-516

31. Fisher D.E., Bickel W.H. Corticosteroid-Induced Avascular Necrosis. *J Bone Joint Surg* (1971) 53-A:859-873
32. Ganz R., Jakob R.P. Partielle avaskuläre Hüftkopfnekrose: Flexionsosteotomie und Spongiosaplastik. *Orthopäde* (1980) 9:265-277
33. Ganz R., Luethi U., Rahn B., Perren S.M. Intraartikuläre Druckerhöhung und epiphysäre Durchblutungsstörung. *Orthopäde* (1981) 10:6-8
34. Glickstein M.F., Burk L., Schiebler M.L. Avascular Necrosis Versus Other Diseases of the Hip: Sensitivity of MR Imaging. *Radiology* (1988) 169:213-215
35. Glimcher M.J., Kenzora J.E. The Biology of Osteonecrosis of the Human Femoral Head and its Clinical Implications: I Tissue Biology. II The pathological changes in the femoral head as an organ and in the hip joint. III Discussion of the etiology and genesis of the pathologic sequela: comments on treatment *Clin Orthop* (1979) 138:284-309, 139:283-312, 140:273-312
36. Grimm J., Higer H.P. Die Femurkopfnekrose - Vergleichende Untersuchungen über Methoden der Frühdiagnostik. In: Stuhler T. (Hrsg.): Hüftkopfnekrose. Springer, Berlin, Heidelberg (1991)
37. Guerra J.J., Steinberg M.E. Distinguishing Transient Osteoporosis from Avascular Necrosis of the Hip. *J Bone Joint Surg* (1995) 77-A:616-624
38. Haase A. Technischer Stand und Zukunftsperspektiven der NMR-Tomografie. In: Rüterjans H., Hrsg. Kernresonanzspektroskopie, Stand und Perspektiven der in-vivo-NMR-Spektroskopie in der medizinischen Diagnostik. Bonn: Schriftreihe zum Programm der Bundesregierung Forschung und Entwicklung im Dienste der Gesundheit (1987) 7-31
39. Haenisch. Arthritis Dissecans der Hüfte. *Zentralbl Chir* (1925) 52:999
40. Heimann W.G., Freiburger R.H. Avascular Necrosis of the Femoral and Humeral Heads after High-Dosage Corticosteroid Therapy. *New England J Med* (1960) 263:672-675
41. Henning H.V. Aseptische Knochennekrosen unter Kortikosteroidtherapie. In: Stuhler T., Hrsg. Hüftkopfnekrose. Springer, Berlin (1991)
42. Heisel J., Mittelmeier H., Schwarz B. Gelenkerhaltende Operationsverfahren bei der Idiopathischen Hüftkopfnekrose. *Z Orthop* (1984) 122:705-715
43. Hill R.B. Fatal Fat Embolism from Steroid-Induced Fatty-Liver. *New England J Med* (1961) 265:318-320
44. Hipp E. Zur idiopathischen Hüftkopfnekrose. *Z Orthop* (1966) 101:457-472
45. Hirsch E.F. Arterial Occlusion with Aseptic Necrosis of Bone. *Arch Surg* (1938) 37:926

