

Epidemiologische Risikofaktoren für die nichttraumatische Osteonekrose

Zusammenfassung

Bestimmte Knochenbrüche und/oder Dislokationen des Femurkopfes können bekanntlich Unterbrechungen der arteriellen Blutversorgung bewirken und damit zur posttraumatischen Osteonekrose (ON) führen. Dagegen ist die Entstehung der nichttraumatischen Osteonekrose sehr komplex und beinhaltet multifaktorielle Ursachen. Dabei spielen so verschiedene Faktoren wie Chemotherapie, Radiotherapie, Hitzeschädigung sowie besonders die Hyperkoagulopathien eine wichtige Rolle.

Die verschiedensten Formen der Hyperkoagulopathien kann man heute häufig bei ON-Patienten nachweisen. Die intravaskuläre Blutgerinnung mit Fibrinthromben beginnt durch eine Hyperkoagulabilität in den Kapillaren und Sinusoiden der intraossären Mikrozirkulation, während venöse Restthromben in den abführenden Gefäßen des Markraums eher bei einer zusätzlich bestehenden Hypofibrinolyse gefunden werden können. Solche intravaskulären Koagulopathien werden immer durch einen oder mehrere zugrundeliegende Risikofaktoren ausgelöst oder aktiviert. Zu diesen gehören die familiäre Thrombophilie (Unwirksamkeit des aktivierten Protein C, Verminderung von Protein C, Protein S oder Antithrombin III, und die Hyperhomozysteinämie), die Hyperlipidämie und Fettembolie (Alkoholismus und Hyperkortisonismus), die Hypersensibilitätsreaktionen (Organtransplantatabstoßung, Immunkomplexe, Antiphospholipidantikörper), die Schwartzman-Reaktionen gegen bakterielle Endotoxine, verschiedene Virusinfektionen, proteolytische Enzyme (Pankreatitis), Freisetzung von Gewebefaktoren (Darmentzündungen, maligne Tumoren, Neurotraumen, Schwangerschaft), sowie andere thrombophile und hypofibrinolytische Erkrankungen. In diesem Übersichtsartikel werden die heute bekannten Risikofaktoren der nichttraumatischen Osteonekrose des Hüftgelenks in kurzer Form dargestellt.

lytische Erkrankungen. In diesem Übersichtsartikel werden die heute bekannten Risikofaktoren der nichttraumatischen Osteonekrose des Hüftgelenks in kurzer Form dargestellt.

Schlüsselwörter

Ätiologie • Koagulopathie • Thrombose • Blutung • Risikofaktoren • Osteonekrose

Osteonekrose (ON) bedeutet den Tod der Zellen des Knochens und Knochenmarkes. Die tatsächliche Häufigkeit der nichttraumatischen ON ist nicht bekannt. Aber mehr als 50 % aller gewerbemäßigen Fischtaucher entwickeln osteonekrotische Läsionen als Folge einer mangelhaften Dekompression. Bis zu 30 % aller Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE), und 29 % der Patienten mit Typ 1-Gaucher-Krankheit bekommen eine ON [97].

Organtransplantatempfänger zeigen auch eine hohe Inzidenz für ON (Herz 3 %, Knochenmark 10 %, und Niere 5–25 %) [9, 11, 110]. In MRT-Verlaufsstudien bei asymptomatischen Nierentransplantatempfängern lag das Risiko für eine ON bei 6–8 % [81, 114]. ON-Läsionen wurden auch bei 4 % der Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen gefunden [117].

Osteonekrotische Läsionen bleiben entweder gleich groß oder werden etwas kleiner, jedoch nie größer [109, 127]. Eine ON wird offensichtlich nur durch ein einziges ischämisches Ereignis ausgelöst, nicht aber durch wiederholte

ischämische Attacken (Reinfarkte), da histopathologisch in 604 von 606 betroffenen Femurköpfen (99,7 %) keine Ausweitung der nekrotischen Läsionen gefunden werden konnte [127]. Obwohl die Ätiologie der nichttraumatischen ON multifaktoriell ist [48], und Hitzeschädigungen, Chemotherapien und Strahlenschäden mit einschließt, scheint eine Koagulopathie (Thrombosen und Blutungen) schlussendlich der gemeinsame Pathomechanismus für die meisten Läsionen darzustellen [46].

Thrombosen

Eine intravaskuläre Koagulation (IK) mit Ausbreitung eines Fibrinthrombus ist der wahrscheinlichste pathophysiologische Mechanismus, der bei den unterschiedlichsten Zuständen eine ON auslösen kann (Abb. 1) [4, 36, 46]. Eine Kombination von Stase, Hyperkoagulabilität und Endothelschäden bilden die 3 klassischen Faktoren der Virchow-Trias die für eine Thrombose der intraossären Mikrozirkulation verantwortlich sind.

Die initiale Läsion liegt im subchondralen Knochen, der durch seine verletzte Mikroanatomie eine Stase begünstigt. Sowohl der intramedulläre Druck und der Blutfluss sind im Fettmark des subchondralen Epiphysenknochens mit seinen langen und engen Endkapillarschlingen reduziert [45].

Übersetzung von S. Hofmann und H. Plenck Jr.

J. P. Jones

Diagnostic Osteonecrosis Center and Research Foundation, Post Office Box 735, Kelseyville, CA 95451, USA

J. P. Jones

Epidemiological risk factors for non-traumatic osteonecrosis

Summary

Certain fractures and/or dislocations of the femoral head are known to cause arterial injury and result in post-traumatic osteonecrosis. However, the more complex etiology of non-traumatic osteonecrosis is multifactorial and includes chemotherapy, radiotherapy, thermal injuries, and especially coagulopathies, which are now commonly observed in these patients. Intravascular coagulation with fibrin thrombosis begins in the capillaries and sinusoids of the intraosseous microcirculation, and residual venous thrombosis is more likely to occur if there is coexistent hypofibrinolysis.

Coagulopathies are intermediary events, which are always activated by some underlying etiologic risk factor(s). Conditions capable of triggering intravascular coagulation include familial thrombophilia (resistance to activated protein C, decreased protein C, protein S, or antithrombin III, and hyperhomocystinemia), hyperlipemia and embolic lipid (alcoholism and hypercorticism), hypersensitivity reactions (allograft organ rejection, immune complexes, and antiphospholipid antibodies), bacterial endotoxins (Shwartzman) reactions and various viral infections, proteolytic enzymes (pancreatitis), tissue factor release (inflammatory bowel disease, malignancies, neurotrauma, and pregnancy), and other thrombophilic and hypofibrinolytic disorders. Currently known risk factors for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head are described briefly in this review article.

Key words

Etiology • Coagulation • Thrombosis • Hemorrhage • Risk factors • Osteonecrosis

Pathophysiologisches Modell der nicht-traumatischen ON

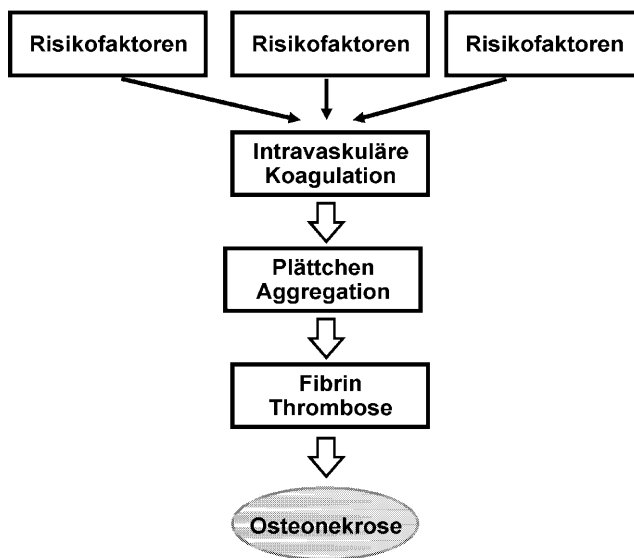


Abb. 1 ▲ Pathophysiologisches Modell für die nichttraumatische ON

Eine relative Stase tritt v. a. in den Sinusoiden und Markvenen auf. Endarterien mit wenigen Kollateralen versorgen diese subchondralen Regionen und erleichtern die Thrombosebildung. Lokale Vasokonstriktionen begünstigen ebenfalls die IK. Die durch Hypoxie, Thrombin oder Endotoxine freigesetzten Endotheline sind potente vasokonstriktorische Peptide und sind auch an dem „No-reflow-Phänomen“ nach der Reperfusion beteiligt [12].

