

Aus der Klinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Dieter Kohn

**Die Rolle von Lipoprotein (a) bei der Iloprost-Therapie zur
Behandlung des schmerzhaften Knochenmarködems**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Christine Ehrlich
geb. am: 26.09.1980 in Speyer

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1. Zusammenfassung	1
1.2. Summary	3
2. Einleitung.....	5
2.1. Ursache des Knochenmarködems	5
2.2. Hypothese zur Entstehung des Knochenmarködems	6
2.3. Klinik, Diagnostik und Therapie	6
2.4. Hypothese und Ziel der Arbeit.....	9
3. Material und Methodik.....	10
3.1. Beschreibung der Studie.....	10
3.2. Erhobene Studienparameter	11
3.3. Iloprost	13
3.4. Lipoprotein (a)	14
3.5. Apolipoprotein (A1)	15
3.6. Apolipoprotein (B).....	15
3.7. Nephelometrie.....	15
3.8. Statistische Auswertung.....	17
4. Ergebnisse	18
4.1. Demographische Ergebnisse	18
4.2. Laborchemische, klinische und MRT-Ergebnisse.....	20
5. Diskussion	26
5.1. Limitierung der Studie.....	31
5.2. Schlussfolgerung.....	33
6. Literaturverzeichnis	34
7. Publikationen	43
8. Danksagung.....	44

Abkürzungsverzeichnis

Apo(A1)	Apolipoprotein A1
Apo(B)	Apolipoprotein B
ARCO	Association for Research of Circulation Osseous
bzgl.	bezüglich
CRPS	complex regional pain syndrome
et al.	et alii
etc.	et cetera
HDL	high-density Lipoprotein
i.v.	intravenös
LDL	low-density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
PAI	Plasminogen-Aktivator Inhibitor
PAON	postarthroskopische Osteonekrose
PTDLS	post transplant distal limb syndrome
STIR	Short-Tau Inversion Recovery
tPA	tissue Plasminogen Activator
v.a.	vor allem
VLDL	very-low-density Lipoprotein
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
µg/dl	Mikrogramm pro Deziliter

1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung

Die genaue Entstehung des Knochenmarködems ist nach wie vor nicht geklärt. Es gibt verschiedene Theorien zur Genese und ob es überhaupt eine eigenständige Erkrankung ist. In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass es durch die Gabe eines Prostaglandinanalogs (Iloprost) zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden bis hin zur kompletten Genesung kommt.

Darauf basierend wurde die Hypothese aufgestellt, dass das schmerzhafte Knochenmarködem durch Mikroembolien im Knochenmark entsteht. Diese Mikroembolien spiegeln einen gestörten Fettstoffwechsel und/ oder eine Hypofibrinolyse wider. Eine Störung in diesen Systemen könnte durch veränderte Serumwerte einfach gemessen werden. Daher könnten erhöhte Serumwerte der Hypofibrinolyse und/ oder des gestörten Fettstoffwechsels sowohl einen Indikator als auch einen Kontrollparameter für die Entstehung und den Verlauf des Knochenmarködems darstellen. Die Behandlung mit dem stabilen Prostaglandinanalogon Iloprost könnte dann zu einem Abfall oder sogar einer Normalisierung der erhöhten Plasmawerte führen, welche auch mit einer Schmerzreduktion einhergeht.

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie wurden 21 Patienten (12 Männer und 9 Frauen, mittleres Alter 50 Jahre (Range: 22-70 Jahre)) mit einem schmerzhaften Knochenmarködem und erhöhten Lipoprotein (a) (Lp(a))- Werten im Serum mit Iloprostinfusionen behandelt. Vor Beginn der Behandlung mit Iloprost und 6 Wochen nach Beendigung der Therapie wurden die Serumkonzentrationen von Lp(a), Apolipoprotein (A1) (Apo(A1)) und Apolipoprotein (B) (Apo(B)) bestimmt sowie eine MRT-Verlaufskontrolle der betroffenen Region durchgeführt. In der Verlaufskontrolle nach 6 Wochen berichteten 17 Patienten über eine komplette Beschwerdefreiheit. Diese Patienten zeigten auch eine komplette Regredienz des Knochenmarködems der zuvor betroffenen Region in der MRT-Kontrolle. Vor der Iloprost-Therapie waren die durchschnittlichen Werte für Apo(A1), Apo(B) und Lp(a) 159,8, 108,3 bzw. 69,1 mg/dl. Sechs Wochen nach Iloprost-Therapie sanken die durchschnittlichen Werte

für Apo(A1), Apo(B) und Lp(a) auf 147,6 (P=.011), 98,4 (P=.042) bzw. 38,3 (P<.001) mg/dl. 4 Patienten berichteten über gleichbleibende oder progrediente Beschwerden. Hier zeigte sich im MRT eine partielle Besserung der pathologischen Befunde. Die 4 Patienten hatten auch gleichbleibende oder weiter angestiegene Lp(a)-Werte. Somit ergibt sich eine Erfolgsrate durch die Iloprost-Therapie von 86% mit einem durchschnittlichen follow-up von 17 Monaten (Range 3-45 Monate).

Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf eine mögliche Beteiligung der Hypofibrinolyse und/ oder eine Störung des Fettstoffwechsels in der Entstehung des schmerzhaften Knochenmarködems hin. Künftige Studien sollten die exakte Zuordnung dieser Laborparameter klären und ob möglicherweise deren Bestimmung als Ersatzmöglichkeit der Diagnostik gegenüber des aktuellen Gold-Standards (MRT) dienen könnte.

1.2. Summary

The exact emergence of the bone marrow edema is still not cleared. There are several hypotheses about the genesis and rather, if it is an own disease pattern. The treatment with a prostaglandin-analogue (iloprost) indicates an improvement of pain up to no discomfort which was shown in various studies.

Based on this hypothesis the emergence of painful bone marrow edema might occur through microembolisms in the bone marrow. These microembolisms show a hypofibrinolysis and/ or a disturbance of the lipid metabolism. Changed plasma parameters show the disturbance in these systems and can be identified easily. Hence, an elevated plasma parameter may reflect the hypofibrinolysis and/ or the disturbance of the lipid metabolism, and act as both an indicator and a control parameter for the emergence and the process in bone marrow edema, respectively. A treatment with the stable prostaglandin-analogue iloprost may lead then to a decrease in or normalization of the elevated serum parameters and, therefore, to pain reduction.

In the context of a prospective cohort study, 21 patients (12 men and 9 women, mean age 50 years (range: 22-70 years)) with a painful bone marrow edema and elevated lipoprotein (a) (Lp(a)) serum values were treated with intravenous iloprost. Before and 6 weeks after ending the iloprost therapy, the serum concentrations of Lp(a), apolipoprotein (A1) (Apo(A1)) und apolipoprotein (B) (Apo(B)) were determined as well as a MRI-follow-up-control of the affected region. At 6-week follow-up, 17 patients reported complete resolution of their symptoms. For these patients, complete bone marrow edema resolution was observed on magnetic resonance imaging of the affected region. Before iloprost therapy mean Apo(A1), Apo(B) and Lp(a) values were 159,8, 108,3 and 69,1 mg/dl respectively. Six weeks after iloprost therapy, mean Apo(A1), Apo(B) and Lp(a) values decreased to 147,6 ($P=.011$), 98,4 ($P=.042$) and 38,3 ($P<.001$) mg/dl, respectively. 4 patients reported of constant or progressive symptoms but had partial bone marrow edema resolution on magnetic resonance imaging. In these patients Lp(a) values either increased or remained the same. Hence, the total success rate of iloprost treatment was 86% at a mean follow-up of 17 months (range 3-45 months).

The results of this study indicate a possible role of hypofibrinolysis and/ or a disturbance in the lipid metabolism in the emergence of painful bone marrow edema. Future studies should clear the definite correlation of this serum parameter. Maybe conduces the purpose of the serum parameter to standby facilities compared to the current gold-standard (MRI).

2. Einleitung

Das Knochenmarködem ist eine interstitielle Flüssigkeitsansammlung im Knochenmark als Ausdruck einer gestörten vaskulären Perfusion (72, 70, 43). Hierdurch entsteht ein erhöhter intraossärer Druck im Kompartiment Knochen, welcher Schmerzen verursacht. Ein Knochenmarködem ist unspezifisch. Als mögliche Ursachen werden idiopathische, traumatische, degenerative, entzündliche, infekt-bedingte und endokrinologische Faktoren sowie neoplastische Läsionen diskutiert (64, 32, 35, 19, 13, 5, 45). Auch während des letzten Trimenons der Schwangerschaft kommt ein Knochenmarködem gehäuft vor (18).

Manche Autoren postulieren im Knochenmarködem die Vorstufe zur Osteonekrose (46, 40, 75), welche die irreversible Form des Knochenmarködems darstellt, wobei harte wissenschaftliche Daten zur Stützung dieser These fehlen (72).

2.1. Ursache des Knochenmarködems

Nach Hofmann (44) werden drei Hauptfaktoren für das Knochenmarködem angesehen, welche sich durchgesetzt haben: ischämisch, mechanisch und reaktiv. Zu den ischämischen Ursachen zählen die Osteonekrose, die Osteochondrosis dissecans, das Knochenmarködem-Syndrom sowie das komplex regionale Schmerzsyndrom (CRPS). Mechanische Faktoren sind die Kontusion, Mikro- und Stressfrakturen sowie das Bone bruise. Die Arthrose, postoperative Veränderungen oder auch Tumore sind reaktive Ursachen des Knochenmarködems.

Beim idiopathischen Knochenmarködem (= Knochenmarködem-Syndrom) ist die exakte Ursache nicht bekannt. Die transitorische Osteoporose in der Schwangerschaft am Femurkopf wird neuerdings auch zur Gruppe des Knochenmarködems gerechnet. Hier werden gerinnungspathologische Veränderungen im Rahmen der Schwangerschaft als Ursache vermutet (18).

Auch Alkohol- und Nikotinabusus, Koagulopathien (z.B. Sichelzellanämie, Aktiviertes-Protein-C-Resistenz), Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematoses, chronisch entzündliche Darmerkrankungen), Speicherkrankheiten

(z.B. M. Gaucher), systemische Infektionen (z.B. HIV, Sepsis) und Medikamente (z.B. Steroide, Chemotherapeutika) werden als Risikofaktoren für die Entstehung eines Knochenmarködems angesehen (41, 38, 29, 26, 15, 86, 54, 61, 22, 28).

2.2. Hypothese zur Entstehung des Knochenmarködems

Es wurden verschiedene Hypothesen zur Entstehung des Knochenmarködems aufgestellt. Thrombembolien, eine Obstruktion des arteriellen Zuflusses oder venösen Abflusses, eine defekte Gefäßwand nach Vaskulitis, ein gestörter Fettstoffwechsel oder eine reduzierte Fibrinolyse werden als mögliche Ursachen diskutiert (2). Weiterhin werden Störungen im Gerinnungssystem, welche eine Thrombophilie oder eine Hypofibrinolyse verursachen, als prädisponierende Faktoren angenommen (32, 26, 33, 34, 36, 11, 56).

Die Genese eines Knochenmarködems liegt wohl darin, dass die Blutzufuhr der betroffenen Region durch Mikroembolien bei einer Fettstoffwechselstörung verändert ist (33, 65, 53, 73, 70). Hierdurch kann sich lokal ein saures Milieu bilden und die Sekretion von entzündungsfördernden Interleukinen (Interleukon-1, Prostaglandin) wird gesteigert (11, 66, 82). Dadurch kommt es zu einer Irritation und Freilegung benachbarter Nervenzellfasern im Knochengewebe, welche den charakteristischen Schmerz verursachen (11, 66, 82).

2.3. Klinik, Diagnostik und Therapie

Am häufigsten ist das Kniegelenk betroffen. Es folgen Sprunggelenk/ Mittelfuß und die Hüfte (62). Die obere Extremität wird sehr selten vom Knochenmarködem befallen. Klinisch zeigen sich Schmerzen im betroffenen Gelenkbereich. Die Patienten berichten über einen dumpfen Dauerschmerz mit belastungsabhängiger Zunahme der Beschwerden bis hin zur Immobilität. Weiterhin zeigt sich ein lokaler Klopfschmerz (= „tapping test“) über der betroffenen Region (1). Die isolierte Einnahme von Schmerzmitteln bringt keine oder nur eine minimale Besserung der Beschwerden (46, 2, 11, 70, 43, 60).