46. Hittmair K., Gomiscek G., Langenberger K., Recht M., Imhof H., Kramer J. Method for the quantitative assessment of contrast agent uptake in dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn. Reson. Med.* (1994) 31:567-571
47. Hofmann S., Engel A., Neuhold A., Leder K., Kramer J., Plenck Jr H. Bone Marrow Oedema Syndrome and Transient Osteoporosis of the Hip. *J. Bone Joint Surg* (1993) 75-B:210-216
48. Hofmann S., Kramer J., Plenck Jr. H., Leder K., Imhof H., Engel A. Osteonekrosen. *Orthopäde* (1994) 23:331-341
49. Hofmann S., Engel A., Plenck jr. H. Die Osteonekrose des Hüftgelenkes im Erwachsenenalter. Aus: Die Hüfte. Diagnostik und Therapie großer Gelenke. Hrsg. Christian Tschauner, Enke Verlag, Stuttgart (1997)
50. Howe W.W., Lacey T., Schwartz R.P. A Study of the Gross Anatomy of the Arteries Supplying the Proximal Portion of the Femur and the Acetabulum. *J Bone Joint Surg* (1950) 32-A:856-866
51. Hungerford D.S. Bone Marrow Pressure, Venography, and Core Decompression in Ischemic Necrosis of the Femoral Head. In: *The Hip: Proceedings of the 7th Open Scientific Meeting of the Hip Society.* St. Louis. Mosby (1979) 218-237
52. Hungerford D.S., Lennox D.W. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implication for treatment. *Orthop Clin North America* (1985) 16,4:635-654
53. Ibels L.S., Alfrey A.C., Huffer W.E. Weil R. III. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Experience in 194 transplant recipients and review of literature. *Medicine* (1978) 57,1:25-45
54. Jacobs B. Epidemiology of Traumatic and Nontraumatic Osteonecrosis. *Clin Orthop* (1978) 130:51-67
55. Jaffe W.L., Epstein M, Heyman N, Mankin H.J. The Effect of Cortisone on Femoral and Humeral Heads in Rabbits. *Clin Orthop* (1972) 82:221-228
56. James J, Steijn-Myagkaya G.L. Death of Osteocytes. Elektron Microscopy after in vitro Ischaemia. *J Bone Joint Surg* (1986) 68-B:620-624
57. Jergesen H.E., Lang P., Moseley M., Genant H.K. Histologic Correlation in Magnetic Resonance Imaging of Femoral Head Osteonecrosis. *Clin Orthop Rel Res* (1990) 253:150-163
58. Jones J.P. Intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin Orthop* (1992) 277:41-53
59. Jones L.C, Hungerford D.S. Models of Ischemic Necrosis of Bone. In: Arlet J., Ficat P., Hungerford D.S, eds. *Bone Circulation.* Baltimore. Williams&Wilkins (1984) 30-34

60. Katthagen B.-D., Spies H., Bachmann G. Die arterielle Durchblutung der Hüftgelenkspfanne. *Z Orthop* 133 (1995):7-13
61. Katz R., Bourne R., Rorabeck C., McGee H. Total Hip Arthroplasty in Patients with Avascular Necrosis of the Hip: Follow-Up Observations on Cementless and Cemented Operations. *Clin Orthop* 281 (1992):145-151
62. Kahl N, Böhm E, Arcq M. Die idiopathische Hüftkopfnekrose des Erwachsenen - Verknüpfung klinischer und pathologisch-anatomischer Befunde. *Z Orthop* (1988) 126:487-491
63. Kenzora J.E., Steele R.E., Yosipovitch Z.H., Glimcher M.J. Experimental Osteonecrosis of the Femoral Head in Adult Rabbits. *Clin Orthop Rel Res* (1978) 130:8-46
64. Kenzora JE, Glimcher MJ: Accumulative cell stress: the multifactorial etiology of idiopathic osteonecrosis, *Orthop Clin North Am* (1985) 16,4:669-679
65. Kida Y., Katho Y., Yamada H., Tsuh H. Extensive osteonecrosis of the acetabulum in a patient who had rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg* (1991) 73-A:930-931
66. Kobayashi S., Terayama K., Hidai Y. Aseptic osteonecrosis of the acetabulum following prothetic replacement of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* (1992) 111:174-177
67. König F. Beiträge zur Ätiologie der Corpora mobilis. Entstehung derselben durch Osteochondrosis dissecans. *Dtsch Z Chir* (1888) 27:99-109
68. Kuschinsky G., Lüllmann H., Mohr K. Pharmakokinetische Modellvorstellungen. In: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1993)
69. Lang P. Magnetresonanztomographie bei Aseptischer Osteonekrose des Femurkopfes. Enke Verlag, Stuttgart (1990)
70. Langer R., Scholz A., Langer M., Astinet F., Schwetlick G., Ferstl F., Felix R. Superselektive intraarterielle DAS bei Hüftkopfnekrose und Schenkelhalsfraktur. *Fortschr Röntgenstr* 154 (1991):587-592
71. Launder W.J., Hungerford D.S., Jones L.H. Hemodynamics of the Femoral Head. *J Bone Joint Surg* (1981) 63-A:442-448
72. Lauterbur PC: Image formation of induced local interactions: examples employing NMR, *Nature* (1973) 242:190-91
73. Law H.G., Heistadt D.D., Marcus M.L., Mickelson M.R. Effect of hip position on blood flow to the femur in puppies. *J Ped Orthop* (1982) 2,2:133-137
74. Leitz G., Reck R. Necessarily disappointing results after tripleosteotomy in the dysplastic hip joint. *Arch Orthop Trauma Surg* (1979) 95:271-273

