

Das transiente Knochenmarködem-syndrom als Differenzialdiagnose der atraumatischen Femurkopfnekrose im frühen Stadium

C. P. Rader¹; J. Beckmann²; M. Tingart²

¹Praxisklinik Aachen, Franziskus-Hospital; ²Asklepios Klinikum Bad Abbach, Rheumaklinik

Schlüsselwörter

Transiente Osteoporose, Knochenmarködem, Osteonekrose, Anbohrung, Bisphosphonate, Iloprost

Zusammenfassung

Die transiente Osteoporose (oder besser das transiente Knochenmarködemsyndrom) der Hüfte wird heute überwiegend als ein reversibles Vorstadium der Osteonekrose der Hüfte betrachtet. Andere, zumeist ältere Literaturstellen, sehen in diesem regionalen Markraumödem eine eigenständige Erkrankung. Differenzialdiagnostisch muss unter den ischämisch bedingten Erkrankungen, außer dem transienten Knochenmarködemsyndrom und der Osteonekrose, die Osteochondrosis dissecans und die Algodystrophie unterschieden werden. Zusätzlich gibt es an kritisch durchbluteten Gelenkknochen gleichzeitig auftretende oder wandernde Knochenmarksödemsyndrome, deren Ursache ebenfalls un-

bekannt ist. Die Gefahr eines Übergangs in eine Osteonekrose mit nachfolgender Gelenkdestruktion ist aber immer gegeben. Daher ist rasches Handeln geboten. Die Kernspintomografie ist die diagnostische Methode der Wahl. Es gibt in der Literatur für das Knochenmarködem sowohl konservative als auch operative Therapieempfehlungen. Neuere Arbeiten sehen sowohl bei den Frühstadien der Hüftkopfnekrose als auch beim Markraumödem die Anbohrung vor, um sicher die Vermeidung einer Nekrose zu erreichen. Die Infusionstherapie mit Bisphosphonaten und Iloprost ist ebenfalls eine gute Therapieoption, vor allem, wenn das Risikoprofil gegen eine mögliche Osteonekrose spricht.

Keywords

Transient osteoporosis, bone marrow edema, femoral head necrosis, decompression, bisphosphonates, Iloprost

The Transient Bone Marrow Edema Syndrome as a differential diagnosis of femoral head necrosis at an early stage
Osteologie 2010; 19: 24–28
eingereicht: 30. November 2009
angenommen: 11. Januar 2010

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christof P. Rader
Praxisklinik Aachen
Franziskus-Hospital
Sanatoriumstr. 10, 52064 Aachen
Tel.: 02 41/44 888
E-Mail: rader@praxisklinikorthopaedie.de

Erst die Kernspintomografie ermöglichte die direkte Darstellung eines Ödems im Markraum. Zuvor gab es nur indirekte Anzeichen auf Veränderung im Knochenstoffwechsel, z. B. eine Anreicherung in der Skelettszintigrafie. Die Knochenmarködeme (KMÖ) des proximalen Femurs treten im Kernspin als Begleitödeme oder als eigenständige Erkrankung auf. Tritt das KMÖ nicht im Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung auf, wird es als transientes

Knochenmarködem-Syndrom (TKMÖS) bezeichnet.

Somit ist zu unterscheiden: ein KMÖ als Befund im NMR zusammen mit einer Erkrankung oder das KMÖ als isolierte Erkrankung, die dann als TKMÖS anzusprechen ist. Das TKMÖS ist eine Ausschlussdiagnose (21).

Im Kernspin stellt sich ein KMÖ in der T1-Wichtung durch eine Signalminderung

Summary

Today, the transient osteoporosis of the hip (transient bone marrow edema syndrome) is thought to be a reversible pre-stage of the osteonecrosis of the femoral head, while it was supposed to be an independent disease of the hip in the older literature. Differential diagnoses of the transient bone marrow edema are the osteonecrosis of the femoral head, osteochondrosis dissecans and a reflex-dystrophy. Conservative and operative treatment options are reported in the literature. Recently published data favour core decompression as an effective procedure for early-stage osteonecrosis and transient osteoporosis. A hip affected by a transient osteoporosis is always at danger to develop an osteonecrosis; therefore it has to be treated immediately. MRI is the diagnostic gold standard. Conservative and operative treatment options are available. Recently published studies recommend core decompression in early stages of osteonecrosis as well as in patients with a transient bone marrow edema to prevent a progression of the disease. Bisphosphonates and Iloprost are adequate treatment options if there are no risk factors for an osteonecrosis of the femoral head.