Im konventionellen Röntgenbild und auch im CT zeigen sich zunächst keine Veränderungen, da primär das Knochenmark betroffen ist. Jedoch dienen diese Untersuchungen zum Ausschluss anderer Pathologien. Bei längeren Beschwerden und Fortschreiten des Knochenmarködems können sich dann auch hier Veränderungen im Sinne einer fokalen Osteopenie zeigen.

Im MRT werden Veränderungen im Sinne von Flüssigkeitseinlagerungen in der schmerzhaften Körperregion sichtbar. Diese sind in der T2-gewichteten, fettunterdrückten Sequenz besonders gut zu erkennen (40, 43, 57, 14). Ein zusätzlich verwendetes i.v.-MRT-Kontrastmittel zeigt ein Enhancement im betroffenen Areal an, da es sich hier als Ausdruck einer guten Vaskularisierung oder einer venösen Abflussstörung anreichert. Das MRT ist die sensitivste diagnostische Untersuchung zur Identifikation eines Knochenmarködems (84).

Eine Knochenszintigraphie zeigt eine veränderte Vaskularisierung im betroffenen Bereich durch eine vermehrte Radionuklidspeicherung an (46, 14). Diese Anlagerung ist jedoch nicht immer spezifisch für ein Knochenmarködem (46).

Im Rahmen einer systematischen Literaruranalyse konnten 48 verschiedene thrombophile und hypofibrinolytische Parameter identifiziert werden, welche bei 45 Studien mit insgesamt 2163 Patienten bei verschiedenen Osteonekrosen- oder Knochenmarködemformen untersucht wurden. Der am häufigsten untersuchte Parameter war Lipoprotein (a) (Lp(a)) gefolgt vom Plasminogen-Aktivator-Inhibitor. Weitere untersuchte Parameter waren Protein S und C, tissue Plasminogen Aktivator (tPA), Faktor VIII, Apolipoprotein (A1) (Apo(A1)) und (B) (Apo(B)). Unabhängig davon, welcher Parameter untersucht wurde, belegen diese Daten, dass eine gestörte Koagulation eine Rolle in der Entstehung der Osteonekrose und des Knochenmarködems spielt (69).

Bei entsprechenden klinischen Beschwerden zeigte sich ein erhöhter Lipoprotein (a)-Spiegel. Dieser Parameter wird basierend auf der These genommen, dass dem Knochenmarködem ein gestörter Fettstoffwechsel zugrunde liegt. Bei einer Erhöhung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors wird eine Störung im Gerinnungssystem vermutet, welche als mögliche Ursache für ein Knochenmarködem angenommen

wird. Eine erniedrigte Protein S-Serumkonzentration wird als prädiktiver Faktor zur Entstehung und Unterhaltung eines Knochenmarködems angenommen (61, 34, 91). Während die tPA- Funktion bei einem Knochenmarködem erniedrigt ist, (33, 34, 31, 48), kann sich ein erhöhter Faktor VIII als Risikofaktor eignen (35, 15, 36). Bezüglich Apo(A1) und Apo(B) finden sich widersprüchliche Studien. Für Apo(A1) waren sowohl erhöhte als auch erniedrigte Serumspiegel zu finden (33). Signifikant erhöhte Apo(B)- Serumwerte zeigen sich bei einem idiopathischen Knochenmarködem (32, 92). Für Apo(A1) konnte dies nicht nachgewiesen werden. Ein hoher Serum-Quotient Apo(B)/Apo(A1) war ein Risikofaktor für ein nicht-traumatisches Knochenmarködem (65).

Es gibt bisher verschiedene Therapieansätze, sowohl konservativ als auch operativ (46, 75, 2, 11, 70, 4, 60). Zunächst wird eine teilweise oder komplette Entlastung für 6 bis 8 Wochen der betroffenen Region durchgeführt. Zusätzlich wird symptomatisch ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) gegeben. Weiterhin werden teilweise Präparate wie Bisphosphonate gegeben um den Knochenabbau zu verringern (90, 76).

Operative Möglichkeiten stellen die Mikrofrakturierung und das anterograde oder retrograde Anbohren der Region dar. Durch die bewusste Verletzung der betroffenen Gebiete sollen vermehrt Wachstumsfaktoren lokal freigesetzt werden und so zu einer Ausheilung führen (46, 75, 11, 27). Auch hier ist postoperativ eine Entlastung der Extremität für 6 Wochen sowie die symptomatische analgetische Therapie notwendig. Die Erfolgskontrolle ist wie bei der konservativen Therapie das zeit- und kostenintensive MRT. Ein weiterer Therapieansatz der frühen avaskulären Nekrose ist neben der Anbohrung das zusätzliche Einbringen von autologem Knochenmarkaspirat. Dies scheint der alleinigen Anbohrung überlegen (71).

Anfang der Jahrtausendwende wurde eine neue Therapie zur Behandlung des schmerzhaften Knochenmarködems in Österreich eingeführt. Aigner et al. verabreichten Iloprost (ein Prostaglandinanalogen) intravenös zur Behandlung von Knochenmarködemen der Hüfte (4) und des Talus (6) als off-label-use. Es zeigten sich im Vergleich zur Anbohrung gleiche Ergebnisse, sodass Iloprost als weniger invasive Therapie einfacher durchzuführen ist. Die zugrunde liegende Hypothese ist,

dass das Knochenmarködem das frühe reversible Stadium der avaskulären Knochennekrose ist. Der genaue Übergang zwischen diesen beiden Entitäten ist jedoch nicht geklärt. Es ist bekannt, dass verschiedene vaskuläre Faktoren eine Rolle spielen, dennoch ist der genaue pathologische Prozess unklar. Die vaskuläre Beteiligung bei einem Knochenmarködem und die Tatsache, dass das Knochenmarködem lediglich im MRT, besonders in der T2-gewichteten, fett-unterdrückenden STIR-Sequenz nachweisbar ist, ließ Aigner zu dem Schluss kommen, dass ein rheologisch wirksames Medikament hilfreich sein kann. Seit 1998 wurde von ihm Iloprost parenteral in verschiedenen Dosierungen zur Behandlung des Knochenmarködems bei verschiedenen Indikationen und Lokalisationen gegeben. Durch Dosisreduktion konnten gewisse Nebenwirkungen reduziert werden. In der Verlaufskontrolle mittels MRT waren im Durchschnitt nach 3 Monaten keine oder deutlich weniger pathologische Veränderungen mehr zu erkennen.

2.4. Hypothese und Ziel der Arbeit

Basierend auf den vorliegenden Literaturdaten wurde die These aufgestellt, dass die Entstehung eines Knochenmarködems auf eine Störung der Mikrozirkulation im Knochenmark zurückzuführen ist, welche sich in einem erhöhten Serumspiegel von spezifischen Laborparametern der Hypofibrinolyse und des Fettstoffwechsels widerspiegelt. Durch eine erfolgreiche Iloprost-Therapie könnte es zu einer Senkung bis Normalisierung dieser Laborparameter im Blut bei einer begleitenden Elimination des Knochenmarködems im MRT und klinischer Beschwerdebesserung bzw. -freiheit kommen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Verlauf von verschiedenen Laborparametern im Rahmen einer intravenösen Iloprost-Therapie zur Behandlung von schmerzhaften Knochenmarködemformen zu untersuchen und somit festzustellen, ob eine einfache Blutwertkontrolle mit Bestimmung der jeweiligen Parametern künftig auch zur Kontrolle des Verlaufs bzw. der Therapieerfolge von Knochenmarködemformen dienen könnte.

3. Material und Methodik

3.1. Beschreibung der Studie

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie zwischen dem 01.01.2007 und 31.12.2010 wurden alle Patienten mit Schmerzen und einem kernspintomographisch-gesicherten Knochenmarködem sowie einer Erhöhung von Lp(a) im Serum als potentielle Kandidaten für unsere Studie eingeschlossen.

Ausschlusskriterien bestanden bei positiver Anamnese bzgl.

- Tumoren
- kürzlich stattgefundene Entzündung oder Arthritis
- Osteoarthrose > Stadium II nach Kellgren und Lawrence
- Osteonekrose > Stadium I nach ARCO (Association for Research of Circulation Osseous)
- stattgehabtes Trauma innerhalb der letzten 6 Monate
- Z.n. Thrombose oder Lungenembolie
- Einnahme von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussten
- Patienten mit erhöhtem Thrombophilie- oder Atherosiserisiko

Sämtliche Patienten wurden entsprechend den Literaturempfehlungen (62, 78) anhand eines gleichen standardisierten Iloprost-Schemas unter stationären Bedingungen behandelt:

- | | |
|--------|---------------------------------------|
| 1. Tag | 50 µg/500 ml NaCl über 6 Stunden i.v. |
| 2. Tag | 25 µg/500 ml NaCl über 6 Stunden i.v. |
| 3. Tag | 20 µg/500 ml NaCl über 6 Stunden i.v. |

Kontraindikationen für die Iloprostgabe waren

- Schwangerschaft
- antikoagulatorische Therapie mit Heparin oder Warfarin
- gastrointestinale Ulzera
- Herzinsuffizienz
- instabile Angina pectoris

- frischer Myokardinfarkt

Patienten mit einer solchen Anamnese wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Sämtliche Patienten wurden über den off-label use des Medikamentes vor Beginn der Therapie schriftlich aufgeklärt (Abbildung 1).

Während des gesamten stationären Aufenthaltes und der intravenösen Iloprost-Therapie durften die Patienten schmerzadaptiert voll belasten. Es wurden weder zusätzliche Analgetika noch niedermolekulare Heparine gegeben. Auch Medikamente mit möglichem Einfluss auf die lokale Perfusion wurden vermieden.

3.2. Erhobene Studienparameter

Vor Beginn sowie 6 Wochen nach Beendigung der Therapie wurde der Spiegel von


- Lipoprotein (a)
- Apolipoprotein (A1) und
- Apolipoprotein (B)

im Serum bestimmt.

Ebenso 6 Wochen nach Beendigung der Therapie fand eine kernspintomographische Verlaufskontrolle statt. Anschliessend wurden sämtliche Patienten ambulant klinisch nachuntersucht.

Nebenwirkungen, die auf die i.v. Iloprost-Therapie zurückzuführen waren (z.B. Kopfschmerzen, Flush, Übelkeit etc.) wurden ebenfalls erfasst und dokumentiert.

Die Normwerte sind für Lp(a) <30 mg/dl, für Apo(A1) 125-215 mg/dl und Apo(B) 55-125 mg/dl. Für Lp(a) sind die Messgrenzen der Nephelometrie <4 und >125 mg/dl.



UNIVERSITÄTSKLINIKEN DES SAARLANDES
Klinik für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie
66421 Homburg-Saar

Direktor: Prof. Dr. med. D. Kohn

Aufklärungsformular

zur Behandlung

des schmerzhaften idiopathischen/ posttraumatischen Knochenmarködems
mittels Iloprost-Infusionstherapie

I. Information zu Iloprost (orthopädische Indikation)

Das Knochenmarködem stellt eine Flüssigkeitsansammlung im Knochen dar. Dies kann als Folge einer Arthrose oder Verletzung, von systemischen Erkrankungen oder ohne erkennbare Ursache (idiopathisch) auftreten. Obwohl die exakte Ursache bei den idiopathischen Fällen unklar ist, wird vermutet, dass ein Gefäßas-
problem vorliegt, welches den Abtransport dieser Flüssigkeit erschwert, was wiederum mit Schmerzen und einer Funktionseinschränkung der betroffenen Extremität einhergeht.

Iloprost ist ein Prostaglandinanalogen, das seit 3 Jahrzehnten im Bereich der Inneren Medizin zur Behand-
lung von kritisch ischämischen Arsenalen [pulmonale Hypertonie, pAVK (periphere arterielle Verschlusskrank-
heit), diabetische Angiopathie] eingesetzt wird. Sein Haupteffekt liegt darin, durch einen Gefäßweiternden
Effekt die lokale Durchblutungssituation zu verbessern.