Wegen der Oberflächen-Volumen-Verhältnisse dieses subchondralen Kapillargebiets sind die Endothelzellen vermehrt in direktem Blutkontakt. Durch Synthese des von-Willebrand-Faktor-Antigens (vWF-Ag, Faktor VI-IIa), des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors Typ 1 (PAI-1) und besonders durch den Gewebefaktor Thromboplastin (TF), einem hochaffinen Zelloberflächenrezeptors für Faktor VII, können diese subchondralen Endothelzellen zum Ausgangspunkt einer Thrombose werden.

Dieser funktionelle biomolekulare Komplex vermittelt die initiale proteolytische Aktivierung der extrinsischen Gerinnungskaskade. Endothelschäden der subchondralen Kapillaren und Sinusoide mit Freisetzung von Gewebefaktoren sind höchstwahrscheinlich die Auslöser für Thrombozytenaggregation

und Fibringerinnung, die sich dann in die intraossären Kapillaren, Sinusoide, Arteriolen, Venolen, und Venen ausbreiten und gelegentlich sogar in bis in die extraossären Arterien reichen können [46].

Histologisch konnte die IK bei Patienten mit intraossären Fibrin-Thrombozyten-Thromben sowohl 70 min [52], als auch 18 h [47] nach einem bekannten ischämischen Ereignis in pränekrotischen Segmenten von Femur- und Humerusköpfen nachgewiesen werden. Diese Femurkopfläsionen gleichen auch dem sehr frühen Stadium einer ON die im Femurkopf eines Pferdes gefunden wurde [124]. Sowohl beim Pferd [79] als auch beim Menschen [46] kann eine aortoiliakale Thrombose durch eine disseminierte IK entstehen.

Ältere ON-Läsionen können auch Thrombosen der intraossären Arterien und Arteriolen zeigen [29, 46, 111]. Die IK könnte auch das gleichzeitige, multifokale Auftreten von Läsionen in zusätzlichen, oft angrenzenden Knochen erklären [20, 30, 95]. MRT-Untersuchungen konnten z. B. bei einem einzigen Patienten an 19 verschiedenen Stellen ON-Läsionen aufdecken [86]. Solche Patienten zeigen oft gleichzeitig bilaterale symmetrische Läsionen ihrer Femurköpfe, Femurkondylen, und Humerusköpfe [64].

Blutungen und Ödeme

Die Ausdehnung der Gewebeschädigung wird im wesentlichen durch die Dauer der Ischämie und durch den Reperfusionsschaden bestimmt. Auf die subchondrale Fibrinthrombose folgt normalerweise eine sekundäre endogene Fibrinolyse. Die Reperfusion der in zwischen nekrotisch gewordenen Gefäßwände führt dann zu einer peripheren Mikroblutung an den Grenzflächen zum anämischen Infarktareal [46].

Ischämie-Reperfusionsschäden [92] bewirken auch eine Lipidperoxidation der Endothelzellmembranen mit Erhöhung der Kapillarpermeabilität durch toxische freie Sauerstoffradikale, die wiederum zur Entstehung eines Gewebeödems beitragen, andererseits die mikrofokalen Blutungen ermöglichen. Solche Ischämie-Reperfusionsschäden wurden kürzlich durch Intravitalmikroskopie in einer optischen Knochenkammer nachgewiesen, die in die Tibia eines Hasen implantiert war [125].

Reperfusionsschäden wie Leukozytenadhärenz, abnormale Gefäßdurchlässigkeit (Ödem) und sekundäre Ischämie (No-reflow-Phänomen) traten schon nach 4 h Ischämie auf. Wahrscheinlich gibt es einen ischämischen Schwellenwert zwischen reversibler intraossärer Hypoxie (Knochenmarködemsyndrom) und irreversibler intraossärer Anoxie (Knocheninfarkt). Die sog. „Borderline-ON“ [60] tritt im Übergangsbereich dieses ischämischen Schwellenwertes auf.

Histologische Untersuchungen sehr früher ON-Läsionen haben Blutungen mit Erythrozytenextravasaten, Hämosiderinablagerungen, und eosinophile amorphe Einlagerungen und Fibrin zwischen den Fettmarkzellen gezeigt [29, 46, 52]. Biopsien aus Femurköpfen im Präkollapsstadium von steroidbehandelten Patienten zeigten ebenfalls multifokale Markblutungen mit geschädigten und rupturierten Gefäßen [101, 102]. Eine fokale oder disseminierte IK sind jedoch nicht die Ursache, sondern nur ein pathophysiologisches Zwischenstadium der ON, das durch unterschiedliche zugrundeliegende Risikofaktoren aktiviert wurde (Tabelle 1) [8, 48].

Tabelle 1

Ausgewählte potentielle Faktoren für die Aktivierung der intravaskulären Gerinnung und die Entstehung einer ON. (Mod. nach [45 a])

Familiäre Thrombophilie:	Infektionen:
APC-Resistenz	Endotoxische bakterielle Reaktionen
Protein-C-Defizit	Bakterielle Lipopolysaccharide
Protein-S-Defizit	Bakterielle Mukopolysaccharide
AT-III-Defizit	Shwartzman-Reaktion
Hyperhomözyteinämie	Toxischer Schock
	Virusinfektionen
Hyperlipoproteinämie und Fettembolie:	Proteolytische Enzyme:
Alkoholismus	Pankreatitis
Diabetes Mellitus	Schlangenbisse
Fettemulsionstherapie	
Hyperkortisonismus	Gewebefaktor Freisetzung:
Hyperlipidämie (Typ I und IV)	Entzündliche Darmerkrankungen
Erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)	Malignome
Übergewicht	Neurotraumen
Schwangerschaft	Schwangerschaft
Dekompressionskrankheit	
Hämoglobinopathien	Andere präthrombotische Konditionen:
Verbrennungen	Azidose
Frakturen	Anorexia nervosa
Überempfindlichkeitsreaktionen:	Östrogene
Transplantatabstoßungsreaktionen	Rauchen
Anaphylaktischer Schock	Morbus Gaucher
Antiphospholipid Antikörper	Hämolytisch-urämisches Syndrom
Immunkomplexe	Hämolyse
Serumkrankheit	Hyperfibrinogenämie
SLE	Hyperviskosität
Transfusionszwischenfälle	Schock
Hypofibrinolyse:	Lipoprotein
Dysfibrinogenämien	Nephrotisches Syndrom
Plasminogendefizit	Polyzythämie
Erniedrigter TPA	Sichelzellenkrise
Erhöhter PAI-1	Thrombozytose
	Thrombozytopenia purpura
	Gefäßveränderungen

Risikofaktoren

Thrombophilie und Hypofibrinolyse

Verschiedene Faktoren, die die Thrombogenese fördern, sind mit der Entstehung einer ON assoziiert; z. B. führen lokale Veränderungen mit vermehrter prokoagulativer Aktivität [80, 98], verminderter antikoagulativer Aktivität und verminderter Fibrinolyse [34, 46] zu einer Hyperkoagulabilität [36, 61]. Zu diesen Faktoren gehören verminderte endogene Antikoagulanzen [Antithrombin III (AT III), Protein C, Protein S] und ganz besonders die Faktor-V-Leiden-Mutation [37] mit Resistenz für das aktivierte Protein C [36, 46].

Kürzlich wurde eine Legg-Calve-Perthes-Erkrankung bei 3 Geschwistern

gefunden, wobei bei 2 eine heterozygote und bei einem eine homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation nachgewiesen werden konnte [39]. Des Weiteren wurde über 19 Patienten mit einem Protein-C-Defizit und 4 Patienten mit einem Protein-S-Defizit in Kombination mit einer Legg-Calve-Perthes-Erkrankung berichtet; 7 weitere Kinder mit dieser Erkrankung zeigten hohe Lipoprotein-a-Spiegel, ein thrombogenetisches Lipoprotein, das bei Erwachsenen mit einer ON assoziiert ist.

Darüber hinaus führen Hyperviskosität, Hyperfibrinogenämie, Polyzythämie, Thrombozytose, Prothrombungenmutationen, Hyperhomözyteinämie [21] und andere noch unbekannte Faktoren zu einer Thrombogenese; z. B. führt ein nephrotisches Syn-

drom zu verschiedenen Koagulationsabnormalitäten [55] mit Thrombozytose und erhöhter Plättchenaktivität, erhöhtem Faktor V und VIII, erhöhtem Fibrinogen mit Hyperviskosität und vermindertem Protein S und AT-III.

Um eine ON entstehen zu lassen, müssen Fibrinmikrothromben wahrscheinlich für mindestens 2–6 h in den intraossären Gefäßen verbleiben und dürfen nicht durch die im Normalfall unmittelbar aktivierte Fibrinolyse aufgelöst werden [49]. Daher werden die Folgen einer thrombotischen Ischämie durch die Hemmung oder Störung der sekundären endogenen Fibrinolyse noch verstärkt [46].

