

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Osteonekrose - Pathologische

Grundlagen

Wilke I, Becker S

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2007; 14 (1), 3-6

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Osteonekrose – Pathologische Grundlagen

I. Wilke, S. Becker*

Osteonekrose ist ein pathologischer Prozeß, in dem Knochengewebe – auch in seiner zellulären Struktur – in einen Prozeß des Sterbens und der Gewebenekrose übergeht. Die physiologischen Grundlagen der Genese einer Osteonekrose sind häufig unklar! Diese Unklarheiten setzen sich auch auf dem zellulären, pathobiologischen Niveau fort. Klar wird, daß noch ein enormer Forschungsbedarf besteht, die unterschiedlichen Phänomene der Osteonekrose aufzuklären, um letztlich sinnvolle therapeutische Strategien zu entwickeln.

Osteonecrosis is a pathological process that destroys bone tissue – also on a cellular level – which leads to a process of tissue necrosis and cell death. The physiological basis of the genesis of osteonecrosis is often not clear. These uncertainties also apply on the cellular and pathological level. It is obvious that there is an enormous need for scientific research in order to develop adequate therapeutic strategies. J Miner Stoffwechs 2007; 14 (1): 3–6.

Die Osteonekrose ist ein pathologischer Prozeß, der aus einer direkten oder indirekten Verletzung oder Beschädigung der vaskulären Versorgung des Knochens resultiert [1]. Die Folge davon sind der Tod der Zellen des Knochens und des Knochenmarks [2]. Die avaskuläre Osteonekrose betrifft alle Zelltypen im Knochen und im Knochenmark (Osteozyten, hämatopoetische Zellen und Adipozyten). Ausgenommen davon ist die Sichelzellenanämie und Morbus Gaucher, wo sich eine Nekrose nur im Bereich des Knochenmarks, welches bei diesen Erkrankungen hauptsächlich aus Adipozyten (gelbes Mark) besteht [1, 3], entwickelt. Allerdings gibt es noch eine Vielzahl von ungeklärten Faktoren und Prozessen, die letztlich zum Absterben des Gewebes führen. Sehr wenig ist bisher über die zellulären Abläufe des nekrotischen Geschehens bekannt. Möglicherweise gibt es nicht nur eine Osteonekrose, sondern eine Vielzahl unterschiedlicher Typen, deren zellbiologisches Geschehen verschieden ist.

Die Faktoren, die zu einer Osteonekrose führen, scheinen sehr variabel zu sein, da eine oder mehrere pathophysiologische Veränderungen eine Osteonekrose induzieren können. Alle bisher bekannten Ursachen der Osteonekrose führen zu demselben Phänomen: Verlust der Blutzufuhr eines Knochens, an oder um ein Gelenk herum, sowie Ischämie von Knochenzellen [4]. Eine definierte Prävalenz für die Krankheitsinduktion ist bisher nicht bekannt [5]. Allerdings gibt es eine Reihe von Krankheiten, die die Entwicklung einer Osteonekrose begünstigen (Tab. 1). Jedes Jahr werden in den USA etwa 10.000 bis 20.000 neue Fälle (NIH) an Osteonekrose diagnostiziert [6]. Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt dabei 8:1. Die überwiegend von Osteonekrose betroffenen Gelenke sind in Tabelle 2 dargestellt. Das Alter der Patienten mit diagnostizierter Osteonekrose liegt etwa zwischen 30 und 50 Jahren [5, 6].

Die Blutversorgung des Knochens spielt eine bedeutende Rolle für die Knochenphysiologie und erreicht etwa 5–10 Prozent des gesamten Blutumsatzes des Herzens. Das vaskuläre System des Knochens kann in drei Haupteinheiten unterteilt werden [7]:

1. Afferente Gefäße mit den folgenden Einheiten der epi- und metaphysalen Arterien, den Versorgungsarterien und den periostalen Arterien,
2. das mikrovaskuläre Netzwerk mit seinen medullären Sinusoiden sowie den kortikalen und periostalen Kapillaren,

3. efferente Gefäße mit den Sammel-Sinusoiden, den epiphyysalen und metaphysalen Venen, den Versorgungsvenen und den periostalen Venen

Keine dieser Komponenten kann als von den anderen unabhängig betrachtet werden [7].