75. Lucht U., Büniger C., Krebs B., Hjermind J., Bülow J. Blood Flow in the Juvenile Hip in Relation to Changes of the Intraarticular Pressure. *Acta Orthop Scand* (1983) 54:182-187
76. Lucht U., Djurhuus J.C., Sørensen S., Büniger C., Sneppen O. The Relationship between Increasing Intraarticular Pressures and Intraosseous Pressures in the Juxtaarticular Bones. *Acta Orth Scand* (1981) 52:491-495
77. Markisz J.A., Knowles R.J.R., Altchek D.W., Schneider R., Whalen J.P., Cahill P.T. Segmental Patterns of Avascular Necrosis of the Femoral Head: Early Detection with MR Imaging. *Radiology* (1987) 162:717-720
78. Markus ND, Enneking WF, Massam RA. The silent hip in idiopathic necrosis. Treatment by bone grafting. *J Bone Joint Surg* (1973) 55-A:1351-1366
79. Merle d'Aubigné RM, Postel M, Mazabraud A, Massias P, Geuguen J. Idiopathic necrosis of the femoral head in adults. *J Bone Joint Surg* (1965) 47-B:612-633
80. Mitchell D.G., Rao V.M., Dalinka M.K., Spritzer C.E., Alavi A., Steinberg M.E., Fallon M., Kressel H.Y. Femoral Head Avascular Necrosis: Correlation of MR Imaging, Radiographic Staging, Radionuclide Imaging, and Clinical Findings. *Radiology* (1987) 162:709-715
81. Mont M.A., Hungerford D.S. Non-Traumatic Avascular Necrosis of the Femoral Head. *J Bone Joint Surg* (1995) 77-A:459-474
82. Müller R.T., Konermann H. Femurkopfnekrose nach Hirnödempnrophylaxe beim schweren Schädel-Hirn-Trauma. *Chirurg* (1987) 58:355-357
83. Nakamura T., Matsumoto T., Nishino M., Tomita K., Kadoya M. Early magnetic resonance imaging and histologic findings in a model of the femoral head necrosis. *Clin Orthop Rel Res* (1997) 334:68-72
84. Netter F.H. *Atlas of Human Anatomy*. Ciba-Geigy Corporation, Ardsley (1989)
85. Ono K, Tohjima T, Komazawa T. Risk Factors of Avascular Necrosis of the Femoral Head in Patients with Systemic Lupus Erythematosus under High-Dose Corticosteroid Therapy. *Clin Orthop* (1992) 277:89-97
86. Parsch K., Haesen D. Spontanverlauf des M. Perthes. *Orthopäde* (1994) 23:200-205
87. Pfeiffer M. Griss P. Schädel-Hirn-Trauma und aseptische Osteonekrose. Steroidebedingte Folgezustände nach Hirnödempnotherapie. *Unfallchirurg* (1992) 95:284-287
88. Phemister D. B. Necrotic bone and the subsequent changes which it undergoes. *JAMA* (1915) 64:211-219
89. Phemister D. B. The recognition of dead bone based on pathological and x-ray studies. *Ann Surg* (1920) 72:466-478