Seit 2000 wird Iloprost auch im Bereich der Orthopädie im sogenannten Off-label-use eingesetzt. „Off-label-
use“ bedeutet, dass ein Medikament offiziell für eine bestimmte Indikation noch nicht zugelassen ist, aber
aufgrund experimenteller und individueller Erfahrungen für diese Indikation eingesetzt werden kann, falls der
behandelnde Arzt die Indikation stellt und der Patient hiermit einverstanden ist. Im Bereich der Orthopädie
wird mit Iloprost eine Gefäßweiterung im Knochen erreicht, die im Knochen gestaute Flüssigkeit wird wie-
der abtransportiert und somit Schmerzreduktion bzw. -freiheit erzielt.

Aufgrund der langen Infusionszeit (6 Stunden täglich über 5 hintereinanderfolgende Tage) und der mögli-
chen Nebenwirkungen (s. unten) erfolgt die Infusionstherapie unter stationären Bedingungen. Die Mobilisati-
on der betroffenen Extremität kann schmerzadaptiert erfolgen, eine Entlastung ist nicht erforderlich. 6 Wo-
chen nach Beendigung der Infusionstherapie sollte eine MRT – Verlaufskontrolle zur Bestätigung der Rück-
bildung des Knochenmarködems stattfinden.

Kontraindikationen

- Tumorleiden
- Schwangerschaft
- Herzrhythmusstörungen
- Instabile Angina pectoris (Brustengefühl mit Herzbeschwerden)
- Z.n. Herzinfarkt
- Z.n. Thrombose
- Z.n. Lungenembolie
- aktive Entzündung
- bekannte gastrointestinale Ulzera (Magen-, Dünndarmgeschwür)

Nebenwirkungen

- Aufgrund der hohen Einzeldosis am ersten Tag können **Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbre-
chen** während der Infusion auftreten.
- Durch den gefäßerweiternden Effekt kann ein **Flush** (rotes Gesicht), vor allem am ersten Tag, auf-
treten.
- An der Einstichstelle der Braunüle kann ein lokales **Erythem** (gerötete Stelle) entstehen.
- Die Gefäßerweiterung kann einen **Blutdruckabfall** sowie **Muskelschmerzen** hervorrufen.

II. Zustimmungserklärung des Patienten

Hiermit erkläre ich, dass ich das Aufklärungsformular durchgelesen und verstanden habe. Ich erkläre mich
bereit, unter stationären Bedingungen die Iloprost-Infusionstherapie unter Berücksichtigung von möglichen
Nebenwirkungen in einem Off-label-Gebrauch durchführen zu lassen. Darüber hinaus versichere ich, dass
keine der obengenannten Kontraindikationen bezüglich dieser Therapieform bei mir vorliegen.

Homburg, den

Unterschrift Arzt

Unterschrift Patient

Abbildung 1 – Aufklärungsformular Iloprosttherapie

3.3. Iloprost

Iloprost ist ein Prostaglandinderivat, welches zur intravenösen Behandlung von fortgeschrittenen Stadien peripherer Durchblutungsstörungen eingesetzt wird (24, 20). Es kann die Arteriolen und Venolen dilatieren, reduziert die Permeabilität der Kapillaren und inhibiert die Thrombozytenaggregation (20, 39, 59, 67). Dadurch wird die Durchblutung der kleinsten Gefäße verbessert. Bei pulmonaler Hypertonie wird es inhalativ verabreicht um die Gefäßerweiterung in den Bronchien zu erzielen (42, 68).

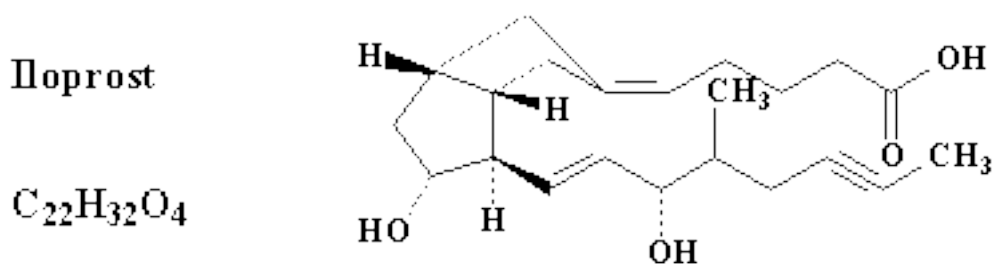


Abbildung 2 - Chemische Formel Iloprost

Weiterhin wirkt es einerseits entzündungshemmend, da es die Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen vermindert (58). Andererseits werden die Leukozytenadhäsion sowie die Akkumulation der Leukozyten im geschädigten Gewebe gehemmt (17, 81).

Iloprost hat eine Plasmahalbwertszeit von 5 Stunden und wird renal eliminiert (52). Nebenwirkungen können u.a. Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Fieber, Flush, Schwitzen, Schüttelfrost, Schwindel, Hypotonie, Bradykardie und Herzrhythmusstörungen sein.

Iloprost wird zur Therapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) oder diabetischer Angiopathie zur Verbesserung der peripheren Durchblutung genutzt. Iloprost verbessert die rheologischen Eigenschaften im terminalen Gefäßbett. Es induziert eine Vasodilatation, reduziert die Kapillarpermeabilität und inhibiert die Plättchenaggregation. Weiterhin verringert es die Konzentration freier Sauerstoffradikale und Leukotriene.

3.4. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) (Lp(a)) wurde erstmalig im Jahr 1963 von Berg beschrieben (10). Es ist ein Lipoprotein, dessen Proteinanteil aus Apolipoprotein (A1) (Apo(A1)) und Apolipoprotein (B-100) (Apo(B)) besteht. Letzteres ist über eine Disulfidbrücke mit Apo(A1) verbunden. Dieses einzigartige strukturelle Design erklärt die potentielle atherogene und thrombophile Aktivität des Lp(a) (12).

Es ist ein Bestandteil der Blutfette und ähnelt im Aufbau dem LDL-Cholesterin (9, 50, 83, 88). Im Plasma ist Lp(a) als Peak in der very-low-density lipoprotein (VLDL)-Fraktion zu finden, eine Molekülgröße zwischen LDL und high-density lipoprotein (HDL) und einer anderen Apolipoprotein E-reichen Fraktion, welche näher zur HDL-Größe ist (88). Daher gehört das Lp(a) ebenfalls zu den low-density-Lipoproteinen.

Lp(a) wird bei der VLDL-Synthese im endoplasmatischen Retikulum hergestellt (83, 74, 25, 88). An der Oberfläche der Hepatozyten wird der Apo(A1)-Anteil angebracht (88). Apo(A1) hat eine strukturelle Ähnlichkeit zu Plasminogen.

An der Fibrinoberfläche konkurriert Lp(a) mit Plasminogen um die gemeinsame Lysin-Bindungsstelle. Es verhindert so die thrombolytische Aktivität des Plasminogens. Dadurch entsteht eine erhöhte Prädisposition für arterielle und venöse thrombotische Ereignisse (11). Somit ist das Lp(a) ein Bindeglied zwischen den Blutfetten und den Gerinnungsmolekülen.

Der Plasmaspiegel von Lp(a) ist reziprok zur Größe des Apo(A)-Isoproteins (30). Die Lp(a)-Konzentration im Serum ist genetisch determiniert und durch Ernährung oder Lebensstil nicht beeinflussbar. Frauen haben einen höheren Lp(a)-Spiegel als Männer. Körperliche Aktivität hat keinen Einfluss auf den Lp(a)-Serumspiegel, geringer Alkoholkonsum kann die Lp(a)-Konzentration erniedrigen (88). Bisher wird es bei Erhöhung für kardiovaskuläre Komplikationen bei einem Schlaganfall oder Herzinfarkt als zusätzlicher, unabhängiger Faktor angesehen.

3.5. Apolipoprotein (A1)

Apolipoprotein (A1) (Apo(A1)) ist der Hauptbestandteil von HDL. Es ist für den atheroprotektiven Weg des Fettstoffwechsels verantwortlich. Apo(A1) wird in der Leber und dem Dünndarm hergestellt. HDL ist verantwortlich für den Cholesterintransport aus dem peripheren Gewebe in die Leber. Dort wird das Cholesterin dann abgebaut. Apo(A1) ähnelt in seiner Struktur dem Plasminogen. Es hat atherosklerotische Potenz und kann so Embolien und Thrombosen fördern. Frauen haben einen höheren Apo(A1)-Spiegel als Männer (79).

3.6. Apolipoprotein (B)

Apolipoprotein (B) (Apo(B)) ist das Strukturprotein für die atherogenen Lipoproteine. Es ist verantwortlich für den Lipidtransport von der Leber und vom Dünndarm in das periphere Gewebe (21). Jedes Lipoprotein enthält ein Apo(B)-Molekül. Die Plasmakonzentration von Apo(B) nimmt mit steigendem Alter zu (80, 63). Weiterhin ist die Plasmakonzentration von Apo(B) bei Männern höher als bei Frauen (80). Apo(B) ist ebenfalls ein Prädiktor für arteriosklerotische Veränderungen, besonders der Koronarien. Meist wird das Verhältnis Apo(B) zu Apo(A1) genommen um eine Aussagekraft zu erzielen. Hohe Quotienten, d.h. hohe Apo(B)-Werte sind ungünstig. Bei Hypercholesterinämie, Schwangerschaft und Niereninsuffizienz sind die Werte ebenfalls erhöht.

3.7. Nephelometrie

Die Nephelometrie ist ein optisches Analyseverfahren, bei dem sich die Trübung durch die quantitative Konzentration von feinverteilten kolloidalen Teilchen in Flüssigkeiten oder Gasen bestimmen lässt. Die Suspension wird in einen Lichtstrahl gebracht, ein Teil des Lichtstrahls wird absorbiert, ein Teil des Lichtstrahls wird zur Seite hin gestreut. Dies beruht auf dem Tyndall-Effekt (51, 23).

Der Tyndall-Effekt beschreibt die Streuung von Licht an mikroskopisch kleinen Schwebeteilchen in einer Flüssigkeit oder einem Gas, welche als Trübung sichtbar sind.

Immunkomplexe sind im Blut gelöst und verursachen dadurch eine Trübung. Der auftreffende Lichtstrahl wird in alle Richtungen abgelenkt und über ein Linsensystem auf einen Photodetektor gelenkt. Die Messung des Photodetektors ist proportional zu der Lichtintensität. Je größer und höher die Anzahl der streuenden Partikel, desto höher die Lichtintensität und Messung am Photodetektor. Die Lichtintensität ist proportional zur Messung des Photodetektors. Um eine lineare Beziehung zwischen Partikelkonzentration und Streulichtintensität zu haben, muss die verwendete Wellenlänge 10mal größer als die Partikelgröße sein. Meist wird hierzu blaues bis ultraviolettes Licht benutzt. Weiterhin braucht man eine konstante Lichtquelle und die Optik muss in einem bestimmten Winkel zum einfallenden Lichtstrahl stehen.

Die ähnlich aufgebaute Turbidometrie misst bei gleichem Aufbau das absorbierte Licht, ist dadurch jedoch wesentlich ungenauer.

Die Nephelometrie dient zur Konzentrationsmessung von Immunkomplexen und Proteinen im menschlichen Blut.

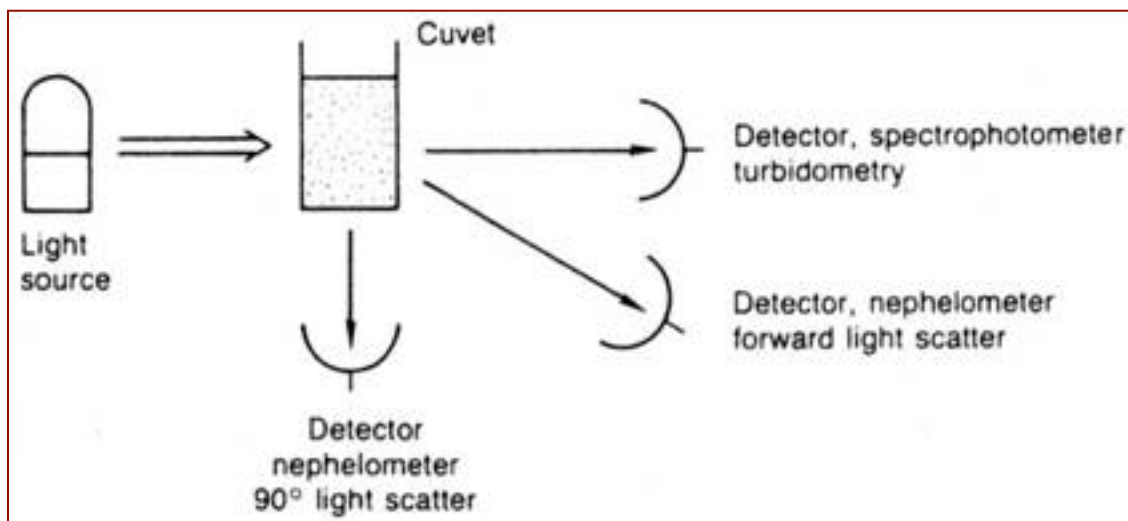


Abbildung 3 - Versuchsaufbau Nephelometrie; Quelle:

http://webmedia.unmc.edu/alliedhealth/honeycutt2/Nephelometry/Nephelometry_v3_slide0009_image003.j

pg

3.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung mittels des Software Programms SPSS erfolgte über den Wilcoxon-Test. Eine Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Ergebnisse

Von den 21 Patienten waren 12 Männer und 9 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren (22-70 Jahre).