Eine Hypofibrinolyse entsteht als Folge eines vermehrten Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-1) oder einer verminderten Gewebe-PAI-1. Ein vermehrter PAI-1 wurde bei Patienten mit nicht traumatischer ON beobachtet [34, 118]. Der PAI-1 ist erhöht beim nephrotischen Syndrom, hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, Rauchen und Hypertriglyzeridämie vom Typ II und IV, die alle mit einer ON assoziiert sind.

Obwohl die höchsten Serumtriglyzeridwerte bei den Typen I und V gefunden werden, tritt eine ON hauptsächlich bei den Typen II und IV auf, bei denen zusätzlich auch erhöhte gelöste Fibrin-komplexe gefunden werden. In einer Familie trat bei 8 Mitgliedern mit einer Hyperlipidämie vom Typ IV eine ON des Femurkopfes auf [45]. Die Lipidämie hemmt die Fibrinolyse [113] und die niedrig molekularen Lipoproteine hemmen zusätzlich die Freisetzung von PAI-1 in Endothelzellkulturen.

Adipöse Patienten können zusätzlich zur Hyperlipidämie und einem Diabetes [119] auch einen erhöhten PAI-1, eine erhöhte Faktor-VII-Aktivität und vermehrtes Fibrinogen zeigen. Wenn der Schwellenwert für eine Thrombose durch die vielen vorgenannten Faktoren bereits gesenkt wurde, kann ein weiterer Risikofaktor im Sinne eines „Zweit-schlagphänomens“ die IK auslösen. Es ist durchaus denkbar, dass bei Übergewichtigen und beim alten Patienten durch eine IK die dabei resultierende subchondrale ON im Wirbelkörper zu einer degenerativen Bandscheibenschädigung führen kann und die subchondrale ON in anderen Gelenken die Ursa-

che für die primäre Osteoarthritis darstellt [50].

Endotoxische Reaktionen

Eine disseminierte IK als Folge einer Meningokokken [100, 103] oder Hemophilus [1, 24, 46] Infektion kann zu ausgedehnten ON führen. Bakterielle Endotoxine aus Lippolysacchariden sind wahrscheinlich die potentesten Einzelaktivatoren einer disseminierten IK und ON. Bei 8 Kindern mit einem Schwartzman-Phänomen und disseminierter IK traten 51 ON-Läsionen des Humerus- und Femurkopfes auf [48].

Eine ON der Patella wurde bei weiteren 4 Kindern gefunden [19]. Bei einem anderen Kind mit einer nach Meningokokkeninfektion aufgetretenen disseminierten IK kam es zum Gangren mit nachfolgender Amputation der linken Finger und der rechten Hand sowie zu 9 ON-Läsionen in der distalen Tibia und dem Talus [48]. Histologische Untersuchungen bei einem Patienten mit einem partiell nekrotischen Talus als Folge einer Postmeningokokkeninfektion mit disseminierter IK zeigten die Zeichen einer Ischämie mit Fibrinthromben in den Mikrogefäßen an der Grenzfläche zur ON [38].

Verschiedene Viruserkrankungen können ebenfalls eine disseminierte IK induzieren. Dazu gehören die Zytomegalie, Hepatitis, Röteln und Varizellen. Die HIV-Erkrankung ist assoziiert mit IK [8], ON [18] sowie einer Hypertriglyzeridämie und Antikardiolipinantikörpern.

Nach einer Nierentransplantation kann auch eine Schwartzman-Reaktion auftreten. Eine disseminierte IK kann auch durch eine hyperakute Abstoßungsreaktion bei anderen Allotransplantaten auftreten [89]. Die Kortikoidtherapie bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) und entzündlichen Darmerkrankungen verstärkt auch die Schwartzman-Reaktion und begünstigt eine Sepsis und die Endotoxinämie.

Diese klinischen Beobachtungen konnten in Hasenversuchen mit einer Escherichia-coli-induzierten Schwartzman-Reaktion, die zu einer disseminierten IK mit Lebernekrose, Thrombose und ON führten, bestätigt werden [126]. Dabei wurde die Ausdehnung der Nekrose durch eine zusätzliche Kortikosteraphie noch weiter vergrößert.

Während der generalisierten Schwartzman-Reaktion entwickelten die Hasen nicht nur eine IK, sondern auch eine Hyperlipidämie, Fettleber, systemische Fettembolien und Fibrinthrombosen [46].

Morbus Gaucher

Bei 93 % der Patienten mit Morbus Gaucher des Typs I kommt es zu einer Splenektomie. Die Asplenie ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine ON und ist auch assoziiert mit einem erhöhten Risiko für eine Sepsis und wahrscheinlich auch für eine Endotoxinämie. Ein Patient nach einer Splenektomie hat ein 10-mal höheres ON-Risiko. Darüber hinaus ist der Morbus Gaucher auch mit einer Hyperviskosität und einer Erniedrigung von einer Reihe von Koagulationsfaktoren wie Faktor IX und Protein C assoziiert.

Losgelöste Gaucher-Zellen können wahrscheinlich in die Sinusoide der Leber gelangen und eine disseminierte IK auslösen. Akute Knochenschmerzen wurden bei 37 % von Patienten mit Morbus Gaucher Typ I beobachtet. In der Knochenszintigraphie konnte zu Beginn der Knochenschmerzen am Ort des Schmerzes eine verminderte Radionukloidaufnahme als Zeichen einer Ischämie nachgewiesen werden [43].

Bei 4 Femurköpfen, die primär nur eine positive Szintigraphie zeigten, konnte 6 Monate nach Schmerzbeginn eine röntgenologisch manifeste ON nachgewiesen werden. Während einer Episode von akuten Knochenschmerzen konnte als Folge einer Ischämie in der MRT ein pathologisches Knochenmarksignal als Zeichen eines Knochenödems und Mikroblutungen nachgewiesen werden [63].

Hyperviskosität und die zunehmende Einengung der Gefäßlumina durch progressive Fett- oder Polyvinylpyrrolidoneablagerungen in den Knochenmarkhistiozyten und Endothelzellen können ebenfalls zu einer ON beim Morbus Gaucher und der Fabry-Anderson-Krankheit führen. Die akuten Knochenschmerzen beim Morbus Gaucher, aber auch bei der akuten Leukämie, Sichelzellenanämie und Dekompressionskrankheit haben als Ursache einen akuten Knocheninfarkt, der in der Szintigraphie eine verminderte Tracerspeicherung unmittelbar nach Schmerzbe-

ginn zeigt. Dies ist vereinbar mit einer akuten Thrombose der Mikrozirkulation im Knochen bei einer Koagulopathie.

Hämoglobinopathien

Eine ON ist eine typische Komplikation bei Sichelzellenanämien, wobei der Hämoglobinentyp SS bei der Thalassämie- α das höchste ON-Risiko zeigt [75]. In der Vergangenheit wurde die Entstehung der ON bei der Sichelzellenanämie ausschließlich auf die Verstopfung der intraossären Gefäßstrombahn durch Erythrozytenaggregate zurückgeführt. Heute wissen wir, dass es während einer Sichelzellenkrise auch zu einer disseminierten IK kommt [22, 33].

Ein Infarkt der Phalangen und Metakarpalia bei Kindern (Sichelzellendaktylitis) schaut den Läsionen bei Postmeningokokkeninfektionen bei Kindern (endotoxische Schwartzman-Reaktion) sehr ähnlich [115]. Eine vermehrte Freisetzung von zirkulierenden Endothelzellen bei der Sichelzellenkrise ist ein Zeichen von Gefäßzerstörungen. Nekrotisches Knochenmark kann durch Biopsie des schmerzhaften Knochenareals bei der Sichelzellenkrise gewonnen werden.

Die Ursache für die akuten Knochenschmerzen wird auf einen erhöhten intraossären Druck durch den lokalen Entzündungsreiz zurückgeführt. Mit der MRT konnten bei der Mehrzahl der Patienten mit akuter Sichelzellenkrise Areale mit akuten Infarkten und einem Begleitödem in den schmerzhaften Regionen gefunden werden [94, 120].

Der Knochenmarkblutfluss ist normalerweise bei der Sichelzellenanämie wegen erhöhter Erythroidinspiegel gesteigert. Gleichzeitig mit der Erythrozytenaggregation kommt es auch zu einer Hyperkoagulabilität [31] mit erhöhter Plättchenaggregation, gesteigerter Thrombinbildung, Fibrinablagerungen und gestörter Fibrinolyse [7, 91, 96].