90. Pietrogrande V., Mastromarino R. Osteopatia da prolungato trattamento cortisonico. *Orthop Traum Appar Mot* (1957) 25:791-810
91. Plenk Jr H., Hofmann S., Eschberger J., Gstettner M., Kramer J., Schneider W., Engel, A. Histomorphology and Bone Morphometry of the Bone Marrow Edema Syndrome of the Hip. *Clin Orthop Rel Res* (1997) 334:73-84
92. Remagen W. Pathologische Anatomie der Femurkopfnekrose. *Orthopaede* (1990): 174-181
93. Rich A.R., Cochran T.H., Mc Goon T.C. Marked Lipemia Resulting from the Administration of Cortisone. *Bull John's Hopkins Hosp* (1951) 88:101-109
94. Rösingh G.E, James J. Early phases of avascular necrosis of the femoral head in rabbits. *J Bone Joint Surg* (1969) 51-B:165-174
95. Rutishauser E., Rohner A., Held D. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ischämie auf den Knochen und das Mark. *Virchows Arch Path Anat* (1960) 333:101-118
96. Salter R.B. Experimental and clinical aspects of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg* 1966;48-B:393
97. Schittich I., Gradinger R., Allgayer B., Hipp E. Die MRT als entscheidendes Diagnoseverfahren bei Morbus Perthes, Frühdiagnose der Hüftkopfnekrose. *Fortschr Med* (1992) 110:34-40
98. Schneider T., Fink B., Becker C., Drescher W., Sager M., Assheuer J., Rüter W. Experimental alterations of magnetic resonance imaging influenced by pressure and blood flow increases in the femoral head. An experimental study in dogs. *ARCO News* (1995) 7:95-96
99. Schneider T., Drescher W., Becker C., Fink B., Schlack W., Sager M., Assheuer J., Rüter W. Der Einfluß von Bradykinin auf Druckänderungen in der Femurkopfepiphyse – eine experimentelle und kernspintomographische Studie. *Z Orthop* (1998) 136:439-443
100. Schneider T., Drescher W., Becker C., Schlack W., Sager M., Assheuer J., Rüter W. The impact of vasoactive substances on intraosseous pressure and blood flow alterations in the femoral head: a study based on magnetic resonance imaging. *Arch Orthop Trauma Surg* (1998) 118:45-49
101. Solomon L. Idiopathic necrosis of the femoral head: pathogenesis and treatment. *Can. J. Surg.* 24 (1981) 573-578
102. Solomon L. Klinische und therapeutische Konzepte der ischämische Femurkopfnekrose. *Orthopäde* (1990) 19:200-207
103. Soto-Hall R., Johnson L.H., Johnson R.A. Variations in the Intra-Articular Pressure of the Hip Joint in Injury and Disease. *J Bone Joint Surg* (1964) 46-A:509-516