Childs [1] beschreibt eine eingeschränkte Blutzirkulation durch folgende Mechanismen:

1. Verletzung einer Arterie oder exzessiver Druck an arteriellen Gefäßen
2. Mechanische Störung der arteriellen Blutversorgung
3. Verschuß von arteriellen Gefäßen
4. Behinderung des venösen Ausflusses

Zudem beschreibt Childs [1], daß osteonekrotischer Knochen nicht avaskulär ist! Die Gefäße sind vorhanden, aber es existiert ein unschwelliger Prozeß, der den Blutfluß zu dem versorgten Knochen stört. Der physiologische Fluß des Blutstroms wird durch autoimmune, humorale und metabolische Faktoren beeinflusst. Durch bessere Kenntnisse der vasoaktiven Rezeptoren innerhalb des Knochens bietet sich ein weites, bisher noch nicht ganz bekanntes Untersuchungsfeld.

In vielen Publikationen konnte die Bedeutung der Blutversorgung und der Angiogenese für die Osteogenese darge-

Tabelle 1: Hauptursachen einer nichttraumatisch bedingten Osteonekrose (mod. nach [1])

Alkoholmißbrauch
Antiphospholipid-Antikörper
Autoimmunkrankheiten, die mit einer Vaskulitis assoziiert sind (SLE, PMR, RA etc.)
Chemotherapie
Kortikosteroid-Therapie
Dislokation eines Gelenks
Frakturassoziierte Fettembolie eines großen Knochens
HELLP-Syndrom
HIV-Infektion
Hyperurikämie
Idiopathien
Koagulopathien, Thrombophilie, Hypofibrinolyse assoziiert mit Hyperöstrogenomie
M. Caisson – Dysbarismus oder Taucherkrankheit
M. Gaucher
M. Legg-Calve-Perthes
Myeloproliferative Erkrankungen, Leukämie
Radiotherapie
SARS
Septischer Schock (SIRS, MODS)
Sichelzellen-Hämoglobinopathien
Schwangerschaft
Thrombogenese
Transplantationen von Geweben und Organen
Traumatische Verletzungen
Überempfindlichkeitsreaktionen
Veränderte rote Blutzellen (Sichelzellen, Thalassämie)

Aus der Abteilung Tissue Engineering, fzmb e.V., Bad Langensalza und der *III. Abteilung des Operativen Wirbelsäulenzentrums, Orthopädisches Spital Speising, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Ingo Wilke, Leiter Abteilung Tissue Engineering, fzmb e.V., D-99947 Bad Langensalza, Geranienweg 7, E-Mail: iwilke@fzmb.de

stellt werden. Scheinbar scheint das Gefäßendothelium einen wichtigen Punkt bei der skelettalen Homöostase darzustellen [8]. Zudem spielen vaskuläre, endotheliale Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Mineralisation während der endochondralen Knochenbildung. Auch konnte gezeigt werden, daß vaskuläre, endotheliale Zellen potentielle Modulatoren des Knochenstoffwechsels bilden können. Zu diesen Zytokinen zählen beispielsweise der Fibroblasten-Wachstumsfaktor, Interleukin-1 und Interleukin-6 sowie Prostazyklin. Umgekehrt werden die Zellen wiederum von einer Reihe von Hormonen wie dem Parathyroid-Hormon, Progesteron, Östrogen und verschiedenen Zytokinen beeinflusst. Deswegen kann man schließen, daß diese Zellen dem Knochen-Zell-Kommunikationsnetzwerk zugeordnet werden können [7]. Der vaskuläre, endotheliale Wachstumsfaktor spielt eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Mineralisierung während der endochondralen Knochenbildung [9]. Vor allem aber wird klar, welche eminente Bedeutung das Gefäßsystem für den Knochen hat. Das Verständnis der Regulation der einzelnen Faktoren, die das Gefäßsystem und den Knochenumbau beeinflussen, stellt einen besonders faszinierenden Wissenschaftszweig dar. Allerdings ist man noch weit von einem allgemeingültigen Verständnis dieser komplexen Regulationsmechanismen entfernt.

Veränderungen in der mikroangiopathischen Physiologie verursachen das Absterben des Knochens. Aus diesem Zelltod in der Knochenstruktur resultiert wiederum ein Verlust an Gelenkfunktion mit eingeschränkter Mobilität und Mikrofrakturierung, was schließlich z. B. zum Kollaps der artikulären Gelenkoberfläche führt [1].