dar. In der T2-Wichtung beobachtet man eine Signalerhöhung, die man auch in der sogenannten STIR-Sequenz mit Fettsupprimierung als solche besonders gut identifizieren kann. Im Folgenden soll eine Übersicht des TKMÖS gegeben werden, bei der besonders eine Abgrenzung zur Hüftkopfnekrose des Erwachsenen vorgenommen wird.

Definition

Das transiente Knochenmarködemsyndrom (TKMÖS) (Synonym: transiente Osteoporose oder transient marrow edema) wird in der Literatur als seltene, selbstlimitierende und damit reversible Erkrankung unklarer Genese beschrieben. Das histopathologisch und kernspintomografisch darstellbare Markraumödem betrifft nicht nur die Epiphyse, sondern auch die Metaphyse und kann die angrenzende Diaphyse erreichen. Seit der allgemeinen Verbreitung der Kernspindiagnostik ist die Diagnose des Markraumödems möglich. Gemäß der Literatur tritt das TKMÖS dreimal häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Vorwiegend sind, wie bei der Hüftkopfnekrose, Patienten der dritten bis fünften Lebensdekade betroffen (5, 18, 23). Es gibt bisher keine Stadieneinteilung des transienten Knochenmarködems, was mit der unklaren Ursache zu tun hat (16). Plenk et al. gaben 1997 erstmals mit ihrer histomorphologischen Untersuchung einen weiteren Hinweis, dass das Knochenmarködem ein reversibles Stadium der Hüftkopfnekrose darstellen könnte (16).

Im Gegensatz zur TKMÖS stellt eine aseptische Hüftkopfnekrose eine abakterielle, lokal begrenzte Nekrose des trabekulären Knochens und des dazugehörigen Knochenmarks dar. Die Osteonekrose ist typischerweise gelenknah gelegen; auch hier spielt die Mikrozirkulationsstörung eine wesentliche pathologische Rolle. Meistens ist der konvexe Gelenkpartner betroffen. Die häufigste Lokalisation einer Osteonekrose im Erwachsenenalter ist die Osteonekrose des Hüftkopfes, die aseptische Femurkopfnekrose (7, 11, 14). Männer sind viermal häufiger von einer Hüftkopfnekrose betroffen als Frauen. In 30 bis 70 Prozent der Fälle tritt die Krankheit beidseits auf (14, 15). Nach epidemiologischen Studien schätzt man, dass die Inzidenz für den deutschsprachigen Raum bei 5000 bis 7000 Patienten pro Jahr anzusetzen ist. Etwa fünf bis zehn Prozent aller Hüftprothesen stehen im Zusammenhang mit einer Hüftkopfnekrose und deren Folgen (13).

Abgrenzung TKMÖS zur Hüftkopfnekrose

Hinsichtlich der klinisch-diagnostischen Stadieneinteilung der Femurkopfnekrose hat sich die Klassifikation der Association Research Circulation Osseous (ARCO) von 1995 durchgesetzt. Das erste der fünf möglichen Stadien kann diagnostisch und klinisch einem Markraumödem des Hüftkopfes sehr ähnlich sein. Den ARCO-Subklassifizierungen (Lokalisation und Ausdehnung) kommt in den Studien nur eine geringere Bedeutung zu als den einzelnen Stadien 0–IV (4, 18).