Bei der Sichelzellenanämie muss eine Thrombose mit erhöhten Spiegeln von Fibrinogenabbauprodukten eigentlich eine Folge einer Gerinnungsaktivierung in Kombination mit Fett- und Knochenmarkembolisationen, Thrombozytose, Hyperviskosität, erhöhter Faktor VIII, Plasma-B-Thromboglobulin, Plättchenfaktor 4 und Thromboxan B₂ sowie einer Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren V und XIII, des Plas-

minogens, des Gewebefibrinogenaktivators und Protein C und S sein [91].

Dekompressionskrankheit

Genauso wie die prähistorischen tauchenden Mosasaurier sind Menschen, die während ihrer Berufsausübung Schwankungen des atmosphärischen Druckes ausgesetzt sind (Taucher und Tunnelarbeiter), gefährdet für die Entstehung einer ON [69]. Bei Menschen, die unter Verwendung der gängigen Technologie unter Kompressionsluft arbeiten, wurde mit konventionellen Röntgenuntersuchungen in 1–13 % eine ON nachgewiesen [62, 129].

Eine offenes Foramen ovale kommt ungefähr bei 30 % der Normalbevölkerung vor. Das Vorhandensein eines offenen Foramen ovale erhöht das Risiko an einer schwerwiegenden Form der Dekompressionskrankheit (Typ II) zu erkranken um das 2,5fache [10]. Generell ist das Risiko für die Entstehung einer ON bei Arbeiten bis zu einem Überdruck von 11 psig minimal; Druckwerte über 17 psig erhöhen jedoch das Risiko einer Dekompressionskrankheit und die Entstehung einer ON deutlich [51].

Bis zu einer Tiefe von 1600 Fuß gibt es sichere und effektive Unterwassertauchtechniken. Es lassen sich dabei 4 Gruppen von Tauchern unterscheiden:

- Schnorcheltaucher mit Atemluft ohne ON-Risiko und Sportflaschentaucher mit keinem praktischen ON-Risiko;
- Marinetaucher mit einem 1–3 % ON-Risiko bei Verwendung von Standardtauchtafel;
- kommerzielle Taucher mit einem gesamten ON-Risiko von 4 % und einem 1 %-Risiko für gelenknahe ON
- Fischtaucher, die ein mehr als 50 %-ON-Risiko zeigen.

Zum Beispiel lag bei Fischtauchern in Korea die Inzidenz für eine Dekompressionskrankheit bei 89 % und 171 von den untersuchten 256 Tauchern (67 %) zeigten eine ON [128].

Eine ON infolge eines Dekompressions Schadens entsteht wahrscheinlich nicht alleine als Folge der primären Embolisation und Kompression der Knochengefäße durch die Nitrogenblasen [52]. Vielmehr führt die sekundäre Schädigung

des Fettmarks durch die plötzliche Ausdehnung des Nitrogengases zu einer Triggerung der IK. Sowohl beim Menschen als auch beim Schaf kann eine ON als Folge einer einzigen hyperbaren Luftexposition mit inadäquater Dekompression entstehen [65].

Eine ON infolge Dekompression konnte auch bei übergewichtigen Mäusen als Folge multipler hyperbarer Expositionen erzeugt werden. Intravasculäres Fett und TF erzeugen eine disseminierte IK nach einem Dekompressionschaden. Fibrinogen, Fett und Plättchenaggregationen an der Nitrogenblasen-Blut-Grenze sind assoziiert mit einer disseminierten IK sowie einer Aggregation der roten Blutkörperchen, Thrombozytopenie, erhöhtem Plättchen- und Fibrinogenverbrauch, verminderter AT-III Aktivität, Verlängerung der Prothrombinzeit und erhöhten Fibrinogenspaltprodukten [46].

Bei einem Taucher der 70 min nach dem Auftauchen an einer Dekompressionskrankheit verstarb, wurde eine Autopsie durchgeführt [52]). Dabei wurden Gasbläschen im Fettmark der Femur- und Humerusköpfe gefunden. Fett und Plättchenaggregationen fanden sich an den Oberflächen der Knochenmarkbläschen. In der Umgebung der Gasbläschen haben Fibrinthromben die erweiterten Sinusoide, die Venen, Kapillaren und auch Arteriolen verschlossen. Es konnten sowohl pulmonale, renale und intraossäre subchondrale Fettembolisationen und Fibrinthrombosen nachgewiesen werden. Es wurde daher vorgeschlagen, dass die verletzten Fettmarkzellen nicht nur lösliches Fett sondern auch TF und andere vasoaktive Substanzen freisetzen können, die eine entscheidende systemische Rolle bei der Entstehung der IK und ON spielen [58].

Hypersensibilitätsreaktionen

Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) konnten in der Umgebung von Nekrosearealen thrombosierte Gefäße nachgewiesen werden [46, 95]. Obwohl eine ON bei SLE-Patienten häufig entsteht, können Läsionen auch spontan ohne Progression wieder abheilen [84]. Das hohe ON-Risiko und das gleichzeitige Auftreten in mehreren Gelenken lässt vermuten, dass hier mehrere Koagulopathierisikofaktoren eine

Rolle spielen [66, 83, 88, 108]; z. B. wurden bei SLE-Patienten cushingoide Symptome durch hohe Kortison-Dosen, hohe IgG-Anticardiolipin-Spiegel, Venenthrombosen und Vaskulitiden gefunden [77]. Das Lupusantikoagulans, präzipitierende Autoantikörper und erhöhte PAI-1-Spiegel sind wahrscheinlich bei der SLE auch mit der Entstehung einer ON assoziiert [107, 123].

Der früheste Fall einer nachgewiesenen ON mit subchondraler Fettembolisation und disseminierter IK entstand 18 h nach einem anaphylaktischen Schock und betraf beide Femur- und Humerusköpfe [47]. Dabei fanden sich subchondrale Fibrinthromben die von interstitiellen Fettmarkblutungen umgeben waren, die wahrscheinlich als Folge der sekundären Fibrinolyse und Reperfusion der nekrotischen Gefäßen entstanden sind. Subklinische Transfusionunfälle etwa bei Hämophilie, aplastischer Anämie oder Thalassämie könnten daher eine IK induzieren und damit eine ON verursachen [82].

Knochenmarknekrosen können auch mit zirkulierenden Immunkomplexen assoziiert sein. In einem Tiermodell mit durch Immunkomplexe ausgelöster Typ-III-Hypersensibilität wurde die Koagulopathie als gemeinsamer letzter pathophysiologischer Weg vorgeschlagen [71, 85]. Eine Serumkrankheit mit oder ohne Kortisontherapie erzeugt als Folge einer Immunkomplexablagerung Mikrothromben im Knochenmark die zu einer ON-Läsion mit Erythrozytenaustritt im Femurkopf führen. Eine Woche nach der letzten Injektion mit Rinder Serum konnten diese frühen Nekroseareale mit fettunterdrückten T1-gewichteten MRT-Sequenzen mit Gadolinium nachgewiesen werden [103].

Antiphospholipidantikörpersyndrom

Eine ON kann auch bei SLE-Patienten auftreten, die nie eine Kortisontherapie erhalten haben, dem sog. primären Antiphospholipidantikörpersyndrom [105, 121]. Eine disseminierte IK konnte bei 14 von 50 Patienten (28 %) mit diesem Syndrom nachgewiesen werden [6]. Antiphospholipidantikörper können eine Koagulopathie mit venösen und arteriellen Thrombosen sowie eine ON des Femurkopfes auslösen [5]. Des Weiteren ist eine Thrombozyto-

penie mit Antiphospholipidantikörpern assoziiert.

Es wurde postuliert, dass diese Antikörper eine Thrombose direkt durch Aktivierung der Gerinnungsplättchen auslösen können. Ein Protein-C-Defizit in Kombination mit Lupusantikoagulantien kann ebenfalls zu einem arteriellen Verschluss führen.

Alkoholismus

Bei 164 Patienten mit Alkohol induzierter ON war die durchschnittliche Alkoholanamnese 9,5 Jahre (8–20 Jahre) und eine zusätzliche Hyperlipidämie wurde in 38 % der Fälle gefunden [44]. Beim Alkoholismus scheint ein dosisabhängiges, kumulatives ON-Risiko zu bestehen [72]. Nach u.E. liegt bei einem Alkoholgenuss von 400 ml reinen Äthanol oder mehr in der Woche der absolute Alkoholexpositionsgrenzwert für die Entstehung einer ON bei ungefähr 150 l reinen Äthanol (entspricht etwa 7 Jahren Alkoholkonsum).