Die Mehrheit der Patienten wies das Knochenmarködem an der unteren Extremität auf. Am häufigsten war das Knie (7 mal) betroffen, gefolgt von Fuß (6 mal), Hüfte und Talus (je 3 mal) sowie Calcaneus und Os scaphoideum (jeweils 1 mal).

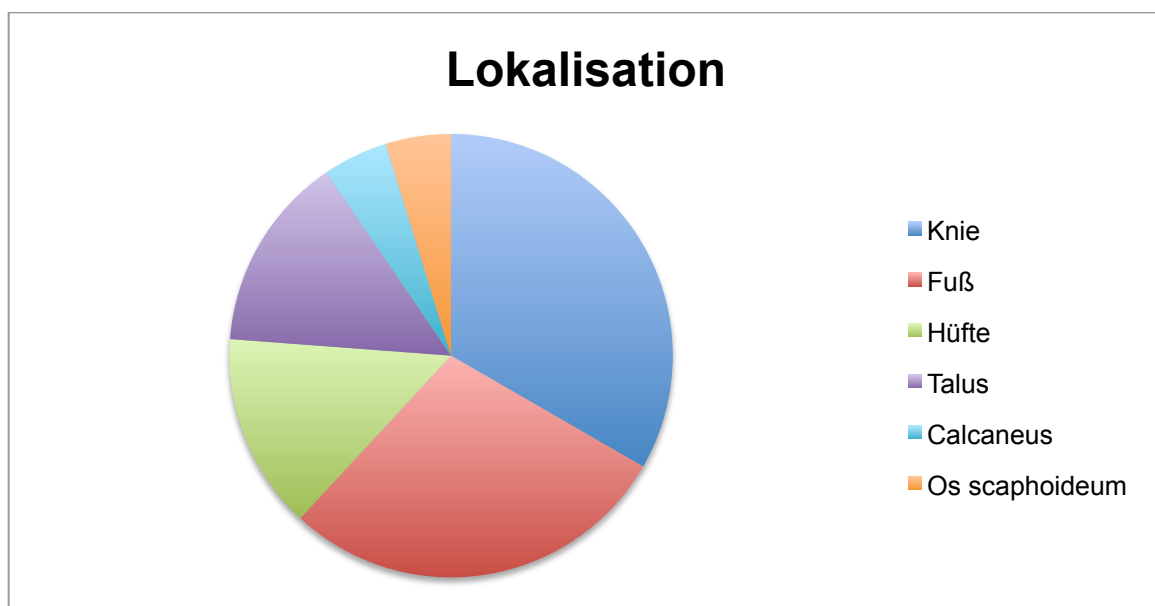


Abbildung 4 - Lokalisation und Häufigkeit des Knochenmarködems

Der häufigste Grund für das Knochenmarködem war idiopathisch (9 Fälle), gefolgt von posttraumatisch (7 Fälle), Osteoarthritis (2 Fälle) sowie postoperativ, nach Chemotherapie und postarthroskopischer Osteonekrose (jeweils 1 Fall).

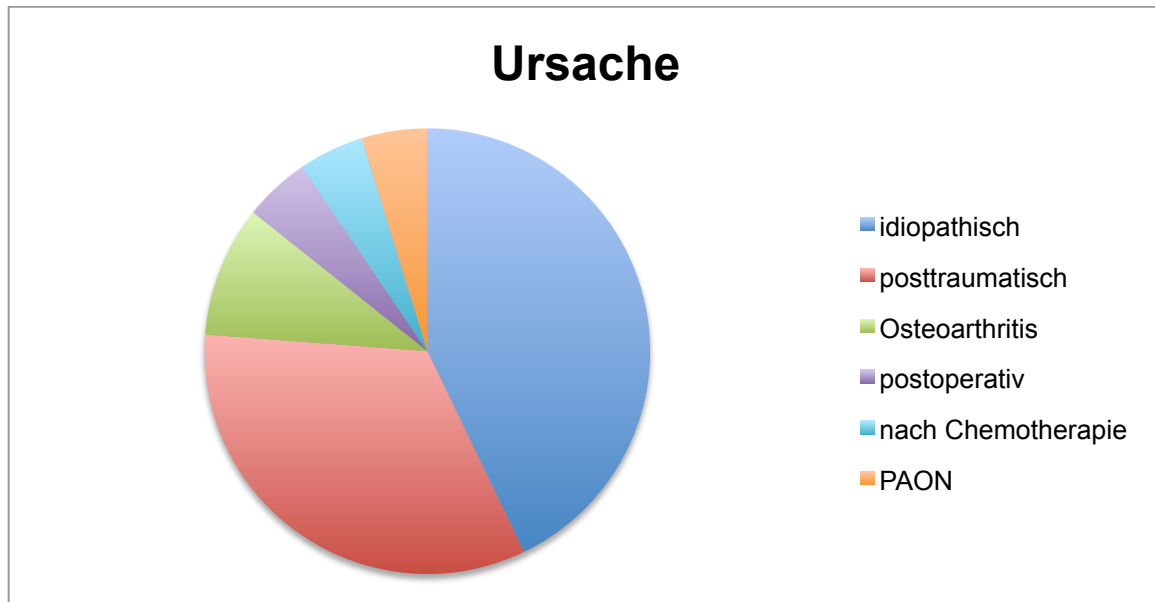


Abbildung 5 - Ursache für das Knochenmarködem; (PAON = postarthroskopische Osteonekrose)

Die posttraumatisch verursachten Knochenmarködeme waren durch ein MRT diagnostiziert worden und persistierten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten trotz konservativer Therapie vor Studienanfang. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten eine leere Anamnese bezüglich bereits stattgehabtem schmerzhaften Knochenmarködemen oder anderen prädisponierenden Faktoren. Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich ein positiver Klopfschmerz über der betroffenen Region.

4.2. Laborchemische, klinische und MRT-Ergebnisse

Bei allen Patienten außer zweien zeigte sich ein erhöhter Lp(a)-Spiegel im Serum (Tabelle1). Die zwei Patienten mit normwertigem Lp(a)-Wert hatten bereits einen frustranen konservativen Therapieversuch vor Studienbeginn und sahen die Iloprost-Therapie als letzte Therapieoption zur Schmerzfreiheit an.

Patient	Alter/ Geschlecht	Apo (A1) [mg/dl] vor Iloprost- gabe	Apo (B) [mg/dl] vor Iloprost- gabe	Lp(a) [mg/dl] vor Iloprost- gabe	Apo (A1) [mg/dl] nach Iloprost- gabe	Apo (B) [mg/dl] nach Iloprost- gabe	Lp(a) [mg/dl] nach Iloprost- gabe	follow-up [Monate]
1	51 / M	162	87	> 125	153	101	37	45
2	54 / W	180	122	36,3	162	112	14,9	38
3	34 / M	151	84	67	149	109	9,1	37
4	67 / M	145	77	75,1	139	65	53,1	33
5	57 / M	182	120	50,6	138	94	32,7	30
6	50 / M	151	97	125	168	80	40,4	30
7	63 / M	168	102	66,8	144	77	30,2	28
8	52 / M	172	120	57,3	150	111	42,7	26
9	29 / W	145	74	70,6	125	76	52,6	20
10	69 / W	134	112	29,2	134	105	20,8	19
11	44 / W	151	80	52,7	156	93	54,4	18
12	22 / M	164	96	> 125	153	71	84,7	14
13	27 / W	162	94	89,9	157	78	67,5	14
14	23 / M	147	63	39	176	72	50,1	13
15	58 / M	150	195	> 125	153	162	29	12
16	36 / M	146	143	> 125	118	128	8,1	8
17	50 / W	143	60	40,4	137	78	40,5	7
18	53 / W	180	109	50,6	165	99	49,7	6
19	37 / M	133	113	33,2	117	120	26,8	6
20	47 / W	166	152	42,5	162	126	43,3	6
21	70 / W	224	175	25,3	145	110	16,2	3

Tabelle 1 - Demographische Patientendaten und Laborergebnisse vor und nach Iloprost-Therapie

Vor der Iloprost-Therapie lagen die mittleren Werte für Lp(a) bei 69,1 (25,3->125) mg/dl, für Apo(A1) bei 159,8 (133-224) mg/dl und für Apo(B) bei 108,3 (60-195) mg/dl. 6 Wochen nach der Iloprost-Therapie zeigte sich eine signifikante Senkung der Serumwerte von allen drei Parametern. Im Durchschnitt lagen die Werte für Lp(a) bei 38,3 (8,1-84,7) mg/dl ($p > 0,001$), für Apo(A1) bei 147,6 (117-176) mg/dl ($p = 0,011$) und für Apo(B) bei 98,4 (65-162) mg/dl ($p = 0,042$).

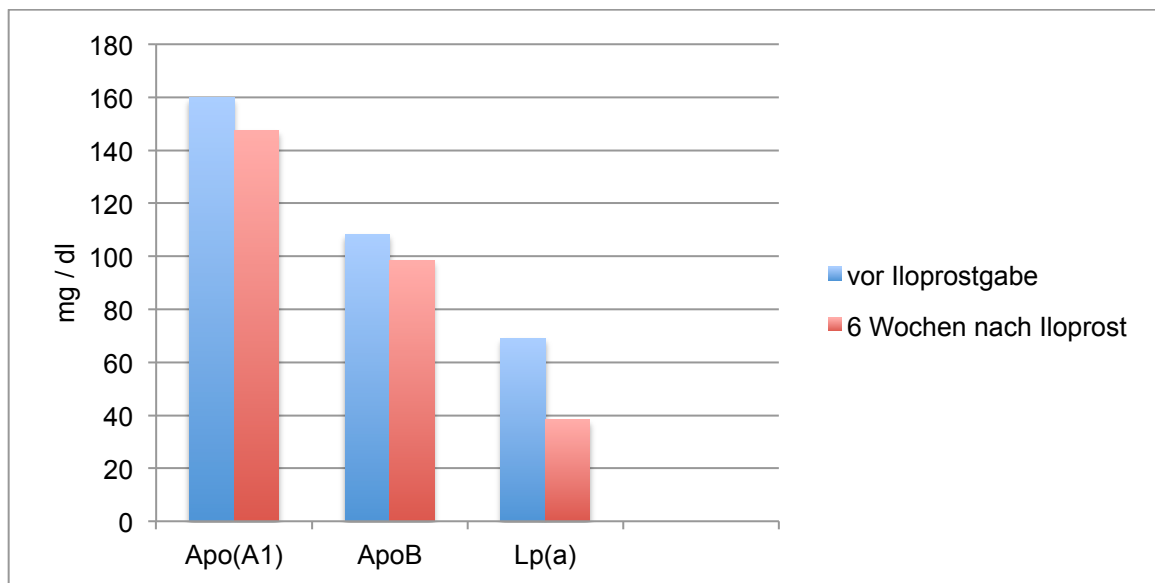


Abbildung 6 - Balkendiagramm Serumwerte Apo(A1), Apo(B) und Lp(a) in mg/dl vor und 6 Wochen nach Iloprostgabe

Während der Infusionstherapie traten Kopfschmerzen bei 12 Patienten auf, drei klagten über Übelkeit und ein Patient zeigte einen Flush am ersten Tag. Nach der Dosisreduktion ab dem zweiten Tag traten keine weiteren Nebenwirkungen auf.