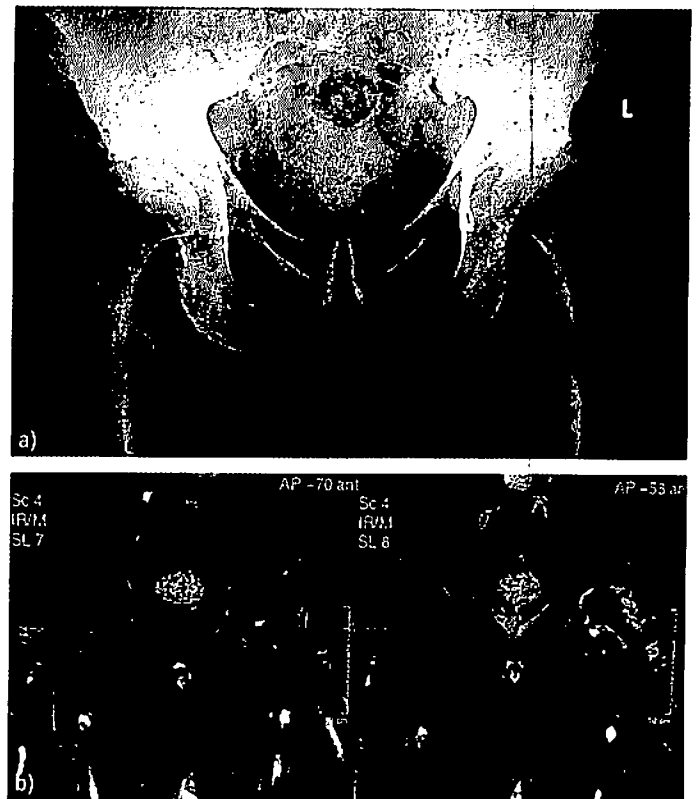
Im ARCO-Stadium I ist eine „restitutio ad integrum“ genauso möglich, wie bei einem TKMÖS. Ab einem ARCO-Stadium II und höher haben reparative Vorgänge den untergegangenen Knochen bestenfalls stabilisiert und narbig heilen lassen, eine deutliche strukturelle Veränderung des trabekulären Knochens hat aber stattgefunden und kann im Röntgenbild oder in der entsprechenden Schnittbilddiagnostik nachvollzogen werden. Meist erkennt man zystische neben sklerotischen Knochenumbauten

Eine Verwechslung der Hüftkopfnekrose Stadium II und höher mit einem KMÖ ist definitionsgemäß und diagnostisch nicht möglich. †

Häufig betrifft das TKMÖS mit seinem Knochenödem auch den Schenkelhals und die Trochanterregion, was bei der Hüftkopfnekrose (HKN) ARCO-Stadium I und II eher ungewöhnlich ist. Bei der HKN demarkiert sich mit zunehmender Dauer der Erkrankung ein Knochenbezirk, der typischerweise medial-anterior gelegen ist. Hiermit ist dann eine klare Abgrenzung zum TKMÖS gegeben. Zudem charakterisieren das „One-Line-“ oder „Double-Line“-Zeichen, die auf reparative Vorgänge am Knochen hindeuten, die HKN. Durch diese Kriterien kann kernspintomografisch die Diagnose gesichert werden und eine manchmal schwierige Abgrenzung zur aktivierten Koxarthrose mit Knochenmarködem, aber ohne demarkierten Knochenbezirk, vorgenommen werden. Natürlich grenzen subchondrale Sklerose, Zysten, verengter Gelenkspalt und osteophytäre Randanbauten die Koxarthrose vom TKMÖS ab.

Beim TKMÖS wird kontrovers diskutiert, inwiefern es sich um ein eigenständiges

Abb. 1
48-jähriger Patient mit transientem Markraumödem und Schmerzen in der linken Hüfte: (a) Röntgen-Beckenübersicht ohne Auffälligkeiten; (b) NMR-Bild T2-Wichtung, koronar; zu sehen ist ein Markraumödem des Hüftkopfes, des Schenkelhalses sowie Anteile der intertrochanteren Region



diges Krankheitsbild (5, 13) oder um ein noch reversibles Anfangstadium der Hüftkopfnekrose handelt (6, 7, 10).

Da auch beim TKMÖS ischämische Pathomechanismen eine Rolle spielen, neigt der Autor ebenfalls zu der Meinung, dass das Knochenmarködem als reversibles Stadium der Femurkopfnekrose anzusehen ist. In eigenen Untersuchungen konnten solche Vorstadien und Verläufe beobachtet werden. Beweisende Untersuchungen hierzu gibt es aber nicht.