Natürlich wird die heute schon sehr frühe Entdeckung von Nekrosearealen mit der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT und die Koexistenz von verschiedenen prothrombotischen und hypofibrinolytischen Kofaktoren beim Alkoholiker diesen Expositionsgrenzwert deutlich senken. Von 38 Alkoholikern mit ON zeigten 24 Patienten (63 %) eine Typ-II- oder -IV-Hyperlipidämie und eine in der Biopsie nachgewiesene Fettleber [48]. Es ist durchaus denkbar, dass die alkoholinduzierte Fettleber eine dauernde Quelle für leichte systemische Fettembolien darstellt, die jedoch relativ asymptomatisch verlaufen [45].

In einer Studie mit alkoholinduzierter ON zeigten 80 % der Patienten erhöhte Serum- γ -Glutamyltransferase (GGT-) Werte [121]. Eine alkoholinduzierte ON tritt normalerweise bei Patienten von < 50 Jahren auf [3]. Jüngere Alkoholpatienten mit Hyperlipidämie, Hypofibrinolyse und Lebererkrankung haben wahrscheinlich ein höheres Risiko für die Entstehung einer IK.

Hyperkortisonismus

Endogener (Cushing-Syndrom) und exogener Hyperkortisonismus können eine ON auslösen [28, 76]. Nach meiner Erfahrung beträgt der kumulative Risi-

kogrenzwert für Erwachsene bei ungefähr 2000 mg kontinuierlich verabreichtem Prednisolonäquivalent, unter der Voraussetzung, dass keine zusätzlichen prothrombotischen oder hypofibrinolytischen Risikofaktoren vorhanden sind. Es können dabei die Köpfe der Metakarpalia, die Handwurzelknochen, Ellbogen, Mandibula, Humerus- und Femurköpfe, distalen Femurkondylen, Tibiaplateaus, Patella, distale Tibia, Talus als auch andere Fußknochen betroffen sein.

Exogen zugeführte Glukokortikoiden können durch 6 unterschiedliche Mechanismen zur Entstehung, Lokalisation und Persistenz von Fibrinthrombosen bei der IK beitragen:

- durch Stimulation von α -adrenergen Rezeptoren Vorbereitung der Mikrozirkulation auf die generalisierte endotoxininduzierte Schwartzman-Reaktion;
- durch die potenzierende Wirkung der Katecholamine auf die Gefäße [67];
- durch Ermöglichung einer Hypofibrinolyse durch Reduzierung der Gewebe-Plasminogen-Aktivator-Synthese und Stimulierung der PAI-1-Aktivität [104];
- durch die Beeinträchtigung der Phagozytoseaktivität von endotoxinproduzierenden Bakterien und Reduzierung der retikuloendothelialen Ausscheidung von Fibrinogenspaltprodukten, zirkulierenden Fibrinmonomeren oder aktivierten Koagulationsfaktoren;
- durch Erhöhung des Fettmarkgehalts [59] mit Reduzierung der venösen Kapazität und vermindertem Blutfluss [122];
- durch Entstehung einer Hyperlipidämie und Fettleber mit intraossärer Fettembolisation [45].

Hyperlipidämie und Fettembolisation

Eine Hyperlipidämie des Typs II und IV ist nicht nur mit einer Koagulopathie sondern auch mit der ON assoziiert [13]. In histologischen Studien von ON-Patienten mit Alkoholismus und Hyperkortisonismus konnten intravaskuläre Lipidablagerungen [16, 17, 116] und Thrombosen der Femurköpfe gezeigt werden. Diese Lipidablagerungen können durch 3 unterschiedliche Mechanismen erklärt werden:

- Entstehung durch die Fettleber;
- Entstehung von Fettembolisationen durch Destabilisierung und Vereinigung von Chylomikronen und Lipoproteinen mit niedriger Dichte mit einer calciumabhängigen Agglutination und Bindung an das C-reaktive Protein [42];
- Desintegration des Fettmarks oder anderer Fettdeposits [45].

An der Oberfläche von intravaskulären Fettglobulinen tritt in vivo eine Plättchen Aggregation auf und innerhalb von 2 h kommt es dann zur Bildung von Fibrinplättchenmikrothromben [46, 52]. Eine subchondrale ON könnte durch eine absolute Überladung von intraossären Fettembolisationen ausgelöst werden [40, 106]. Die dabei freigesetzten ungebundenen freien Fettsäuren führen zu einer raschen Ablösung des Endotheliums und zur Freisetzung von TF mit Plättchenaggregation und Fibrinthrombosen [45, 47].

In den verschiedensten Laboratorien wurden Studien zur Entstehung einer ON mit Kortison behandelten Hasen durchgeführt [45]. Es wurde dabei in allen Studien eine Hyperlipidämie, Fettleber, pulmonale und systemische Fettembolisationen sowie eine subchondrale Fettembolisation des Femur- und Humeruskopfes gefunden. Fokale Osteozytennekrosen im Femurkopf wurden dabei in 6 der 8 durchgeführten Studien gefunden.

Die Kortikosteroide verursachten bereits nach 4–7 Tagen eine Hyperlipidämie, besonders mit Prä-B-Lipoproteinen niedriger Dichte. Eine Fettleber und bedeutende systemische Fettembolisationen in den subchondralen Arterien und Kapillaren des Femurkopfes traten nach 2–3 Wochen auf. Eine Marknekrose trat nach frühestens 3 Wochen auf. Ein erhöhter intraossärer Druck mit reduziertem Blutfluss trat nach 6–8 Wochen im Femurkopf auf.

Intravaskuläre Makromoleküle werden sehr schnell zentrifugal in die peripheren Osteozytenlakunen des Osteons abtransportiert. Markiertes intravaskuläres Fett breitet sich ebenfalls zirkulär durch die Kannalikuli aus und wird in den peripheren Osteozytenlakunen abgelagert [45]. Dieses Fett erreicht wahrscheinlich die Osteozyten durch Passieren des Neumann-Raums zwischen der Zellmembran und der lakunä-

ren-kannalikulären kollagenen Matrixwand.

Beim Alkoholismus und Hyperkortisonismus konnte sowohl experimentell als auch in klinischen Studien die Akkumulation von Fett in den subchondralen Osteozyten, die danach nekrotisch wurden, nachgewiesen werden. Die Abfolge von intraossärer Fettembolisation, Endothelzellnekrose, extravaskuläre Fettmigration, reduzierte Osteoblastenaktivität und fettiger Osteozytennekrose konnten bei Raumflugeratenexperimenten gezeigt werden [23].

Schwangerschaft

Zu einer Hyperkoagulabilität kommt es in der Spätschwangerschaft durch eine Unterdrückung des fibrinolytischen Systems mit erhöhten PAI-1 [113] und erniedrigten AT-III-Aktivitäten sowie durch das Auftreten einer Hyperlipidämie. Die Plasmalipidspiegel steigen normalerweise ab dem 3. Gestationsmonat durch die erhöhte adrenokortikale Aktivität. Trotzdem kommt es wahrscheinlich in der Schwangerschaft bei Frauen mit Hyperkoagulabilität nicht zur Auslösung einer Thrombose wenn nicht ein zusätzlicher Risikofaktor besteht (sog. Zweitschlagphänomen). Zum Beispiel junge Frauen, die Rauchen und die zusätzlich eine heterozygote Mutation des Leiden-Faktor V oder des Prothrombins haben, zeigen ein erhöhtes Risiko für eine Koagulopathie.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass der thrombogene Effekt von exogenem Östrogen bei Patienten mit einer Leiden-Faktor-V-Mutation verstärkt wurde und dadurch das ON-Risiko erhöht war [36, 37]. Darüber hinaus sind sowohl die Schwangerschaft als auch die exogene Gabe von Kortikosteroiden Wegbereiter für eine Shwartzman-Reaktion.

Im Gegensatz zu den üblicherweise notwendigen 2 Injektionen von bakteriellen Endotoxinen (Wegbereiter und Auslöser) benötigen schwangere Tiere nur eine einzige Injektion um eine disseminierte IK zu entwickeln [126]. Wenn z. B. eine Schwangere eine schwere E.-coli-Infektion mit Septikämie und Endotoxinämie entwickelt, ist es durchaus denkbar, dass sie ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer ON hat.

Eine ON in der Schwangerschaft (SS) entsteht normalerweise im letzten

Trimenon oder unmittelbar postpartum [78]. Das Knochenmarködemsyndrom kann auch im letzten Trimenon der SS auftreten. Es ist durchaus denkbar, dass eine rasche und komplette Fibrinolyse nur zu einer vorübergehenden Hyperämie, einem postischämischen entzündlichen Knochenmarködem und einer Demineralisation führt. Dies sind alles typische Zeichen eines Knochenmarködemsyndroms [49]. Im Gegensatz dazu kann eine persistierende Thrombose zu einer manifesten ON führen.