In der Kontrolle 6 Wochen nach Iloprostgabe berichteten 17 Patienten über eine komplette Beschwerdefreiheit. Das Knochenmarködem konnte bei diesen Patienten im MRT nicht mehr nachgewiesen werden (Abb. 7-10).

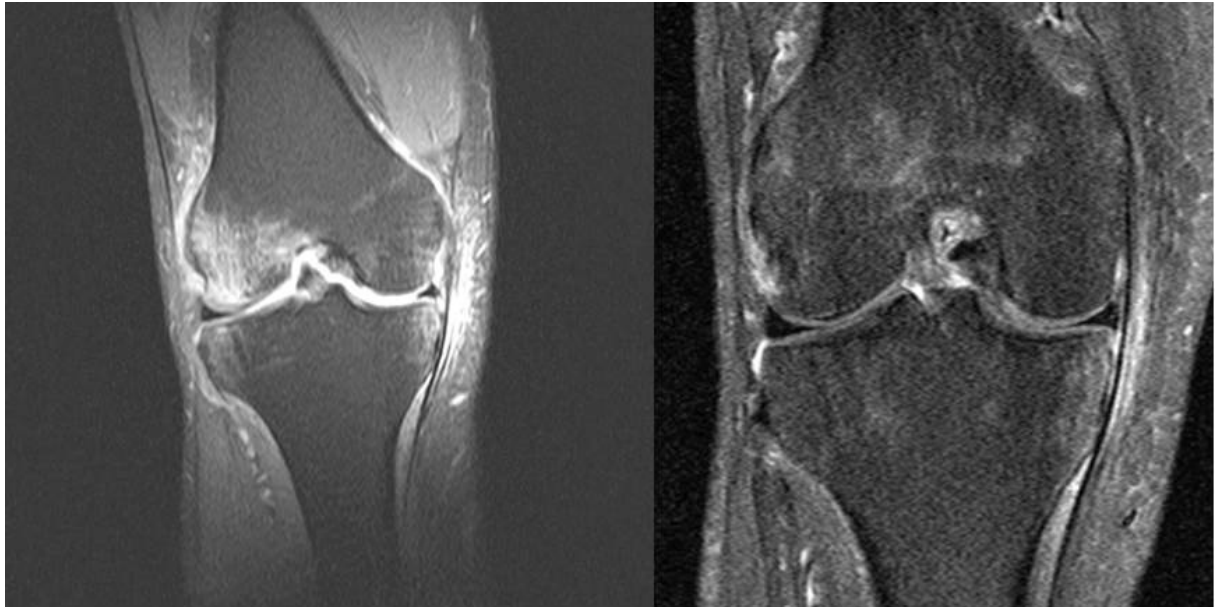


Abbildung 7: *links:* T2-gewichtete MR-Sequenzen vom rechten Knie einer 47-jährigen Patientin mit einem posttraumatischen Knochenmarködem der distalen lateralen Femurcondyle; *rechts:* 6 Wochen nach Iloprost-Therapie zeigte sich eine komplette Remission des Knochenmarködems.

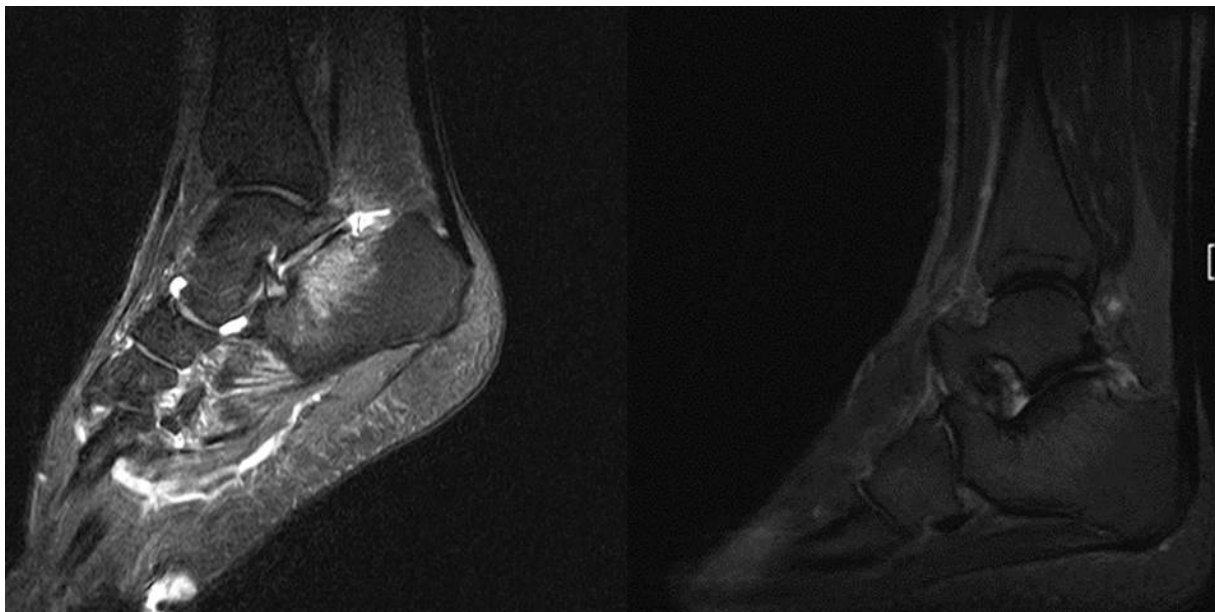


Abbildung 8: *links:* T2-gewichtete MR-Sequenzen vom rechten Fuß mit Sprunggelenk eines 57-jährigen Patienten mit einem idiopathischen Knochenmarködem im Calcaneus; *rechts:* 6 Wochen nach Iloprost-Therapie zeigt sich die komplette Remission.

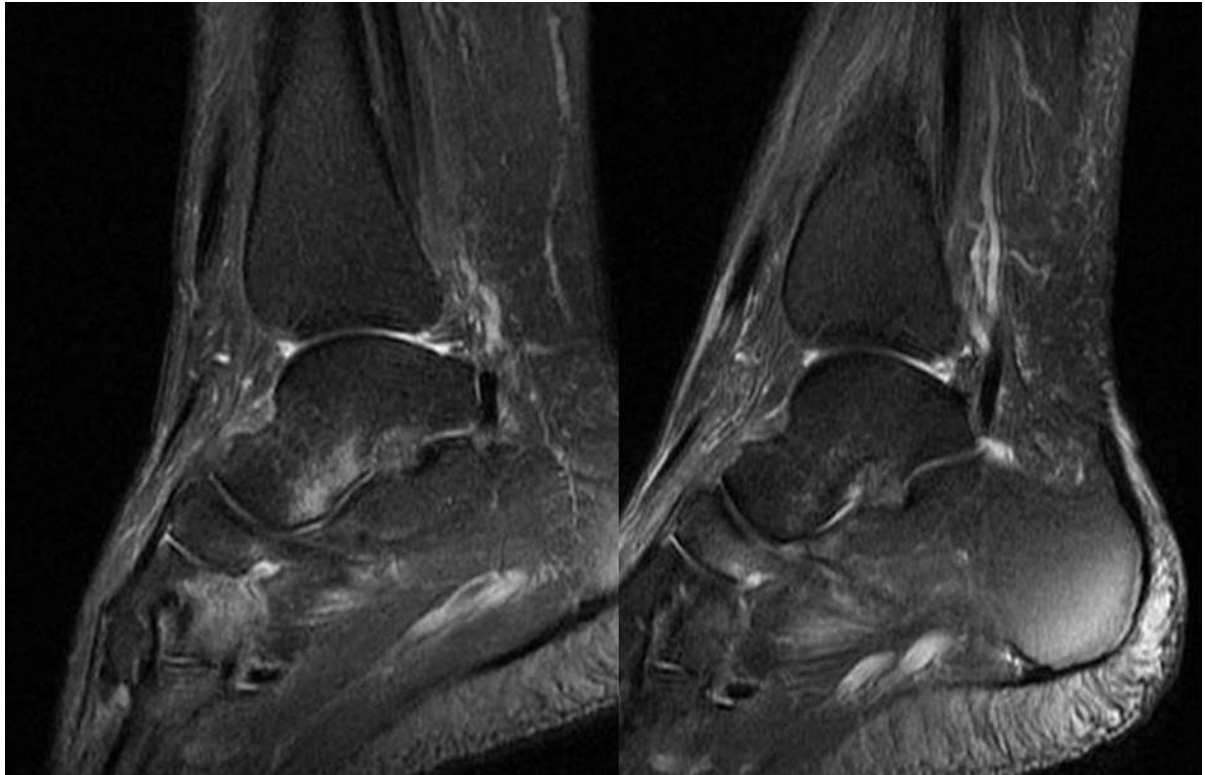


Abbildung 9: *links*: T2-gewichtete MR-Sequenzen vom rechten Fuß eines 36-jährigen Patienten mit einem idiopathischen Knochenmarködem im Talus; *rechts*: 6 Wochen nach Iloprost-Therapie komplette Remission.

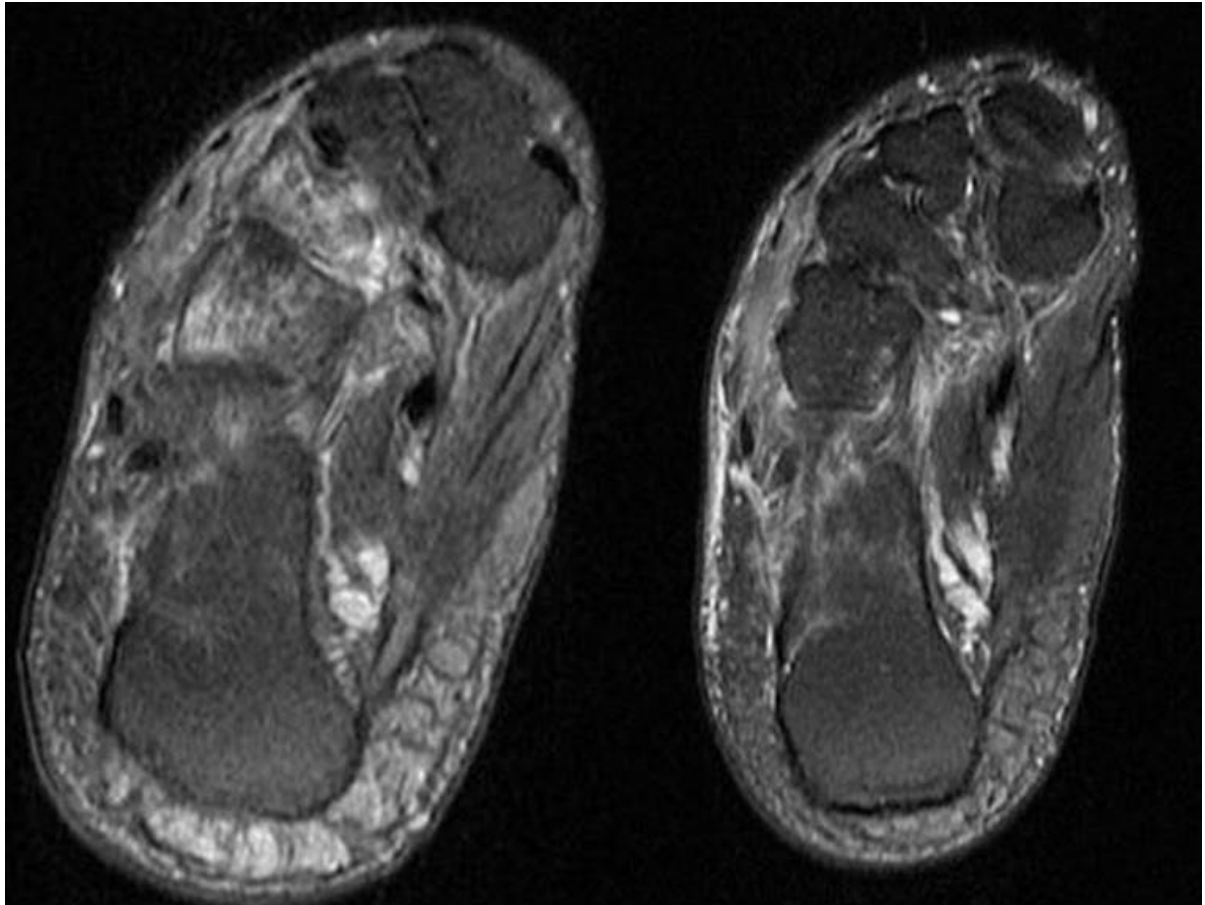


Abbildung 10: *links:* T2-gewichtete MR-Sequenzen des rechten Sprunggelenkes einer 44-jährigen Patientin mit einem idiopathischen Knochenmarködem im Bereich der lateralen Fußwurzelknochenreihe; *rechts:* 6 Wochen nach Iloprost-Therapie komplette Remission.