Dafür mag sprechen, dass die Dekompression im Anfangsstadium der Hüftkopfnekrose und die Therapie des TKMÖS die Progredienz beider Krankheitsbilder aufhalten kann (17-20).

Differenzialdiagnose Knochenmarködem

Ein KMÖ wird durch eine Vielzahl an Erkrankungen hervorgerufen. Diese möglichen Ursachen eines KMÖ können gut für differenzialdiagnostische Überlegungen verwendet werden. Hierbei sollte nicht nur an die bekannten ischämisch bedingten Ursachen eines KMÖ gedacht werden, sondern es sollten die anderen Ätiologien mit in die Betrachtung gezogen werden. ►Kasten 1 zeigt die verschiedenen Möglichkeiten dieses diagnostischen Befundes und dessen möglichen Ursachen.

Algodystrophie

Prinzipiell ist die Algodystrophie (oder Reflexdystrophie, Complex Regional Pain Syndrom, Reflex Sympathetic Dystrophy, Morbus Sudeck usw.) eine klinische Diagnose, die keiner apparativen Diagnostik bedarf. Im Kernspin wird aber häufig in verschiedenen Abschnitten der Extremität ein KMÖ sichtbar, besonders im I. und II. Stadium. Im Gegensatz zu dem homogenen, nur einen Gelenkabschnitt betreffenden Markraumödem des TKMÖS, ist das KMÖ der Algodystrophie fleckig. Es betrifft mehrere Gelenkabschnitte und nicht nur ein Gelenk wie das TKMÖS. Zudem sind auch alle Gewebeanteile betroffen, also auch Haut, Nerven, Muskeln, Sehnen und Knochen, so dass sich doch anderes klinisches

Mögliche Ursachen eines Knochenmarködems (1, 9, 21, 24)

Ischämisch

- Transitorisches Knochenmarködemsyndrom TKMÖS (transient osteoporosis)
- Sonderformen:
 - wanderndes TKMÖS (regional migratory osteoporosis),
 - schwangerschaftsassoziertes Knochenmarködem,
 - post-transplant distal limb syndrome
- Osteonekrose (osteonecrosis)
- Osteochondrosis dissecans
- Algodystrophie (reflex sympathetic dystrophy [RSD])

Degenerativ

- Osteoarthrose
- rapidly destructive osteoarthritis

Traumatisch

- bone bruise/ment
- Stress-/Insuffizienzfraktur

Tumor

- Primärtumor (Morbus Waldenström)
- Begleitödem Primärtumor (z.B. Osteoid-osteom)

Infektion

- Osteomyelitis

Hämatopoese

Faktoren der Algodystrophie; nach (22)

- Traumen: Frakturen, Nervenverletzungen, Operation, etc.
- viszerale Erkrankungen: Myokardinfarkt, Lungenkarzinom, TBC, Gravidität
- neurogen: Hemiplegie, Herpes zoster, Engpasssyndrome etc.
- arzneimittelinduziert: Barbiturate, Tuberkulostatika, Radiojodtherapie, etc.
- spontan

Bild als beim TKMÖS ergibt. Ätiologische Faktoren der Algodystrophie sind in ►Kasten 2 aufgeführt.

Die Stadieneinteilung nach Steinbroke wird am häufigsten verwendet. Stadium mit der Hyperämie, Stadium II mit der Dystrophie und Stadium III mit der Atrophie lassen eine gute Abgrenzung dieser Erkrankung vom TKMÖS zu. Zudem sind in 90 Prozent aller Fälle die peripheren Gliedmaßenabschnitte, also Hände und Füße involviert.

Wanderndes TKMÖS (regional migratory osteoporosis)

Durch die allgemeine Verbreitung der Kernspins fallen nun auch Knochenödem an anderen Skelettabschnitten auf. Es sollte hier nur darauf hingewiesen werden, dass bei wandernden Arthralgien eben auch KMÖ diesen Schmerzen zugrunde liegen können. Die Erkrankung betrifft besonders die untere Extremität, also Hüfte, Knie, Sprunggelenk und Fußwurzelknochen. Diese Gelenke sind gleichzeitig, zumeist aber nacheinander betroffen. Wie beim TKMÖS erkranken vorwiegend Männer zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Wichtig ist auch der selbstlimitierende, reversible Charakter der Erkrankung (9). Aufklärungen zu rheumatischen Erkrankungen ergeben sich aus dem Krankheitsverlauf.