Eine disseminierte IK ist eine bekannte Komplikation während einer SS und dies kann zu ausgedehnten Markraumnekrosen führen [112]. Obwohl eine ON als Folge einer völlig normalen SS auftreten kann, ist sie assoziiert mit dem Auftreten einer Fettleber nach SS [45, 53], zurückgelassen Fetus im Uterus [46], Schwangerschaftstoxikose (Präeklampsie oder Eklampsie) und verschiedenen anderen Schwangerschaftsproblemen. Auf Grund der großen Menge von TF in der Plazenta die in den mütterlichen Kreislauf gelangen können, sind alle diese Erkrankungen in der Lage, eine disseminierte IK auszulösen [8].

Neurotraumen

In der Vergangenheit wurden ON-Komplikationen bei Patienten mit Verletzungen oder Operationen am Hirn- oder Rückenmark auf die hohen Kurzzeitdosen von Kortison zurückgeführt, die diesen Patienten normalerweise verabreicht werden [46]. Das Hirn- und Rückenmarksgewebe ist jedoch, genauso wie die Plazenta, sehr reich an TF [90]. Diese prokoagulase Faktoren könnten während einer Verletzung oder Operation in die Zirkulation gelangen und dort die extrinsische Gerinnungskaskade aktivieren.

Schädel-Hirn-Traumen mit Ausschüttung von TF können eine disseminierte IK auslösen und bei Autopsien wurden z. B. Fibrinmikrothromben im Knochenmark gefunden [32]. Koagulopathien als Folge von Gewebefaktor Freisetzung, Fettembolisationen und erhöhter PAI-1-Aktivitäten sind auch mit Operationen am Rückenmark [73, 74] und anderen postoperativen Zuständen assoziiert [27, 93].

Malignome

Eine ON kann bei Chemotherapiepatienten auftreten, die keine Kortisontherapie erhalten haben [41, 70]. Es ist z. B. bekannt, dass bei einer systemischen L-Asparaginase-Chemotherapie es zu einer Reduktion des AT III kommen kann, das wiederum eine Thrombose oder Knocheninfarkte auslösen kann. Eine Kortikosteroidtherapie, wie z. B. bei malignen Lymphomen, kann das Risiko einer ON weiter erhöhen [15]. Bei 9 von 24 Patienten (38 %) mit einer akuten lymphoplastischen Leukämie und einer Kortikosteroidtherapie kam es zum Auftreten einer ON [87]. Darüber hinaus produzieren verschiedene Tumorzellen TF, im Besonderen sind dies Metastasen, Lymphome und akute Leukämien. TF können die IK aktivieren [8] und eine akute Knochenmarknekrose und Schmerzen verursachen [25]. Bei 6 von 53 Patienten (11 %) mit Morbus Hodgkin, wo eine Freisetzung von TF ein erhöhtes Thromboserisiko darstellen [99], kam es z. B. zum Auftreten einer ON [26].

Entzündliche Darmerkrankungen

Eine aktive Colitis ulcerosa oder ein Morbus Crohn sind häufig mit einer Thrombose assoziiert. Eine beidseitige ON kann bei diesen Krankheitsbildern auch ohne jede Kortisontherapie beobachtet werden. Multifokale Läsionen können üblicherweise an der unteren Extremität gefunden werden, während das Handgelenk und der Ellbogen nur selten befallen sind [68]. Die disseminierte IK wird wahrscheinlich ausgelöst durch chronische Freisetzung von TF [8], zirkulierende Immunkomplexe, Thrombozytose, Hyperfibrinogenämie, Antikardiolipinantikörper, erhöhte PAI-1 und Faktor-VIII-Aktivität, vermindertes AT III, Protein C und S [54].

Des Weiteren wird durch verringerten Gewebepelminogenaktivator, i. v.-Fettemulsionstherapien [106], erhöhten C-reaktiven Protein [42], Hyperkortisonismus und bakterieller Endotoxinämie (Shwartzman-Reaktion) bei einer Sepsis eine disseminierte IK ausgelöst. Darüber hinaus stimuliert das C-reaktive Protein die Blutmonozyten zur Produktion von TF, was wiederum die Entstehung einer disseminierten IK bei diesen entzündlichen Krankheitsbildern weiter begünstigt [14].

Literatur

- Acheson LS (1986) **Disturbances of bone growth in a child who survived septic shock.** J Fam Pract 23: 321–329
- Alexakis PG, Wallack M (1989) **Idiopathic osteonecrosis of the femoral head associated with a pituitary tumor.** J Bone Joint Surg Am 71: 1412–1414
- Antti-Poika I, Karaharju E, Vankka E, Paavilainen T (1987) **Alcohol-associated femoral head necrosis.** Ann Chir Gynaec 76: 318–322
- Arruda VR, Belanger WD, Ozelo MC (1999) **Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calve-Perthes disease.** J Pediatr Orthop 19: 84–87
- Asherson RA, Liote F, Page B (1993) **Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus.** J Rheumatol 20: 284–288
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC (1998) **Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients.** Medicine 77: 195–207
- Beurling-Harbury C, Schade SG (1989) **Platelet activation during pain crisis in sickle cell anemia patients.** Am J Hematol 31: 237–241
- Bick RL (1994) **Disseminated intravascular coagulation.** Clin Lab Med 14: 729–768
- Bizot P, Nizard R, Socie G, Gluckman E, Witvoet J, Sedel L (1998) **Femoral head osteonecrosis after bone marrow transplantation.** Clin Orthop 357: 127–134
- Bove AA (1998) **Risk of decompression sickness with patent foramen ovale.** Undersea Hyper Med 25: 175–178
- Bradbury G, Benjamin J, Thompson J, Klees E, Copeland J (1994) **Avascular necrosis of bone after cardiac transplantation.** J Bone Joint Surg Am 76: 1385–1388
- Briggs PJ, Moran CG, Wood MB (1998) **Actions of endothelin-1, 2, and 3 in the microvasculature of bone.** J Orthop Res 16: 340–347
- Carvalho AC, Lees RS, Vaillancourt RA (1976) **Intravascular coagulation in hyperlipidemia.** Thromb Res 8: 843–857
- Cermak J, Key NS, Bach RR (1993) **C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor.** Blood 82: 513–520
- Chan-Lam D, Prentice AG, Copplestone JA, Eston M, Williams M, Hutton CW (1994) **Avascular necrosis of bone following intensified steroid therapy for acute lymphoblastic leukemia and high-grade malignant lymphoma.** Br J Haematol 86: 227–230
- Cheras PA, Freemont AJ, Sikorski JM (1993) **Intraosseous thrombosis in ischemic necrosis of bone and osteoarthritis.** Osteoarth Cartilage 1: 219–232
- Cheras PA (1997) **Role of hyperlipidemia, hypercoagulability, and hypofibrinolysis in osteonecrosis and osteoarthritis.** In: Urbaniak JR, Jones JP (eds) Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. Am Acad Orthop Surgeons, Rosemont/IL, pp 97–104
- Chevalier X, Larget-Piet B, Hernigou P, Gherardi R (1993) **Avascular necrosis of the femoral head in HIV-infected patients.** J Bone Joint Surg Br 75: 160–161
- Damry N, Schurmans T, Perlmutter N (1993) **MRI evaluation and follow-up of bone necrosis after meningococcal infection and disseminated intravascular coagulation.** Pediatr Radiol 23: 429–431
- Delanois RE, Mont MA, Yoon TR (1998) **Atraumatic osteonecrosis of the talus.** J Bone Joint Surg 80: 529–536
- den Heijer M, Koster T, Blom HJ (1996) **Hyporhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis.** N Engl J Med 334: 759–762
- Devine DV, Kinney TR, Thomas PF, Rosse WF, Greenberg CS (1986) **Fragment D-dimer levels: an objective marker of vasoocclusive crisis and other complications of sickle cell disease.** Blood 68: 317–319
- Doty SB, Morey-Holton ER, Durnova GN (1990) **Cosmos 1887: morphology, histochemistry, and vasculature of the growing rat tibia.** FASEB 4: 16–23
- Duncan JS, Ramsey LE (1984) **Widespread bone infarction complicating meningococcal septicaemia and disseminated intravascular coagulation.** Br Med J 288: 111–112
- Dunn P, Shih LY, Liaw SJ (1993) **Bone marrow necrosis in 38 adult cancer patients.** J Formosan Med Assn 92: 1107–1110
- Ellis J, MacLeod U, Sammon D, Lindsay E, Erskine JG (1994) **Osteonecrosis following treatment for Hodgkin's disease.** Clin Lab Haematol 16: 3–8
- Eriksson BI, Eriksson E, Risberg B (1991) **Impaired fibrinolysis and post-operative thromboembolism in orthopedic patients.** Thromb Res 62: 55–64
- Felson DT, Anderson JJ (1987) **Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone.** Lancet 8538: 902–905
- Ficat RP, Arlet J (1980) **Ischemia and necrosis of bone.** Williams & Wilkins, Baltimore
- Fink B, Assheuer J, Enderle A (1997) **Avascular osteonecrosis of the acetabulum.** Skeletal Radiol 26: 509–516
- Francis RB (1991) **Platelets, coagulation, and fibrinolysis in sickle cell disease: their possible role in vascular occlusion.** Blood Coagul Fibrinol 2: 341–353
- Fujii Y, Mammen EF, Farag A, Muz J, Saliccioli GG, Weingarden ST (1992) **Thrombosis in spinal cord injury.** Thromb Res 68: 357–368
- Garza JA (1990) **Massive fat and necrotic bone marrow embolization in a previously undiagnosed patient with sickle cell disease.** Am J Forensic Med Pathol 11: 83–88
- Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HI (1994) **Hypofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis.** Am J Hematol 45: 156–166
- Glueck CJ, Crawford A, Roy D (1996) **Association of antithrombotic factor deficiencies and hypofibrinolysis with Legg-Perthes disease.** J Bone Joint Surg Am 78: 3–13