Vier Patienten (Nr. 11, 14, 17 und 20 aus Tabelle 1) berichteten über gleichbleibende oder sogar zunehmende Beschwerden seit der Iloprostgabe. Im MRT zeigte sich bei diesen Patienten ein etwas rückläufiges Knochenmarködem. Diese vier Patienten zeigten auch im Labor einen gleichbleibenden oder erhöhten Lp(a)-Wert. Nach 3 Monaten erfolgten bei diesen vier Patienten erneut die MRT-Kontrolle sowie die Laboruntersuchung. Im MRT zeigte sich bei allen vier Patienten kein Knochenmarködem mehr. Ein Patient zeigte einen Abfall von Lp(a) und war beschwerdefrei, die restlichen drei Patienten hatten immer noch Beschwerden bei unverändert erhöhten Lp(a)-Werten. Diese wurden mit Physiotherapie, NSAR und Teilbelastung der betroffenen Extremität für 6 Wochen weiterbehandelt. Auch dadurch konnten die Patienten keine Besserung der Beschwerden angeben.

Daraus ergibt sich eine Erfolgsrate durch die intravenöse Gabe von Iloprost von 86% bei einem durchschnittlichen follow-up von 17 (3-45) Monaten.

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, Serumwerte der Hypofibrinolyse und/ oder des Fettstoffwechsels bei Patienten mit einem schmerzhaften Knochenmarködem zu bestimmen und festzustellen, ob der Verlauf dieser Parameter mittels einer Iloprost-Therapie beeinflusst wird. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Therapie mit Iloprost eine Erfolgsrate von 86% bei Patienten mit erhöhtem Lp(a)-Wert im Serum hat. In der 6-Wochen Kontrolluntersuchung zeigten sich sowohl ein signifikanter Abfall des Lp(a) im Serum als auch von weiteren relevanten Laborparametern (Apo(A1), Apo(B)). Patienten mit persistierenden Beschwerden hatten entweder einen gleichbleibenden oder sogar erhöhten Lp(a)-Spiegel nach 6 Wochen trotz Elimination des Knochenmarködems in der kernspintomographischen Verlaufskontrolle.

Manche Studien sehen starke Beweise für die Beteiligung der Hypofibrinolyse in der Pathogenese der avaskulären Nekrose der Hüfte und in manchen Fällen auch des idiopathischen Knochenmarködems (33, 34, 31, 89, 37). Als Hauptparameter der Hypofibrinolyse zeigen sich erhöhte Lp(a)-Werte, erhöhte Plasminogen-Aktivator Inhibitor (PAI)-Werte, oder beide zusammen (31, 12). Aus pathogenetischer Sicht begünstigen erhöhte Lp(a)-Werte oder PAI-Werte die Entwicklung des idiopathischen Knochenmarködems und die spontane Osteonekrose auf Grund der inadäquaten Lyse von intraossären Thromben und der darauffolgenden venösen Hypertension (31, 89, 37). PAI ist ein wichtiger Faktor in der Aufrechterhaltung der systemischen vaskulären Hämostase. Als ein Haupthinhitor der Fibrinolyse, sind erhöhte PAI-Werte mit Koronararterienstenosen und rezidivierenden Myokardinfarkten sowie venösen Thromben bei jungen Männern verbunden (53). Ähnlich korrelieren erhöhte Lp(a)-Werte mit der Konzentration von kardialen Troponin T bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (53) und familiärer Prädisposition zu frühzeitigem Myokardinfarkt (85).

Im Gegensatz zu den aufwendigen Laboruntersuchungen bei Osteonekrose haben einige Studien versucht Laborergebnisse auch auf das Knochenmarködem zu übertragen (11, 12, 55). Berger et al. (11) ermittelten verschiedene Parameter der Hypofibrinolyse und Thrombophilie bei 20 Patienten mit einem idiopathischen

Knochenmarködem der Hüfte. Als Kontrollgruppe dienten 20 gesunde Menschen. In der Gruppe mit Knochenmarködem fanden sie bei 9 Patienten einen erhöhten Lp(a)-Wert und bei 2 Patienten ein erhöhtes PAI. In der Kontrollgruppe fanden sie lediglich bei 2 Patienten einen erhöhten Lp(a)-Wert während die PAI-Werte im Normbereich waren. Der Durchschnittswert von Lp(a) in der Knochenmarködemgruppe war signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Serumwerte für PAI, Apolipoproteine, Fettstoffwechselfparameter und Thrombophilieindikatoren waren hingegen in beiden Gruppen vergleichbar (11). Lakhnopal et al. (55) beschrieben erhöhte Serumwerte für alkalische Phosphatase bei lediglich einem von 56 Patienten mit idiopathischen Knochenmarködem.

In der Behandlung des schmerzhaften Knochenmarködems und Knochenmarködem-Syndroms werden verschiedene konservative und operative Therapieansätze eingesetzt. Die Behandlung mit Teilbelastung der betroffenen Extremität, NSARs und Physiotherapie reduziert den Schmerz, erhält die Mobilität und beugt Kontrakturen vor (77). Im Fall eines Knochenmarködem-Syndroms hat sich die Anbohrung bewährt, welche eine schnelle und komplette Reduktion der Symptome bewirkt sowie ein reguläres MRT-Bild zeigt (43). Die operative Therapie fundiert auf der Annahme, dass der Schmerz beim Knochenmarködem-Syndrom und bei der avaskulären Nekrose durch einen erhöhten intramedullären Druck verursacht wird. Obwohl die operative Therapie eine geringe Komplikationsrate hat, werden 6 Wochen postoperativ Teilbelastung oder sogar komplette Entlastung vorgeschlagen, gefolgt von Physiotherapie. Lakhnopal et al. (55) berichteten über keinen Vorteil durch Gabe von Calcitonin, Antituberkulosemedikamente, Prednisolon oder lumbale Sympathektomie. Boos et al. (14) berichteten über gute klinische Ergebnisse mit sympathischer Nervenblockade bei 3 Patienten. Die pathologischen MRT-Veränderungen blieben trotz Beschwerdefreiheit jedoch bestehen.

In den vergangenen Jahren hat auch der Gebrauch von Bisphosphonaten gute Ergebnisse in der Behandlung des Knochenmarködem-Syndroms gezeigt (65, 90, 8). Die Gabe von Bisphosphonaten basiert auf der These, dass eine Störung der knöchernen Struktur selbst bei der Entstehung des Knochenmarködems vorliegt und weniger ein vaskuläres Problem (76). Jedoch sollten Bisphosphonate vorsichtig eingesetzt werden (47). Bisphosphonate, wie z.B. Alendronat, haben eine sehr lange

Halbwertszeit (ungefähr 10 Jahre). Durch diese lange Beständigkeit im Knochen und Freisetzung von Alendronat aus dem Knochen ist es möglich, dass Alendronat noch lange Zeit nach Ende der Behandlung in den Blutkreislauf gelangen kann. Dies ist besonders für schwangere Frauen gefährlich, da Alendronat plazentagängig ist und so im Fötus akkumulieren und diesen schädigen kann. Ebenso sollte das Risiko des Auftretens einer Knochennekrose (v.a. im Kieferbereich) gegenüber des klinischen Nutzens zur Behandlung eines Knochenmarködems abgewogen werden (49).

Aigner et al. (5, 4, 3) führten als erste die intravenöse Gabe von Iloprost zur Behandlung des Knochenmarködem-Syndroms durch. Deren Erfahrungen mit Iloprost in großen Patientengruppen zeigten hervorragende Ergebnisse bei der Behandlung von Knochenmarködem-Syndromen der Hüfte, des Kniegelenks und des Talus (6). Die Patienten waren innerhalb der ersten Tage beschwerdefrei und die Veränderungen im MRT waren 6 bis 12 Wochen nach der Behandlung komplett verschwunden. Die Gabe von Iloprost beschleunigte deutlich den Heilungsprozess der pathologischen MRT-Veränderungen im Vergleich zur normalen Dauer der Spontanremission, welche 6 bis 12 Monate beträgt (6). Durch eine MRT-kontrollierte Studie zeigten sie, dass die parenterale Gabe von Iloprost gleiche oder sogar bessere Ergebnisse in der Behandlung des Knochenmarködemsyndroms erzielen kann wie die Anbohrung (4).

Ebenso berichteten Arazi et al. (7) über gute Ergebnisse in der Behandlung des Knochenmarködems nach Sprunggelenkarthroskopie mit Iloprostinfusionen. Tillman et al. (87) nutzten als erste die Iloprost-Therapie in der Behandlung des posttransplant distal limb syndrome (PTDLS) mit sehr guten Ergebnissen. Allgemein hängt der Erfolg der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten enorm vom Stadium der Erkrankung ab; die besten Ergebnisse werden beim isolierten Knochenmarködem alleine erzielt, schlechtere Erfolge sind beim Knochenmarködem mit fortgeschrittener Knochennekrose oder Osteoarthritis zu verzeichnen (70, 60, 16).

Unseres Wissens nach ist die vorliegende Studie die erste, welche zeigt, dass erhöhte Lp(a)-Werte ein Indikator für das reversible Stadium des Knochenmarködems sein können. Weiterhin zeigte sich, dass dieses Stadium des

Knochenmarködems mit der Gabe von intravenösem Iloprost in 86% der Fälle erfolgreich behandelt wurde. Bei den Patienten mit persistierenden Beschwerden blieb der Lp(a)-Spiegel gleich oder stieg sogar an. Im MRT zeigte sich jedoch kein entsprechender Befund mehr. Dies könnte auf ein diagnostisches Fenster des MRT hinweisen, welches die Umbauprozesse im Knochen und der Mikrozirkulationsstörung trotz vorhandener Beschwerden nicht anzeigt. Genau diese Umbauvorgänge begünstigen jedoch das Auftreten eines Knochenmarködems. Solch ein diagnostisches Fenster ist bislang nur im Zusammenhang mit der Osteonekrose beschrieben. Hier kann der Zeitraum vom Auftreten der Beschwerden bis zum radiologischen MRT-Nachweis bis zu 6 Wochen betragen (67).

Der signifikante Abfall des Plasmaspiegels von Lp(a), Apo(A1) und Apo(B) unterstützt die Hypothese, dass der Hypofibrinolyse oder einer Störung des Fettstoffwechsels eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Knochenmarködems zukommt. Die Serumwerte von Apo(A1) und Apo(B) lagen vor der Iloprostgabe im Normbereich. Nach der intravenösen Gabe von Iloprost sind diese jedoch ebenso wie der Lp(a)-Wert deutlich gefallen. All das spricht ebenfalls für die Beteiligung des Fettstoffwechsels und der Gerinnung beim Knochenmarködem.

In der aktuellen Studie wurde ein erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen am ersten Tag der Iloprostgabe beobachtet, wobei entsprechende Daten auch der Literatur zu entnehmen sind. Dies hängt möglicherweise mit der hohen Initialdosis des Medikaments und seinen vasodilatativen Eigenschaften zusammen. Hierbei traten Hypotension, Kopfschmerzen, Übelkeit und Hitzewallungen auf. Jedoch ist eine hohe Initialdosis eine unerlässliche Voraussetzung für die Vasodilatation im Knochen. Daher wurde die Initialdosis nicht reduziert. Die Patienten müssen allerdings über die möglichen Nebenwirkungen vor Beginn der Behandlung aufgeklärt werden. Nach der Dosisreduktion ab dem zweiten Tag sind keine weiteren Nebenwirkungen mehr aufgetreten.

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass durch die Bestimmung von Lp(a) im Serum der Erfolg der Therapie mit Iloprost indirekt bestimmt werden kann. Auch beim Vergleich zur direkten Kontrolle der Rückbildung des Knochenmarködems mittels MRT lassen sich die Laborwerte als zumindest

gleichwertig betrachten, obwohl ein exakter Vergleich anhand des vorliegenden Studiendesigns nicht möglich ist.