104. Spencer J.D., Brookes M. Avascular Necrosis and the Blood Supply of the Femoral Head. *Clin Orthop Rel Res* (1988) 235:127-140
105. Spencer J.D., Humphreys S., Tighe J.R., Cumming R.R. Early avascular necrosis of the femoral head. Report of a case and review of the literature. *J Bone Joint Surg* (1986) 68-B;3:414-417
106. Springfield D.S., Enneking W.J. Surgery for aseptic necrosis of the femoral head. *Clin Orthop* (1978) 130:175-185
107. Steinberg M.E., Hayken G.D., Steinberg D.R. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg* (1995) 77B:34-41
108. Stender Hansen E., He S.Z., Hjortdal V.E., Kjølseth D., Søballe K. Distribution of Blood Flow in Normal and Arthritic Joints. Role of Arteriovenous Shunting Studied in Growing Dogs. *Am J Physiol* (1992) 262:38-46
109. Tachdjian M.O., Grana L. Response of the Hip Joint to Increased Intra-Articular Hydrostatic Pressure. *Clin Orthop Rel Res* (1968) 61:199-212
110. Thorsen T., Gran L. Ketamine/Diazepam infusion anaesthesia with special attention to the effect on cerebrospinal fluid pressure and arterial blood pressure. *Acta Anaesth Scand* (1980) 24:1-4
111. Totty W.G., Murphy W.A., Ganz W.I., Kumar B., Daum W.J., Siegel B.A. Magnetic resonance imaging of the normal and ischemic femoral head. *AJR* (1984) 143:1273-1280
112. Trueta J. Die Anatomie der Gefäße des Oberschenkelkopfes und ihre Empfindlichkeit gegenüber traumatischer Schädigung. *Hefte zur Unfallheilkunde* (1968) 97:18-28
113. Trueta J. The Normal Vascular Anatomy of the Human Femoral Head During Growth. *J Bone Joint Surg* (1957) 39-B:358-394
114. Trueta J., Harrison M.H.M. The Normal Vascular Anatomy of the Femoral Head in Adult Man. *J Bone Joint Surg* (1953) 35-B:442-461
115. Tsukamoto H., Kang J. S., Jones L. C., Cova M. Evaluation of Marrow Perfusion in the Femoral Head by Dynamic Magnetic Resonance Imaging. *Investigative Radiology* (1992) 27:275-281
116. Turner D.A., Femoral Head Osteonecrosis: MR Findings of Diffuse Marrow Abnormalities. *Radiology* (1988) 112: 175-179
117. Turner D.A., Templeton A.C., Selzer P.M., Rosenberg A.G., Petasnick J.P. Femoral Capital Osteonecrosis: MR Findings of Diffuse Marrow Abnormalities without Focal Lesions. *Radiology* (1989) 171:135-140
118. Vegter J., Lubsen Ch.C. Fractional Necrosis of the Femoral Head Epiphysis after Transient Increase in Joint Pressure. *J Bone Joint Surg* (1987) 69-B:530-535

119. Wang G.J., Sweet D.E., Reger S.L., Thompson R.C. Fat-Cell Changes as a Mechanism of Avascular Necrosis of the Femoral Head in Cortisone-Treated Rabbits. *J Bone Joint Surg* (1977) 59-A:729-735
120. Wang G.J., Rawles J.G., Hubbard L.S., Stamp W.G. Steroid-Induced Femoral Head Pressure Changes and their Response to Lipid-Clearing Agents. *Clin Orthop Rel Res* (1983) 174:298-302
121. Wehrli F.W.: Principles of magnetic resonance imaging. In: Stark D, Bradley WG, Hrsrg. *Magnetic resonance imaging*; St. Lous: C. V. Mosby (1988):3-23
122. Wilson A.J., Murray W.A., Hardy D.C., Totty W.G. Transient Osteoporosis: Transient Bone Marrow Edema? *Radiology* (1988) 167:757-760
123. Woodhouse C.F. Dynamic Influences of Vascular Occlusion Affecting the Development of Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Rel Res* (1964) 32:119-129
124. Yamamoto T., Hirano K., Tsutsui H., Sugioka Y., Sueishi K. Corticosteroid enhances the experimental induction of osteonecrosis in rabbits with Shwartzman reaction. *Clin Orthop* (1995) 316:235-243
125. Zizic T.M., Lewis C.G., Marcoux C., Hungerford D.S. The predictive value of hemodynamic studies in preclinical ischemic necrosis of bone. *J Rheumatol* (1989) 16:1559-1564

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Thomas Schneider, Oberarzt der Orthopädischen Universitätsklinik Düsseldorf und inzwischen Ärztlicher Direktor und Chefarzt der Orthopädie des Dreifaltigkeits-Krankenhauses in Köln, für die Annahme als Doktorandin und die freundliche Überlassung des Themas, sowie die ausgezeichnete Betreuung während der mehrjährigen Zusammenarbeit im In- und Ausland.

Mein herzlicher Dank gilt weiterhin meinen Mitdoktoranden Dirk Cremer und Wolf Drescher für die intensive und engagierte Zusammenarbeit während zahlloser Tage und Nächte. Des weiteren möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. rer. nat. Manfred Heydthausen, Universitätsrechenzentrum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bedanken, der immer Zeit für mich fand, mich bei der umfangreichen und anspruchsvollen statistischen Auswertung und bei der Lösung aller biomathematischen Fragestellungen zu beraten und zu unterstützen.