In den letzten Jahren scheint es immer deutlicher zu werden, daß intravaskuläre Koagulationen [10–12] eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Osteonekrose spielen. Endothelschäden von subchondralen Kapillaren und Sinusoiden mit Freisetzung von Gewebsfaktoren sind möglicherweise der Auslöser einer Thrombozytenaggregation und Fibringerinnung, die sich über intraossäre Kapillaren, Sinusoide, Arteriolen, Venolen und Venen ausbreiten [11, 12].

Es konnte zudem berichtet werden, daß etwa 82 % aller Osteonekrosepatienten zumindest eine Gerinnungsabnormalität aufwiesen – im Vergleich mit der Kontrollgruppe (30 %). 47 % aller Osteonekrosepatienten wiesen zwei Gerinnungsabnormalitäten auf. Bei vielen Patienten zeigten sich erhöhte Inhibitoren der Plasminogen-Aktivatoren (42 %). IgG-Antikörper gegen Anticardiolipin wiesen 34 % der Patienten auf. Im Gegensatz zu diesen Befunden fanden Lee et al. [13] keine Unterschiede oder Abnormalitäten in den Blutgerinnungsfaktoren bei Osteonekrosepatienten in Ostasien – im Vergleich zu ausgewählten Kontrollgruppen. Woraus sich diese Unterschiede erklären, ist derzeit noch unklar. Lee führt diese auf ethnische Unterschiede zurück. Sehr schwierig ist die Differenzierung von auslösenden Faktoren der Pathogenese bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren. Besonders deutlich weisen HIV-Patienten häufig mehrere Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol, Kortikoidbehandlung, Hyperlipidämie, Hyperviskosität) auf [12, 14–17]. Auch fördert eine antivirale Therapie mit Protease-Inhibitoren eine Osteonekrose.

Aus einer persistenten, unterbrochenen Blutzufuhr, Fett-embolie, Stickstoffbläschen oder sichelförmigen, roten Blutkörperchen resultiert eine reduzierte Sauerstoffzufuhr, die letztlich zu einer Gewebhypoxie mit fatalen Folgen für das zelluläre Niveau führen kann. Durch die zelluläre

Tabelle 2: Überwiegend von Osteonekrose betroffene Gelenke mit absteigender Prävalenz (mod. nach [1])

Hüfte	Handgelenk
Knie	Ellbogen
Schultern	Patella
Zehen/Fuß (Talus)	

Hypoxie steigt die Zell-Permeabilität, und damit erhöht sich der Einstrom an Flüssigkeit in die Zelle, was eine starke Veränderung der zellulären Elektrolytkonzentration für die Zelle bedeutet. Dies führt zum Anschwellen der Zelle [1, 4]. Schließlich, bei anhaltendem Zellstreß, kommt es zur Zerstörung der Zelle.

Die nekrotischen Zelltrümmer werden durch fibrilläres Gewebe ersetzt, bei gleichzeitiger Resorption des toten weichen und harten Gewebes durch Makrophagen und Osteoklasten. Die nekrotische Epiphyse wird durch hämatopoetisches Fettgewebe wiederbesiedelt und schließlich durch architektonisch abnormalen und biomechanisch schwachen Knochen ersetzt. Die Nekrose der adipösen und hämatopoetischen Zellen ist am zweiten postoperativen Tag (am Rattenmodell) histologisch sichtbar. Nekrosen im subchondralen und trabekulären Knochen werden erst nach dem 5. Tag sichtbar. Später infiltrieren undifferenzierte, mesenchymale Zellen das nekrotische Mark, welches später durch gut vaskularisiertes, fibrilläres Gewebe ersetzt wird, das auch Makrophagen mitzieht, die das tote Weichgewebe resorbieren. Osteoklasten resorbieren währenddessen das tote Knochengewebe [18–20].

Weinstein und Kollegen berichten bei Patienten mit einer Glukokortikoid-induzierten Osteonekrose von apoptotischen Osteozyten in Femurköpfen. Mäusen, denen vier Wochen lang Glukokortikoide verabreicht wurden, zeigten eine dreifach höhere Prävalenz einer Osteoblasten-Apoptose in spongiösen Bereichen der Wirbelkörper. Zudem zeigten 28 % aller Osteozyten im metaphysalen Knochen alle Anzeichen einer Apoptose.