5.1. Limitierung der Studie

Eine Kontrollgruppe mit normalen Lp(a)-Serumwerten bei MRT-nachgewiesenem Knochenmarködem, die ebenfalls mittels Iloprost behandelt wurde, wurde in diesem Studiendesign nicht erstellt. Dies limitiert die Studie. Basierend auf den bisherigen Ergebnissen kann eine entsprechende Vergleichsstudie geplant und durchgeführt werden. Sollten sich in weiteren Studien die hier gefundenen Ergebnissen bestätigen, unterstützt dies umso mehr die These, dass der Hypofibrinolyse oder einer Lipidstoffwechselstörung eine tragende Rolle bei der Entstehung des Knochenmarködems zukommt.

Außerdem wurden alle Serumwerte nur einmalig, nämlich 6 Wochen nach Iloprostgabe erhoben, was den Nachweis von Konzentrationsänderungen nach Remission des Knochenmarködems unmöglich macht. Die Patienten waren jedoch nach diesem Zeitraum weitgehend beschwerdefrei. Ebenfalls war der MRT-Befund nach 6 Wochen weitgehend unauffällig. Daher wurde das Studiendesign mit dieser einmaligen Laborkontrolle belassen.

Bei den eingeschlossenen Patienten wurde die thrombophile und atherogene Vorgeschichte lediglich über die Anamnese eruiert. Daher lässt sich nicht sicher sagen, ob eine Erhöhung des Apo(A1)- bzw. Apo(B)-Wertes eine prognostische Aussage über die Entstehung eines Knochenmarködems hat. Beide Werte sind durch exogene Faktoren wie Geschlecht, Alter und Lebensstil beeinflussbar und somit für eine prognostische Aussage nur sehr eingeschränkt nutzbar.

Die exakte Dauer des Knochenmarködems bei jedem einzelnen Patienten war unbekannt, was ebenfalls einen Einfluss auf die Serumwerte von Apo(A1), Apo(B) und Lp(a) haben könnte. Strenge Ausschlusskriterien wurden aufgestellt, um systemische oder lokale Faktoren auszuschließen, welche die Ergebnisse beeinträchtigt hätten. Die hohe statistische Signifikanz der Ergebnisse unterstützt allerdings unsere Hypothese bezüglich des Einflusses der Hypofibrinolyse oder eine Störung des Fettstoffwechsels auf die Entstehung des Knochenmarködems. Aufgrund der Vielzahl der verschiedenen Ursachen und Lokalisationen des Knochenmarködems konnten keine statistischen Auswertungen hinsichtlich dieser Parameter stattfinden. Ob sich die in der vorliegenden Arbeit untersuchten

Laborparameter bei einer unterschiedlichen Anzahl von Knochenmarködemen an verschiedenen Lokalisationen und/ oder Ursachen anders verhalten sollten, bleibt daher unklar.

5.2. Schlussfolgerung

Störungen im Fettstoffwechsel und die Hypofibrinolyse haben beide eine bedeutende Rolle bei der Entstehung des Knochenmarködems. Wahrscheinlich sind beide Faktoren in der Kombination ursächlich für die Genese des Knochenmarködems.

Erhöhte Lp(a)-Werte bei Patienten mit Knochenmarködem weisen auf den gestörten Fettstoffwechsel sowie eine Gerinnungsstörung hin. Die Lp(a)-Werte können mittels einer einfachen Blutentnahme gewonnen und im Labor mit der Nephelometrie bestimmt werden.

Iloprost ist eine vasoaktive Substanz, welche auf die Arteriolen und Venolen wirkt. Es reduziert die Permeabilität der Kapillaren und inhibiert die Thrombozytenaggregation. Dadurch können die angesammelten Fettstoffwechselmetaboliten aus dem Knochenmark wieder abtransportiert werden. Dies zeigt die Reversibilität des Knochenmarködems an.

Nach der Therapie mit Iloprost berichtete die Mehrheit der Patienten über eine Beschwerdefreiheit. Die Verbesserung der lokalen Gegebenheiten ließ sich im MRT nachweisen. Parallel dazu zeigte der Lp(a)-Spiegel im Serum einen signifikanten Rückgang.

Das Knochenmarködem lässt sich bei fehlenden Kontraindikationen mittels intravenöser Iloprostgabe bei den meisten Patienten therapieren. Der Therapieerfolg könnte durch die Bestimmung des Lp(a)-Spiegels im Serum einfach und kostengünstig durchgeführt werden. Ob ein zeit- und kostenintensives MRT weiterhin künftig zur Verlaufskontrolle indiziert ist und doch nicht durch eine einfache Blutuntersuchung ersetzt werden kann, sollte im Rahmen von Folgestudien untersucht werden.

Eine Entlastung, Gabe von NSAR oder sogar eine operative Therapie mit allen Vor- und Nachteilen sind lediglich noch bei den Therapieversagern notwendig.

6. Literaturverzeichnis

1. **Aigner N, Meizer R, Meraner D, Becker S, Radda C, Landsiedl F.** Tapping test in patients with painful bone marrow edema of the knee. Clin J Pain. 2008; 24(2):131-134
2. **Aigner N, Meizer R, Petje G, Meizer E, Abdelkafy A, Landsiedl F.** Natural course of intra-articular shifting bone marrow edema syndrome of the knee. BMC Musculoskelet Disord. 2008; 9:45
3. **Aigner N, Meizer R, Stolz G, Petje G, Krasny C, Landsiedl F, Steinboeck G.** Iloprost for the treatment of bone marrow edema in the hindfoot. Foot Ankle Clin N Am. 2003; 8(4):683-693
4. **Aigner N, Petje G, Schneider W, Meizer R, Wilk M, Kotsaris S, Knahr K, Landsiedl L.** Bone marrow edema syndrome of the femoral head: treatment with the prostacyclin analogue iloprost vs. core decompression: an MRI-controlled study. Wien Klein Wochenschr. 2005; 117(4):130-135
5. **Aigner N, Petje G, Steinboeck G, Schneider W, Krasny C, Landsiedl F.** Bone marrow edema of the forefoot after chevron osteotomy – a rare cause of metatarsalgia: a case report. Foot Ankle Int. 2002; 23(5):447-451
6. **Aigner N, Petje G, Steinboeck G, Schneider W, Krasny C, Landsiedl F.** Treatment of bone-marrow edema of the talus with the prostacyclin analogue iloprost. An MRI-controlled investigation of a new method. J Bone Joint Surg Br. 2001; 83(6):855-858
7. **Arazi M, Yel M, Uguz B, Emlik D.** Be aware of bone marrow edema syndrome in ankle arthroscopy: a case successfully treated with iloprost. Arthroscopy. 2006; 22(8):909.e1-3
8. **Bartl C, Imhoff A, Bartl R.** Treatment of bone marrow edema syndrome with intravenous ibandronate. Arch Orthop Trauma Surg. 2012; 132:1781-1788
9. **Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, Herz J, Stanley KK.** The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. Nature. 1989; 341:162-164
10. **Berg, K.** A new serum type system in man: the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand. 1963; 59:369-82

11. **Berger CE, Kroner A, Stiegler H, Erdel M, Haas OA, Engel A.** Hypofibrinolysis, lipoprotein(a), and plasminogen activator inhibitor. Clin Orthop Relat Res. 2002; (397):342-349
12. **Berger CE, Kluger R, Urban M, Kowalski J, Haas OA, Engel A.** Elevated levels of lipoprotein (a) in familial bone marrow edema syndrome of the hip. Clin Orthop Relat Res. 2000; (377):126-131
13. **Bjorkman A, Brutscher IM, Svensson PJ, Hillarp A, Besjakov J, Benoni G.** Factor V Leiden and the prothrombin 20210A gene mutation and osteonecrosis of the knee. Arch Orthop Trauma Surg. 2005; 125(1):51-55
14. **Boos S, Sigmund G, Huhle P, Nurbakhsch I.** Magnetic resonance tomography of so-called transient osteoporosis. Primary diagnosis and follow-up after treatment. Rofo. 1993; 158(3):201-206
15. **Chotanaphuti T, Heebthamai D, Chuwong M, Kanchanaroek K.** The prevalence of thrombophilia in idiopathic osteonecrosis of the hip. J Med Assoc Thai. 2009; 92(suppl6):S141-S146
16. **Claßen T, Becker A, Landgraeber S, Haversath M, Li X, Zilkens C, Krauspe R, Jäger M.** Long-term clinical results after iloprost treatment for bone marrow edema and avascular necrosis. Orthop Rev. 2016; 8(1):6150
17. **Crutchley DJ, Hirsh MJ.** The stable prostacyclin analog, iloprost, and prostaglandin E1, inhibit monocyte procoagulant activity in vitro. Blood. 1991; 78:382-386
18. **Curtiss PH Jr, Kincaid WE.** Transitory demineralization of the hip in pregnancy. A report of three cases. J Bone Joint Surg Am. 1959; 41:1327-1333
19. **Dai XL, Hong JM, Oh B, Cho YS, Lee JY, Park EK, Kim CY, Kim SY, Kim TH.** Association analysis of tissue factor pathway inhibitor polymorphism and haplotypes with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. Mol Cells. 2008; 26(5):490-495
20. **Darius H, Hossmann V, Schrör K.** Antiplatelet effects of intravenous iloprost in patients with peripheral arterial obliterative disease. Klein Wochenschr. 1986; 64:545-551
21. **Davidson MH.** Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? Clin Cardiol. 2009; 32(9):482-486

22. **de Larranga G, Bottaro E, Martinuzzo M, Figueroa R, Iglesias Varela ML, Peres Wingeyer S, Forastiero R, Adamczuk Y, Corti M, Benetucci LP, Benetucci J.** Thrombophilia in human immunodeficiency virus-infected patients with osteonecrosis: is there a real connection? The first case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15(3):340-347
23. **Deaton CD, Maxwell KW, Smith RS, Creveling RL.** Use of laser nephelometry in the measurement of serum proteins. *Clin Chem.* 1976; 22/9:1465-1471
24. **Della Bella S, Molteni M, Mocellin C, Fumagalli S, Bonara P, Scorza R.** Novel mode of action of iloprost: in vitro down-regulation of endothelial cell adhesion molecules. *Prostaglandins and other Lipid Mediators.* 2001; 65:73-83
25. **Du X, Stoops D, Mertz JR, Stanley CM, Dixon JL.** Identification of two regions in apolipoprotein B100 that are exposed on the cytosolic side of the endoplasmic reticulum membrane. *JCB,* 1998; 141(3):585-599
26. **Ekmekci Y, Keven K, Akar N, Egin Y, Sengul S, Kutlay S, Erturk S, Erbay B.** Thrombophilia and avascular necrosis of femoral head in kidney allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(12):3555-3558
27. **Elishkewich K, Kaspi D, Shapira I, Meiles D, Berliner S.** Idiopathic osteonecrosis in an adult with familial protein S deficiency and hyperhomocysteinemia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001; 12(7):547-550
28. **Esmon CT.** The protein C pathway. *Chest.* 2003; 124(suppl3):26S-32S
29. **Garcia de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala N.** Molecular basis of protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 2007; 98(3):543-556
30. **Gavish D, Zrolan N, Breslow JL.** Plasma Lp(a) concentration is inversely correlated with ratio of Kringle IV/V encoding domains in the Apo(a) gene. *J Clin Invest.* 1989; 84(6):2021-2027
31. **Glueck CJ, Fontane RN, Gruppo R, Stroop D, Sieve-Smith L, Tracy T, Wang P.** The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1999; (366):133-146
32. **Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HI, Henderson C, Welch M, Tracy T, Stroop D, Hamer T, Sosa F, Levy M.** Hypofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis. *Am J Hematol.* 1994; 45(2):156-166