Schwangerschaftsassoziertes KMÖS

Üblicherweise beginnt das schwangerschaftsassozierte KMÖS im dritten Trimenon der Schwangerschaft, zumeist bei Erstgebärenden. Es ist insgesamt ein seltenes Krankheitsbild. Die Ätiologie ist ungeklärt. Risikofaktoren sind nicht bekannt.

Klinisch zeigt sich eine Hüftgelenkaffektion mit erheblichen Leisten- und Oberschenkelbeschmerzen. Das Kernspinbild erleichtert die Diagnose. Der natürliche Verlauf quält die Patientinnen auch noch Monate nach der Geburt, bis die Beschwerden selbstens ein Jahr nach der Geburt abklingen. Bisher wurde eine konservative Therapie mit Entlastung und klinischen Verlauf

kontrollen favorisiert. Eine österreichische Arbeitsgruppe (1) konnte mit der intravenösen Gabe von Iloprost postpartal in allen neun beschriebenen Fällen ein rasches Abklingen der Symptomatik des KMÖ erreichen und ein operatives Vorgehen vermeiden.

Post transplant distal limb syndrome

In diesem Fall betrifft die Erkrankung Patienten im ersten Jahr nach Nierentransplantation. Es handelt sich um ein gutartiges Krankheitsbild, das die Patienten erheblich in Mitleidenschaft zieht. Typisch sind bilaterale Schmerzen an Füßen, Knien und Hüften. Im Kernspin findet man in den verschiedenen Skelettabschnitten ein KMÖ. Es unterscheidet sich von der steroidinduzierten Osteonekrose durch die Symmetrie der betroffenen Gelenke, den reversiblen Charakter der Krankheit und dadurch, dass kein Zelluntergang des Knochens gesehen wird. Allerdings kann die Unterscheidung zur Osteonekrose zu Beginn schwierig sein. Auch hier wurde in neueren Arbeiten mit dem vasoaktiven Medikament Iloprost eine rasche Besserung der klinischen Beschwerdesymptomatik erzielt, ohne Ausbildung einer Osteonekrose (24).

Osteochondrosis dissecans

Die Osteochondrosis dissecans gehört ebenfalls zu den ischämisch bedingten Knochenkrankungen, in deren Umfeld ein KMÖ an der Hüfte auftritt. Die Osteochondrosis dissecans ist an der Hüfte äußerst selten anzutreffen und am ehesten eine Sonderform der lokalisierten Osteonekrose. Die Reparaturmechanismen des Körpers können den Ischämiebezirk in Grenzen halten, so dass nur ein Teil der Gelenkfläche osteonekrotisch wird und sich demarkiert. Eine Stadieneinteilung kennt man von anderen kritisch durchbluteten Gelenkknochen (Oscaphoideum, mediale Talusrolle und medialer Knieepikondylus). Sie kann auf den Hüftkopf übertragen werden.

Klinik und Therapie des TKMÖS

Das klassische transiente Knochenmarködem normalisiert sich sechs bis zwölf Monate nach Einsetzen der Hüftsymptomatik (5). Gerade bei konservativer Behandlung sind auch längere Verläufe bekannt. Meist beginnt die Erkrankung mit einem akuten Hüftschmerz und einer erheblichen Funktionseinschränkung. Eine Unfallanamnese besteht nur in den seltensten Fällen. Die als sehr schmerzhaft geschilderten Beschwerden gehen zwar mit der Zeit etwas zurück, sie sind jedoch nicht vollständig rückläufig. Die Kernspinuntersuchung sichert die Diagnose TKMÖS.