36. Glueck CJ, Freiberg R, Gruppo R et al. (1997) **Thrombophilia and hypofibrinolysis: reversible pathogenetic etiologies of osteonecrosis.** In: Urbaniak JR, Jones JP (eds) *Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment.* Am Acad Orthop Surgeons, Rosemont/IL, pp 105–110
37. Glueck CJ, McMahon RE, Bouguet JE (1997) **Heterozygosity for the Leiden mutation of the factor V gene, a common pathoetiology for osteonecrosis of the jaw, with thrombophilia augmented by exogenous estrogens.** J Lab Clin Med 130: 540–543
38. Grogan DP, Love SM, Ogden JA, Millar EA, Johnson LO (1989) **Chondroosseous growth abnormalities after meningococemia.** J Bone Joint Surg Am 71: 920–928
39. Gruppo R, Glueck CJ, Wall E (1998) **Legg-Perthes disease in three siblings, two heterozygous and one homozygous for the factor V Leiden mutation.** J Pediatr 132: 885–888
40. Haber LM, Hawkins EP, Seilheimer DK (1988) **Fat overload syndrome. An autopsy study with evaluation of the coagulopathy.** Am J Clin Pathol 90: 223–227
41. Harper G, Trask C, Souhami RL (1984) **Avascular necrosis of bone caused by combination chemotherapy without corticosteroids.** Br Med J 288: 267–268
42. Hulman G (1995) **The pathogenesis of fat embolism.** J Pathol 176: 3–9
43. Israel O, Jerushalmi J, Gront D (1986) **Scintigraphic findings in Gaucher disease.** J Nucl Med 27: 1557–1563
44. Jacobs B (1992) **Alcoholism-induced bone necrosis.** NYS J Med 92: 334–338
45. Jones JP (1985) **Fat embolism and osteonecrosis.** Orthop Clin North Am 16: 595–633
- 45 a. Jones JP (1988) **Early pathophysiology of osteonecrosis.** Hip Intern 8: 71–80
46. Jones JP (1992) **Intravascular coagulation and osteonecrosis.** Clin Orthop 277: 41–53
47. Jones JP (1993) **Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis.** Clin Orthop 292: 294–308
48. Jones JP (1994) **Concepts of etiology and early pathogenesis of osteonecrosis.** In: Schafer M (ed) *Instructional Course Lectures, Vol 43.* Am Acad Orthop Surgeons, Rosemont/IL, pp 499–512
49. Jones JP (1997) **Osteonecrosis and bone marrow edema syndrome: Similar etiology but a different pathogenesis.** In: Urbaniak JR, Jones JP (eds) *Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment.* Am Acad Orthop Surgeons, Rosemont/IL, pp 181–187
50. Jones JP (1997) **Subchondral osteonecrosis can conceivably cause disk degeneration and “primary” osteoarthritis.** In: Urbaniak JR, Jones JP (eds) *Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment.* Am Acad Orthop Surgeons, Rosemont/IL, pp 135–142
51. Jones JP, Behnke AR (1978) **Prevention of dysbaric osteonecrosis in compressed-air workers.** Clin Orthop 130: 118–128
52. Jones JP, Ramirez S, Doty SB (1993) **The pathophysiologic role of fat in dysbaric osteonecrosis.** Clin Orthop 296: 256–264
53. Jones MB (1993) **Pulmonary fat emboli associated with acute fatty liver of pregnancy.** Am J Gastroenterol 88: 791–792
54. Jorens PG, Hermans CR, Haber I, Kockx MM, Vermeylen J, Parizel GA (1990) **Acquired protein C and S deficiency, inflammatory bowel disease and cerebral arterial thrombosis.** Blut 61: 307–310
55. Kanfer A (1990) **Coagulation factors in nephrotic syndrome.** Am J Nephrol 10 [Suppl 1]: 63–68
56. Katz K, Mechlis-Frsh S, Cohen IG, Horev G, Zaizov R, Lubin E (1991) **Bone scans in the diagnosis of bone crisis in patients who have Gaucher disease.** J Bone Joint Surg Am 73: 513–517
57. Kim YY, Bae DK, Suh DS (1982) **Osteonecrosis of the femoral head associated with polyvinylpyrrolidone storage.** Korean J Orthop Surg 1982: 598–606
58. Kitano M, Hayashi K (1981) **Acute decompression sickness – report of an autopsy case with widespread fat embolism.** Acta Pathol Jpn 31: 269–276
59. Koo KH, Daussault RG, Kaplan PA et al. (1999) **Fatty marrow conversion of the proximal femoral metaphysis in osteonecrotic hips.** Clin Orthop 361: 159–167
60. Koo KH, Jeong ST, Jones JP (1999) **Borderline necrosis of the femoral head.** Clin Orthop 358: 158–165
61. Korompilias AV, Ortel TL, Gilkeson GS, Coogan PG, Gunneson EE, Urbaniak JR (1997) **Hypercoagulability and osteonecrosis.** In: Urbaniak JR, Jones JP (eds) *Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment.* Am Acad Orthop Surg, Rosemont/IL, pp 111–116
62. Lam TH, Yau KP (1992) **Dysbaric osteonecrosis in a compressed air tunneling project in Hong Kong.** Occup Med 42: 23–29
63. Lanir A, Hadar H, Cohen I (1986) **Gaucher disease: assessment with MR imaging.** Radiology 161: 239–244
64. LaPorte DM, Mont MA, Mohan V (1998) **Multifocal osteonecrosis.** J Rheumatol 25: 1968–1974
65. Lehner CE, Wilson MA, Dueland RT, Lanphier EH (1997) **Sheep model of dysbaric osteonecrosis in divers and caisson workers.** In: Urbaniak JR, Jones JP (eds) *Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment.* Am Acad Orthop Surg, Rosemont/IL, pp 145–152
66. Leong KH, Koh ET, Feng PH (1994) **Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus.** J Rheumatol 21: 1264–1267
67. Lopez-Garrido J, Galera-Davidson H, Medina IO (1987) **Dexamethasone-prepared Escherichia coli-induced disseminated intravascular coagulation.** Lab Invest 56: 534–543
68. Madsen PV, Andersen G (1994) **Multifocal osteonecrosis related to steroid treatment in a patient with ulcerative colitis.** Gut 35: 132–134
69. Martin LD, Rothschild BM (1989) **Paleopathology and diving mosasaurs.** Am Scientist 77: 460–467
70. Marymont J, Kauffman E (1986) **Osteonecrosis of bone associated with combination chemotherapy without corticosteroids.** Clin Orthop 204: 150–153
71. Matsui M, Saito S, Ohzono K (1992) **Experimental steroid-induced osteonecrosis in adult rabbits with hypersensitivity vasculitis.** Clin Orthop 277: 61–72
72. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A (1988) **Influence of alcohol intake, cigarette smoking and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head.** Clin Orthop 234: 115–123
73. Mayer PJ, Gehlsen JA (1989) **Coagulopathies associated with major spinal surgery.** Clin Orthop 245: 83–88
74. Miller JD, Pattisapu JV (1989) **Disseminated intravascular coagulation associated with spinal cord laceration.** J Trauma 29: 1178–1179
75. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI (1991) **Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head.** N Engl J Med 325: 1476–1481
76. Mirzai R, Chang C, Greenspan A (1999) **The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids.** J Asthma 36: 77–95
77. Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH (1997) **Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus.** J Rheumat 24: 654–662
78. Montella BJ, Nunley JA, Urbaniak JR (1997) **Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy.** In: Urbaniak JR, Jones JP (eds) *Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment.* Am Acad Orthop Surg, Rosemont/IL, pp 125–130
79. Moore LA, Johnson PJ, Bailey KL (1998) **Aortoiliac thrombosis in a foal.** Vet Rec 142: 459–462
80. Muller-Berghaus G (1989) **Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways.** Sem Thromb Hemostasis 15: 58–87
81. Mulliken BD, Renfrew DL, Brand RA (1994) **Prevalence of previously undetected osteonecrosis of the femoral head in renal transplant recipients.** Radiology 192: 831–834
82. Murayama S, Borne JA, Robinson AE (1991) **MR imaging of pediatric hematologic disorders.** Acta Radiol 32: 267–270
83. Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T (1989) **Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of hemostatic abnormalities.** Ann Rheum Dis 48: 672–676
84. Nagasawa K, Tsukamoto H, Tada Y (1994) **Imaging study on the mode of development and changes in avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus.** Br J Rheum 33: 343–347