- 33. Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HI, Tracy T, Stroop D, Wang Y.** Idiopathic osteonecrosis, hypofibrinolysis, high plasminogen activator inhibitor, high lipoprotein(a) and therapy with Stanazol. *Am J Hematol.* 1995; 48(4):213-220
- 34. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P.** Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997; (334):43-56
- 35. Glueck CJ, Freiberg RA, Boppana S, Wang P.** Thrombophilia, hypofibrinolysis, the eNOS T-786C polymorphism, and multifocal osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90(10):2220-2229
- 36. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P.** Heritable thrombophilia-hypofibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466(5):1034-1040
- 37. Glueck CJ, Glueck HI, Welch M, Freiberg R, Tracy T, Hamer T, Stroop D.** Familial idiopathic osteonecrosis mediated by familial hypofibrinolysis with high levels of plasminogen activator inhibitor. *Thromb Hemost.* 1994; 71(2):195-198
- 38. Glueck CJ, Goldenberg N, Budhani S, Lotner D, Abuchaibe C, Gowda M, Nayar T, Khan N, Wang P.** Thrombotic events after starting exogenous testosterone in men with previously undiagnosed familial thrombophilia. *Transl Res.* 2011; 158(4):225-234
- 39. Granger DN, Kubes P.** The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *Journal of Leukocyte Biology.* 1994; 55(5):662-675
- 40. Hayes CW, Conway WF, Daniel WW.** MR Imaging of bone marrow edema pattern: transient osteoporosis, transient bone marrow edema syndrome or osteonecrosis. *RadioGraphic.* 1993; 13:1001-1011
- 41. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Asano T, Ishida M, Kuribayashi M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satoni Y, Nishino H, Fukushima W, Hirota Y, Nakajuma S, Kato S.** ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci.* 2007; 12(3):199-206
- 42. Hoepner MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H.** Long-term treatment

of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med.* 2000; 342:1866-1870

- 43. Hofmann S, Engel A, Neuhold A, Leder K, Kramer J, Plenck H.** Bone marrow edema syndrome and transient osteoporosis of the hip. An MRI-controlled study of treatment by core decompression. *J Bone Joint Surg Br.* 1993; 75(2):210-216
- 44. Hofmann S, Kramer J, Breitsenseher M, Pietsch M, Aigner N.** Knochenmarködem im Kniegelenk, Differenzialdiagnostik und therapeutische Möglichkeiten, *Orthopäde* 2006; 35:463-77
- 45. Hofmann S, Kramer J, Vakil-Adli A, Aigner N, Breitsenseher M.** Painful bone marrow edema of the knee: differential diagnosis and therapeutic concepts. *Orthop Clin North Am.* 2004; 35:321-333, ix
- 46. Hofmann S, Schneider W, Breitsenseher M, Urban M, Plenck HJ.** „Transient osteoporosis“ as a special reversible form of femur head necrosis (in german). *Orthopäde.* 2000; 29(5):411-419
- 47. Iwamoto J.** Transient osteoporosis of the navicular bone in a runner. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004; 124(9):646
- 48. Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, Glueck CJ.** Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol.* 2003; 30(4):783-791
- 49. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Mineral Res.* 2007; 22(10):1479-1491
- 50. Knott TJ, Pease RJ, Powell LM, Wallis SC, Rall SC, Innerarity TL, Blackhart B, Taylor WH, Marcel Y, Milna R, Johnson D, Fuller M, Lusic AJ, McCarthy BJ, Nahley RW, Levy-Wilson B, Scott J.** Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. *Nature.* 1986; 323:734-738
- 51. Kraemer EO, Dexter ST.** The light-scattering capacity (Tyndall effect) and colloidal behavior of gelatine sols and gels. *J Phys Chem.* 1927; 31(5),pp764-782

- 52. Krause W, Kraus Th.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of radio-labeled iloprost in elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987; 32:597-605
- 53. Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y.** Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2000; (378):306-311
- 54. Kutlar A, Kutlar F, Turker I, Tural C.** The methylene tetrahydrofolate reductase (C677T) mutation as a potential risk factor for avascular necrosis in sickle cell disease. *Hemoglobin.* 2001; 25(2):213-217
- 55. Lakshnapal S, Ginsburg WW, Luthra HS, Hunder GG.** Transient regional osteoporosis. *Ann Intern Med.* 1987; 106(3):444-450
- 56. Lankes M, Petersen W, Hassenpflug J.** Arterial supply of the femoral condyles (in german). *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2000; 138(2):174-180
- 57. Lecouvet FE, van de Berg BC, Maldague BE, Lebon CJ, Jamart J, Saleh M, Noel H, Malgha J.** Early reversible osteonecrosis versus transient lesions of the femoral condyles: prognostic value of subchondrial bone and marrow changes in MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170(1):71-77
- 58. Liao DF, Chen X.** Prostacyclin-mediated protection by angiotensin-converting enzyme inhibitors against injury of aortic endothelium by free radicals. *Cardioscience.* 1992; 3(2):79-84
- 59. Lidbury PS, Antunes E, de Nucci G, Vane JR.** Interactions of iloprost and sodium nitroprusside on vascular smooth muscle and platelet aggregation. *Br J Pharmacol.* 1989; 98:1275-1280
- 60. Lotke PA, Abend JA, Ecker ML.** The treatment of osteonecrosis of the medial femoral condyle. *Clin Orthop Relat Res.* 1982; (171):109-116
- 61. Mehse N, Barnette T, Redonnet-Vernhet I, Guerin V, Bentaberry F, Gonnet Gracia C, Schaefferbeke T.** Coagulopathies frequency in aseptic osteonecrosis patients. *Joint Bone Spine.* 2009; 76(2):166-169
- 62. Meizer R, Radda C, Stolz G, Kotsaris S, Petje G, Krasny C, Wilk M, Mayerhoefer M, Landsiedl F, Aigner N.** MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wien Klein Wochenschr.* 2005; 117(7-8):278-286

- 63. Millar JS, Lichtenstein AH, Cruchel M, Dolnikowski GG, Hachey DL, Cohn JS, Schaefer EJ.** Impact of age on the metabolism of VLDL, IDL and LDL apolipoprotein B100 in men. *J Lipid Res.* 1995; 36(6):115-1167)
- 64. Miltner O, Niedhardt C, Piroth W, Weber M, Siebert CH.** Transient osteoporosis of the navicular bone in a runner. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003; 123(9):505-508
- 65. Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Noguchi Y, Sugioka Y, Iwamoto Y.** Increased level of apolipoprotein B/ apolipoprotein A1 ratio as a potential risk for osteonecrosis. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58(8):514-516
- 66. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, Moriya H.** Sustained hemostatic abnormality in patients with steroid-induced osteonecrosis in the early period after high-dose corticosteroid therapy. *J Orthop Sci.* 2000; 5(4):374-379
- 67. Oliva DW, Maderna P, Accomazzo MR, Nicosia S, Tremoli E.** Iloprost binding and inhibition of aggregation in platelet rich plasma: differences between normal and type IIa hypercholesterolemic subjects. *Biochemical Pharmacology.* 1989; 38(1):39-45
- 68. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M.** Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347:322-329
- 69. Orth P, Anagnostakos K.** Coagulation abnormalities in osteonecrosis and bone marrow edema syndrome. *Orthopedics,* 2013; 4(36):290-300
- 70. Petje G, Radler C, Aigner N, Kriegs-Au G, Ganger R, Grill F.** Aseptic bone necrosis in childhood: diagnosis and treatment. *Orthopäde* 2002; 31(10):1027-1038
- 71. Pilge H, Bittersohl B, Schneppendahl J, Hesper T, Zilkens C, Ruppert M, Krauspe R, Jäger M.** Bone marrow aspirate concentrate in combination with intravenous iloprost increases bone healing in patients with avascular necrosis of the femoral head: a matched pair analysis. *Orthop Rev.* 2016; 8(4):6902
- 72. Plenk HJ, 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 Relat Res.* 1997; (334):73-84

- 73. Posan E, Szepesi K, Gaspar L, Csernatony Z, Jarsfalvi J, Ajzner E, Toth A, Udvardy M.** Thrombotic and fibrinolytic alterations in the aseptic necrosis of femoral head. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003; 14(3):243-248
- 74. Qiu W, Qiaozhu S, Rutledge AC, Zhang J, Adeli K.** Glucosamine-induced endoplasmic reticulum stress attenuates apolipoprotein B100 synthesis via PERK signaling. *J Lip Res*. 2009; 50:1814-1823
- 75. Radke S, Kenn W, Eulert J.** Transient bone marrow edema syndrome progressing to avascular necrosis of the hip: a case report and review from the literature. *Clin Rheumatol*. 2004; 23(1):83-88
- 76. Ringe JD, Dorst A, Faber H.** Effective and rapid treatment of painful localized transient osteoporosis (bone marrow edema) with intravenous ibandronate. *Osteoporos Int*. 2005; 16(12):2063-2068
- 77. Rodriguez S, Panagiua O, Nugent KM, Phy MP.** Regional transient osteoporosis of the foot and vitamin C deficiency. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(6):976-978
- 78. Roth A, Beckmann J, Smolenski U, Fischer A, Jäger M, Tingart M, Rader C, Peters KM, Reppenhagen S, Nöth U, Heiss C, Maus U.** S3-Leitlinie, Teil 2: Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen – unbehandelter Verlauf und konservative Behandlung. *Z Orthop Unfall*. 2015; 153:488-497
- 79. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Cohn SD, Schaefer MM, Castelli WP, Wilson WF.** Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1 levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res*. 1994; 35(5):871-882
- 80. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, Schaefer MM, Ordovas JM, Castelli WP, Wilson WF.** Effects of age, gender and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res*. 1994; 35(5):779-792
- 81. Schillinger E, Krais T, Lehmann M, Stock G.** Iloprost. *New Cardiovascular Drugs*. 1986; 4(1):209-231
- 82. Seguin C, Kassis J, Busque L, Bestawros A, Theodoropoulos J, Alonso ML, Harvey EJ.** Non-traumatic necrosis of bone (osteonecrosis) is associated with endothelial cell activation but not thrombophilia. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(8):1151-1155

83. **Shelness GS, Ingram MF, Xue F, De Lozier H and JA.** Apolipoprotein B in the rough endoplasmic reticulum: translation, translocation and the initiation of lipoprotein assembly. *Am Soc Nutr Sciences*. 1999; 129(2):456S-462S
84. **Sowers MF, Hayes C, Jamadar D, Capul D, Lachance L, Jannausch M, Welch G.** Magnetic resonance-detected subchondrial bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and x-ray-defined knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003; 11(6):387-393
85. **Stubbs P, Seed M, Moseley D, O'Connor B, Collinson P, Noble M.** A prospective study of the role of lipoprotein (a) in the pathogenesis of unstable angina. *Eur Heart J*. 1997; 18(4):603-607
86. **Tektonidou MG, Moutsopoulos HM.** Immunologic factors in the pathogenesis of osteonecrosis. *Orthop Clin North Am*. 2004; 35(3):259-263
87. **Tillmann FP, Jäger M, Blondin D, Schooldermann D, Voiculescu A, Sucker C, Grabensee B, Krauspe R, Hetzel GR.** Intravenous iloprost: a new therapeutic option for patients with post-transplant distal limb syndrome (PTDLS). *Am J Transplant*. 2007; 7(3):667-671
88. **Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP.** Lipoprotein a: where are we now? *Curr Opin Cardiol*. 2009; 24(4):351-357
89. **Van Veldhuizen PJ, Neff J, Murphey MD, Bodensteiner D, Skikne BS.** Decreased fibrinolytic potential in patients with idiopathic avascular necrosis and transient osteoporosis of the hip. *Am J Hematol*. 1993; 44(4):243-248
90. **Varena M, Zucchi F, Binelli L, Failoni S, Gallazzi M, Sinigaglia L.** Intravenous pamidronate in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Bone*. 2002; 31(1):96-101
91. **Wermes C, Bergmann F, Reller B, Sykora KW.** Severe protein C deficiency and aseptic osteonecrosis of the hip joint: a case report. *Eur J Pediatr*. 1999; 158(suppl 3): S159-S161
92. **Zalavras C, Dailiana Z, Elisaf M, Bairaktari E, Vlachogiannopoulos P, Katsaraki A, Malizos KN.** Potential aetiological factors concerning the development of osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Clin Invest*. 2000; 30(3):215-221

7. Publikationen

keine

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben, bedanken:

1. Meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Konstantinos Anagnostakos, danke ich ganz besonders für das Überlassen des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und seine Freundschaft. Ohne seine Hilfe und Unterstützung wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.
2. Frau Ong, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikum des Saarlandes, danke ich für ihre wertvolle Unterstützung bei der statistischen Erhebung der Ergebnisse.
3. Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der orthopädischen Klinik der Universitätsklinik des Saarlandes für ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft.
4. Meiner Familie danke ich für ihre Liebe und Unterstützung.