In acht bis 41 Prozent der Fälle (8, 12) sind andere Regionen des Skelettsystems betroffen: z.B. mediales Tibiaplateau, Humeruskopf, mediale Talusrolle, gegenseitiger Hüftkopf. Radiologisch lässt sich eine diffuse Osteopenie beobachten, die als richtungsweisend eingestuft werden kann. Der Übergang zu der Sonderform einer wandernden transienten Osteoporose kann fließend sein. Die Skelettszintigrafie weist durch eine Traceranreicherung im Hüftkopf auf das Vorliegen vermehrter Knochenumbauprozesse hin. Die Kernspintomografie ist das Diagnostikum der Wahl, um die Diagnose zu sichern. Auf die differenzialdiagnostischen Überlegungen des TKMÖS und als Begleitödem sei hingewiesen.

Guerra et Steinberg (5) empfehlen die konservative Therapie mit Entlastung und symptomatischer Schmerztherapie, gegebenenfalls kombiniert mit Medikamenten, die einen anabolen Knocheneffekt zeigen (Bisphosphonate, Kalzitinin, Vitamin D). Hierunter konnte von der Autorengruppe zwar keine Verkürzung des natürlichen Verlaufes festgestellt werden, jedoch wurden in über 80 Prozent der Fälle zufriedenstellende Ergebnisse erzielt. Der Einsatz von Bisphosphonaten (3), insbesondere der neueren Bisphosphonate wie Zoledronat oder Ibandronat, ist ebenfalls sinnvoll, aber noch Gegenstand laufender Untersuchungen.

Lakhanpal et al. (1987) stellten bei 56 Patienten mit einer Schmerztherapie kombiniert mit Kortison-, Kalzitoninthe-

rapie und Sympathikusblockade eine Beschwerdefreiheit nach zehn Monaten fest. Eine Hüftkopfnekrose wurde nicht beobachtet. Die Vorstellung damals war allerdings, dass es sich beim transienten Knochenmarksödem um einen Algodystrophie handelte.

Eine weitere Möglichkeit der konservativen Therapie des TKMÖS ist die intravenöse Verabreichung von Iloprost, die seit der Studie von Aigner et al. (2005) immer häufiger angewendet wird (2). Ein Vergleich zwischen einem Iloprost-Regime über fünf Tage und drei Wochen Teilbelastung war einer operativen Behandlung mit Decompression und sechs Wochen Teilbelastung ebenbürtig. Gute Ergebnisse konnten auch Tillmann et al. bei Patienten mit multiplen Knochenödemen nach Transplantationen und entsprechender Medikation feststellen (24). Drei Monate nach der Iloprost-Gabe waren die Symptome vollständig rückläufig und ein KMÖ konnte nicht mehr festgestellt werden.

Betrachtet man die transiente Osteoporose als Vorstadium eines Hüftkopfnekrose, bevorzugen andere Autoren die Core Decompression (6, 19, 20). Radke et al. berichten 2003 (19) in 90 Prozent der Fälle über eine sofortige Schmerzfremheit nach Anbohrung (n=22). Die nicht schmerzfreien Patienten (n=2) wiesen im weiteren Verlauf eine klare Demarkierung eines nekrotischen Bezirkes auf, die als Zeichen einer Hüftkopfnekrose gewertet wurden. Hofmann et al. (6) konnten in einer Multi-centerstudie (n=43) ebenfalls nach Core Decompression eine sofortige Schmerzfremheit erreichen. Die operative Behandlung der transienten Osteoporose führte zu einer signifikanten Verkürzung des natürlichen Verlaufes des Knochenmarködems.

Eine klare Empfehlung, ob eine konservative oder operative Therapie bei transientem Knochenmarködem vorgenommen werden soll, kann aufgrund der eingeschränkten Studienlage und der unklaren Ätiologie nicht gegeben werden. Die Autoren bevorzugen jedoch die Anbohrung mit 2,2- oder 2,5-mm-Kirschnerdrähten acht- bis zehnmal in das betroffene Areal. Diese Anbohrungstechnik hat den Vorteil, dass eine iatrogene Schenkelhalsverletzung mit nachfolgender Fraktur quasi ausgeschlossen ist. Zudem wird im Sinne einer gelen-

kerhaltenden Therapie alles unternommen, was das Fortschreiten einer Hüftkopfnekrose nachweislich am besten verlangsamt. Bei TKMÖS mit einem eher geringen Risiko zur Ausbildung einer Hüftkopfnekrose stellen die intravenöse Gabe von „neueren“ Bisphosphonaten oder die Iloprostgabe eine echte Alternative zur Dekompression dar.