Die Durchführung aller Versuche dieser Studie fand in der Universitätsklinik von Aarhus in Dänemark statt, allen Mitarbeitern, die uns dort so intensiv mit Rat und Tat zur Seite standen, gilt mein besonderer Dank. Hier möchte ich besonders der dänischen Forschungsgruppe um Herrn Professor Dr. med. Cody Bünger, Leitender Arzt der Orthopädischen Klinik der Universität Aarhus, und Herrn Dr. med. Ebbe Stender Hansen, seinem Oberarzt und ersten Assistenten für ihre Hilfe bei der Projektplanung und Durchführung, sowie für ihre intensive und fruchtbare Zusammenarbeit danken.

Am Institut für Experimentelle Klinische Forschung der Universität Aarhus, wo der praktische Teil der Versuche durchgeführt wurde sei allen gedankt, die unser mehrmonatiges Projekt unterstützten. Hier sei insbesondere der Direktor des Institutes, Herr Professor Dr. med. Jens-Christian Djurhuus und seine Sekretärin Frau Karen Hanberg genannt.

Für die Anfertigung und Ausarbeitung der kernspintomografischen Ergebnisse bin ich ganz besonders Herrn Dr. med. Hans Stoedkilde Joergensen, Leiter der kernspintomografischen Abteilung des Instituts für Experimentelle Klinische Forschung und Herrn Ryan Sangill, Ph.D. zu großem Dank verpflichtet. Da die Versuche in der Regel bis spät in die Nacht dauerten und sich über viele Monate hingen, verlangten sie einen enormen Zeitaufwand und Arbeitseinsatz, die Hans und Ryan stets mit viel Menschlichkeit, Interesse und Kondition zur Verfügung stellten. Lise Hobolth, Anne Bloch Thompson und Charlotte Weile halfen uns trotz ihrer Examina und ihres Medizinstudiums aufopfernd und mit großer Herzlichkeit bei den langen und oft erst nachts endenden Versuchen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Kollegin Nikola Paplocki für die Ausarbeitung der Abbildungen danken, die auch an Wochenenden und nach der Arbeit immer Zeit fand, meine Wünsche und Vorstellungen mit großem Geschick grafisch umzusetzen. Meinem liebem Freund und Kollegen Herrn Dr. med. Jens Himstedt und meinem lieben Kollegen Herrn Dr. med. Meinhard Giesser danke ich beiden von Herzen für ihre konsequente und unermüdliche Motivation.

Lebenslauf

Name: Cordelia Becker
Geburtsdatum: 18. August 1971 in Remscheid
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1978-1982 Gemeinschafts-Grundschule Siepen in Remscheid
1982-1991 Gertrud-Bäumer-Gymnasium in Remscheid
Juni 1991 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

Okt. 1991-Juni 1998 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Aug. 1993 Physikum (Ärztliche Vorprüfung) in Düsseldorf
Aug. 1994 I. Staatsexamen in Düsseldorf
März 1997 II. Staatsexamen in Düsseldorf
Juni 1998 III. Staatsexamen in Düsseldorf, Gesamtnote gut

Auslandsaufenthalte:

Juni 1996-Juni 1997 Anstellung als „Pregraduate research fellow“ am Institut für Experimentelle Klinische Forschung der Universität Aarhus, Dänemark
Aug.-Okt. 1996 Laborpraktikum in der Abteilung für Biomaterial- und Stützgewebeforschung, Histologisch-Embryologisches Institut der Universität Wien, Österreich

Berufstätigkeit:

Juli 1998-Jan. 2000 Ärztin im Praktikum an der Orthopädischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
April 2000-April 2001 Wissenschaftliche Angestellte an der Chirurgischen Klinik für Allgemeine und Unfallchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Aug. 2001-Sept. 2002 Assistenzärztin in der Praxis und Klinik für Orthopädie und Neurochirurgie, Düsseldorf
seit Sept. 2002 Wissenschaftliche Angestellte an der Orthopädischen Universitätsklinik im St. Josef-Hospital der Ruhr-Universität Bochum

Cordelia Becker
Düsseldorf, 02.10.2002