85. Nakata K, Masuhara K, Nakamura N (1996) **Inducible osteonecrosis in a rabbit serum sickness model: deposition of immune complexes in bone marrow.** Bone 18: 609–615
86. Nishii T, Sugano N, Ohzono K (1995) **Multiple lesions of osteonecrosis depicted by magnetic resonance imaging.** Am J Knee Surg 8: 137–140
87. Ojala AE, Paakko E, Lanning FB (1999) **Osteonecrosis during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective MRI study.** Med Pediatr Oncol 32: 11–17
88. Ono K, Tohjima T, Komazawa T (1992) **Risk factors of avascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus under high-dose corticosteroid therapy.** Clin Orthop 277: 89–97
89. Pardo-Mindan FJ, Salinas-Madrigal L, Idoate M (1992) **Pathology of renal transplantation.** Sem Diagn Pathol 9: 185–199
90. Pattisapu JV, Miller JD, Bell WN (1990) **Spinal cord thromboplastin-induced coagulopathy in a rabbit model.** Neurosurg 27: 549–553
91. Peters M, Plaat BEC, Ten Cate H (1994) **Enhanced thrombin generation in children with sickle cell disease.** Thromb Haemost 71: 169–172
92. Pollock FE, Smith TL, Koman LA (1994) **Decreased microvascular perfusion in the rabbit ear after six hours of ischemia.** J Orthop Res 12: 48–57
93. Pugh SC (1991) **Disseminated intravascular coagulation complicating bilateral cemented total hip arthroplasty.** Anaesth Intens Care 19: 106–108
94. Rao VM, Fishman M, Mitchell DG (1986) **Painful sickle cell crises: bone marrow patterns observed with MR imaging.** Radiology 161: 211–215
95. Resnick D, Pineda C, Trudell D (1985) **Wide-spread osteonecrosis of the foot in systemic lupus erythematosus: radiographic and gross pathologic correlation.** Skeletal Radiol 13: 33–38
96. Rickles FR, O'Leary DS (1986) **Role of coagulation system in pathophysiology of sickle cell disease.** Arch Intern Med 133: 635–641
97. Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, Zurawski D, Mankin HJ (1999) **Risk factors for osteonecrosis in patients with type I Gaucher's disease.** Clin Orthop 362: 201–207
98. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM (1997) **A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women.** Blood 90: 1747–1750
99. Ruco LP, Pittiglio M, Dejana E (1993) **Vascular activation in the histopathogenesis of Hodgkin's disease: potential role of endothelial tissue factor in intravascular thrombosis and necrosis.** J Pathol 171: 131–136
100. Santos E, Boavida JE, Barroso A, Seabra J, Mota C (1989) **Late osteoarticular lesions following meningococcemia with disseminated intravascular coagulation.** Pediatr Radiol 19: 199–202
101. Saito S, Inoue A, Ono K (1987) **Intramedullary hemorrhage as a possible cause of avascular necrosis of the femoral head.** J Bone Joint Surg Br 69: 346–351
102. Saito S, Ohzono K, Ono K (1992) **Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head.** Clin Orthop 277: 98–110
103. Sakai T, Sugano N, Tsuji T (1999) **Early magnetic resonance imaging in a rabbit osteonecrosis model.** Trans Orthop Res Soc 24: 584
104. Schneiderman J, Adar R, Sawdey M (1994) **Chronic glucocorticosteroid administration modulates the response of the fibrinolytic system to bacterial lipopolysaccharide.** Fibrinolysis 8: 238–244
105. Seleznick MJ, Silveira LH, Espinoza LR (1991) **Avascular necrosis associated with anti-cardiolipin antibodies.** J Rheumatol 18: 1416–1417
106. Shapiro SC, Rothstein FC, Newman AJ (1985) **Multifocal osteonecrosis in adolescents with Crohn's disease: a complication of therapy?** J Pediatr Gastroenterol Nutr 4: 502–506
107. Sheikh JS, Retzinger GS, Hess EV (1998) **Association of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus with abnormalities of fibrinolysis.** Lupus 7: 42–48
108. Shimamoto Y, Ohta A, Sano M, Sugai K, Yamaguchi M (1993) **Improved or fatal acute disseminated intravascular coagulation in systemic lupus erythematosus.** Am J Hematol 42: 191–195
109. Shimizu K, Moriya H, Akita T (1994) **Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head.** J Bone Joint Surg Am 76: 215–223
110. Socie G, Selimi F, Sedel L (1994) **Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: clinical findings, incidence and risk factors.** Br J Hematol 86: 624–628
111. Spencer JD, Brookes M (1988) **Avascular necrosis and the blood supply of the femoral head.** Clin Orthop 235: 127–140
112. Szasz I, Morrison RT, Lyster DM (1981) **Bone scintigraphy in massive disseminated bone necrosis.** Clin Nucl Med 1981: 97–100
113. Takada A, Takada Y, Urano T (1994) **The physiological aspects of fibrinolysis.** Thromb Res 76: 1–31
114. Tervonen O, Mueller DM, Matteson EL (1992) **Clinically occult avascular necrosis of the hip: prevalence in an asymptomatic population at risk.** Radiology 182: 845–847
115. Tochen ML (1977) **Bone lesions in a child with meningococcal meningitis and disseminated intravascular coagulation.** J Pediatr 91: 342–343
116. Tsai CL, Liu TK (1992) **Evidence for eicosanoids within the reparative front in avascular necrosis of human femoral head.** Clin Orthop 281: 305–312
117. Vakil N, Sparberg M (1989) **Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease.** Gastroenterology 96: 62–67
118. Van Veldhuizen PJ, Neff J, Murphey MD (1993) **Decreased fibrinolytic potential in patients with idiopathic avascular necrosis and transient osteoporosis of the hip.** Am J Hematol 44: 243–248
119. Van Wersch JWJ, Westerhuis LWJMM, Venekamp WJRR (1990) **Coagulation activation in diabetes mellitus.** Hemostasis 20: 263–269
120. Van Zanten TEG, Statius van Eps LW, Golding RP (1989) **Imaging the bone marrow with magnetic resonance during a crisis and in chronic forms of sickle cell disease.** Clin Radiol 40: 486–489
121. Vela P, Salas E, Batlle E, Marco P (1991) **Primary antiphospholipid syndrome and osteonecrosis.** Clin Exper Rheum 9: 545–546
122. Wang GJ, Hubbard SL, Reger SI, Miller ED, Stamp WG (1984) **Femoral head blood flow in long-term steroid treatment (study of rabbit model).** In: Arlet J, Ficat RP, Hungerford DS (eds) Bone circulation. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 35–37
123. Watanabe T, Tsuchida T, Kanda N (1997) **Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. The predictive role of precipitating autoantibodies.** Scand J Rheumatol 26: 184–187
124. Welch RD, Hogan PM, Groom LJ, Jones JP (1997) **Osteonecrosis of the femoral head associated with colitis in a horse.** In: Urbaniak JR, Jones JP (eds) Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. Am Acad Orthop Surg, Rosemont/IL, pp 181–187
125. Winet H, Hsieh A, Bao JY (1998) **Approaches to study of ischemia in bone.** J Biomed Mater Res 43: 410–421
126. Yamamoto T, Hirano K, Tsutsui H, Sugioka Y, Sueishi K (1995) **Corticosteroid enhances the experimental induction of osteonecrosis in rabbits with Shwartzman reaction.** Clin Orthop 316: 235–243
127. Yamamoto T, DiCarlo EF, Bullough PG (1999) **The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head.** J Bone Joint Surg Br 81: 328–332
128. Yoo MC, Cho YJ, Lee SG (1992) **Bony lesions of professional divers in Korea.** J Korean Orthop Assn 27: 331–340
129. Zhang LD, Kang JF, Xue HL (1990) **Distribution of lesions in the head and neck of the humerus and the femur in dysbaric osteonecrosis.** Biomed Res 17: 353–358