Literatur

1. Aigner N, Meizer R, Meraner D et al. Bone marrow edema syndrome in postpartal women: treatment with iloprost. *Orthop Clin North Am* 2009; 40: 241–247.
2. Aigner N, Petje G, Schneider W et al. Bone marrow edema syndrome of the femoral head: treatment with the prostacyclin analogue iloprost versus decompression. *Wien Klin Wochenschrift* 2005; 117: 130–135.
3. Bartl R, Frisch B. Transient Osteoporosis and Bone Marrow Edem. In: Bartl R, Frisch B, Tresckow E, Bartl C, Hrsg. *Bisphosphonates in Medical Practice*. Berlin: Springer 2007.
4. Gangji V, Hanzano JP. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 106–112.
5. Guerra JJ, Steinberg ME. Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 616–624.
6. Hofmann S, Schneider W, Breitensteiner M et al. Die „transiente Osteoporose“ als reversible Sonderform der Hüftkopfnekrose. *Orthopäde* 2000; 29: 411–419.
7. Hofmann S, Kramer J, Plenck H Jr. Die Osteonekrose im Erwachsenenalter. In: Wirth CJ, Zichner L. *Orthopädie und Orthopädische Chirurgie – Becken, Hüfte*. Stuttgart: Thieme 2002; 289–306.
8. Hunder GG, Kelly PJ. Roentgenologic transient osteoporosis of the hip. Clinical syndrome? *Ann Intern Med* 1968; 68: 539–552.
9. Korompilias AV, Karantanas AH, Lykissas MG, Beris AE. Bone marrow edema syndrome. *Skeletal Radiol* 2009; 38: 425–436.
10. Koo KH, Jeong ST, Jones JP Jr. Borderline necrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1999; 361: 158–165.
11. Kramer J, Breitensteiner M, Imhof H et al. Bildgebung bei der Hüftkopfnekrose. *Orthopäde* 2000; 29: 380–388.
12. Lakhanpal S, Ginsburg WW, Luthra HS, Hunder GG. Transient regional osteoporosis. A study of 56 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1987; 106: 444–450.
13. Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA et al. Osteonecrosis of the hip: Management in the twenty-first century. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 94: 833–853.
14. Mont MA, Hungerford DS. Current concepts review: Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 459–474.
15. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Current concepts review: Non traumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1117–1132.
16. Plenck HJ, Hofmann S, Eschberger J et al. Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip. *Clin Orthop* 1997; 334: 73–84.
17. Rader CP, Gomille T, Eggert-Durst M et al. Ergebnisse nach Hüftkopfanbohrung bei der Hüftkopfnekrose des Erwachsenen – 4–18 Jahre Verlaufs kontrolle. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1997; 135: 1–11.
18. Radke S, Kirschner S, Seipel V, Rader C. Treatment of transient bone marrow oedema of the hip – comparative study. *Int Orthop* 2003; 27: 149–152.
19. Radke S, Rader C, Kenn W et al. Transient marrow edema syndrome of the hip: results after core decompression. A prospective MRI-controlled study in 22 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003; 123: 223–227.
20. Radke S, Kirschner S, Seipel V et al. Magnetic resonance imaging criteria of successful core decompression in avascular necrosis of the hip. *Skeletal Radiol* 2004; 33: 519–523.
21. Radke S. Markraumödem. In: Peters KM, König D Hrsg. *Fortbildung Osteologie 2*, 1. Aufl. Heidelberg: Steinkopff 2008.
22. Schilling F. Das reflexdystrophische Syndrom. *Ver Dtsch Ges Rheumatol* 1980; 6: 167–172.
23. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 34–41.
24. Tillmann FP, Jäger M, Blondin D et al. Intravenous iloprost: a new therapeutic option for patients with post-transplant distal limb syndrome (PTDLS). *A J Transplant* 2007; 7: 667–671.