Apoptotische Zellen unterscheiden sich deutlich von nekrotischen Zellen! Man könnte die Apoptose auch als ein geordnetes und zielgerichtetes Sterben bezeichnen. Als das funktionelle Gegenteil der Mitose dient Apoptose eher der Regulation der Zellzahlen in der Aufrechterhaltung von adulten Geweben wie dem Gewebe des Corneaepithels, der intestinalen Mukosa, der Epidermis, Blut und Knochen [21]. Apoptotische Zellen weisen eine starke nukleäre Kondensation, Chromatin-Kontraktion, Volumenreduzierung und Aktivierung einer Endonuklease auf, die die DNA in Oligonukleosomen von 180–200 Basenpaare spaltet. Im postnatalen und adulten Skelett reguliert die Apoptose das Knochenvolumen und dessen Architektur, indem sie die Balance zwischen Proliferation, Differenzierung und Tod der Osteoblasten und Osteoklasten reguliert.

Eine Osteoklasten-Apoptose wird durch die Gegenwart von Östrogenen [22, 23], selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs) [24–26], Bisphosphonaten [27] und Glukokortikoiden [28] gesteigert und durch Calcitonin [29] und den Makrophagen stimulierenden Faktor [30] gehemmt bzw. supprimiert. Auch die Osteoblasten-Apoptose wird durch eine Vielzahl von Zytokinen, wie FGF, FGF2, IGF-I, IGF-II und PDGF, reguliert. Zudem wird die Apoptose durch Glukokortikoide [31–33], humanen T-Zell-Leukämie-Virustyp I Tax-Protein [34] und den Tumornekrosefaktor [31, 34, 35] induziert. Gehemmt wird die Apoptose

der Osteoblasten durch diverse Zytokine wie beispielsweise den Transforming Growth Factor- β und Interleukin-6-Typen, die im Knochen/Knochenmarksraum gegenwärtig sind.

Osteozyten sind die am häufigsten vorkommenden Zellen des Knochens, doch nach wie vor ist ihre Funktion im Knochenmetabolismus unklar. Sie stammen von Osteoblasten ab und bleiben durch „gap junctions“ miteinander verbunden, nachdem sie in die Knochenmatrix eingebaut wurden. Eine Glukokortikoid-induzierte Osteozyten-Apoptose könnte beispielsweise die mechanosensorische Funktion dieses Zellverbands unterbrechen und damit eine funktionelle Adaptation des Knochens unterbinden. Mikroverletzungen würden dann mangels Registrierung der Osteozyten nicht mehr repariert werden können [36].

Wie auch immer der exakte Mechanismus aussieht, es ist klar, daß die Osteozyten-Apoptose eine wichtige Rolle bei der Remodellierung des Ersatzes von mikrogeschädigtem Knochengewebe durch gesundes Knochengewebe spielt.

Zusammenfassung

Insgesamt kann festgehalten werden, daß es sehr schwierig bis gänzlich unmöglich ist, eine exakte und genaue Pathophysiologie und Zellbiologie der Osteonekrose zu formulieren. Dazu ist die Genese der Osteonekrose in ihrer Vielzahl von Faktoren zu unterschiedlich. Andererseits wird deutlich, daß, um alle Faktoren, die zu einem zellbiologischen Verständnis der Osteonekrose führen, zu ermitteln, noch ein enormer Wissens- und Forschungsbedarf nötig ist. Diese Review kann nur kurz bestimmte Parameter der Forschung darstellen.

Literatur:

- Childs SG. Osteonecrosis: death of bone cells. *Orthop Nurs* 2005; 24: 295–301.
- Jones JP. Epidemiologische Risikofaktoren für die nichttraumatische Osteonekrose. *Orthopäde* 2000; 29: 370–9.
- Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 500–7.
- Steinberg ME, Mont MA. Osteonecrosis. In: Chapman M (ed). *Chapman's orthopedic surgery*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; 3263–308.
- Donohue JP. Osteonecrosis (avascular necrosis of bone): <http://patients.upToDate.com/topic.asp?file=orthrheum/7387&title=Alcohol>
- NIH Publication No. 06–4857. Questions and Answers about Osteonecrosis (Avascular Necrosis): <http://www.niams.nih.gov/hi/topics/osteonecrosis/index.htm>
- McCarthy I. The physiology of bone blood flow: a review. *J Bone Joint Surg* 2006; 88-A (Suppl 3): 4–9.
- Trueta J. The role of the vessels in the osteogenesis. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 45: 402–18.
- Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999; 5: 623–8.
- Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Role of thrombosis in osteonecrosis. *Curr Haematol Rep* 2003; 2: 417–22.
- Jones JPI. Intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin Orthop* 1992; 277: 41–53.
- Jones LC, Mont MA Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, Glueck CJ. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 783–91.
- Lee JS, Koo KH, Ha YC Koh KK, Kim SJ, Kim JR, Song HR, Cho SH. Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Res Rel Res* 2003; 417: 270–6.
- Gasiorowski J, Knysz B, Sokolska V, Gladysz A. Avascular necrosis of femoral heads in a man with HIV infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 708.
- Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *Aids* 2003; 17: 1–9.
- Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 2): S91–5.
- Valencia ME, Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Moreno V, Lahoz JG. Avascular necrosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment: study of seven cases. *HIV Clin Trials* 2003; 4: 132–6.
- Bejar J, Peled E, Boss JH. Vasculature deprivation-induced osteonecrosis of the rat femoral head as a model for therapeutic trials. *Theor Biol Med Model* 2005; 2: 24.
- Bejar J, Misselevich I, Peled E, Zinman C, Reis DN, Boss JH. Pyogenic granuloma-like reaction in the necrotic, vessels-deprived femoral head of the rat. *Exp Mol Pathol* 2005; 78: 140–3.
- Boss JH, Misselevich I, Bejar J, Norman D, Zinman C, Reis DN. Experimentally gained insight – based proposal apropos the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Med Hypotheses* 2004; 62: 958–65.
- Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1977; 26: 239–57.
- Hughes DE, Dai A, Tiffie JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- β . *Nat Med* 1996; 2: 1132–6.
- Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med* 1997; 186: 489–95.
- Arnett TR, Lindsay R, Kilb JM, Moonga BS, Spowage M, Dempster DW. Selective toxic effects of tamoxifen on osteoclasts: comparison with the effects of oestrogen. *J Endocrinol* 1996; 149: 503–8.
- Lutton JD, Moonga BS, Dempster DW. Osteoclast demise in the rat: physiological versus degenerative cell death. *Exp Physiol* 1996; 81: 251–60.
- Grasser WA, Pan LC, Thompson DD, Paralkar VM. Common mechanism for the estrogen agonist and antagonist activities of droloxifene. *J Cell Biochem* 1997; 65: 159–71.
- Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478–87.
- Dempster DW, Moonga BS, Stein LS, Horbert WR, Antakly T. Glucocorticoids inhibit bone resorption by isolated rat osteoclasts by enhancing apoptosis. *J Endocrinol* 1997; 154: 397–406.
- Selander KS, Harkonen PL, Valve E, Monkkonen J, Hannuniemi R, Vaananen HK. Calcitonin promotes osteoclast survival in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 122: 119–29.
- Fuller K, Owens JM, Jagger CJ, Wilson A, Moss R, Chambers TJ. Macrophage colony-stimulating factor stimulates survival and chemotactic behavior in isolated osteoclasts. *J Exp Med* 1993; 178: 1733–44.
- Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Parfitt AM, Manolagas SC. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 793–802.
- Hill PA, Tumber A, Meikle MC. Multiple extracellular signals promote osteoblast survival and apoptosis. *Endocrinology* 1997; 138: 3849–58.
- Gronowicz GA, McCarthy MB, Zhang H, Zhang W. Insulin-like growth factor II induces apoptosis in osteoblasts. *Bone* 2004; 35: 621–8.
- Kitajima T, Imamura T, Takasaki I, Kawahara K, Okano T, Tokioka T, Soejima Y, Abeyama K, Maruyama I. Induction of apoptosis in murine clonal osteoblasts expressed by human T-cell leukemia virus type I tax by NF- κ B and TNF- α . *J Bone Miner Res* 1996; 11: 200–10.
- Tsuboi M, Kawakami A, Nakashima T, Matsuoka N, Urayama S, Kawabe Y, Fujiyama K, Kiriya T, Aoyagi T, Maeda K, Eguchi K. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 222–31.
- Frost HM. Micropetrosis. *J Bone Joint Surg Am* 1960; 42-A: 144–50.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)