



Online verfügbar unter www.sciencedirect.com

ScienceDirect

**Fuß &
Sprunggelenk**

www.elsevier.com/locate/fuspru

Originalartikel und Übersichtsarbeiten zum Themenschwerpunkt

Knochenmarködem – Ätiologie und Behandlung

Bone marrow edema – Etiology and treatment

F.P. Gaube^a, C. Behzadi^b, W. Böcker^a, H. Polzer^a, S.F. Baumbach^{a,*}

^aKlinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Muskuloskelettales Universitätszentrum München (MUM), LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland

^bRadiologie München im Ärztehaus Harlaching, München, Deutschland

Received 17 December 2024; accepted 13 January 2025
Available online 26 February 2025



SCHLÜSSELWÖRTER:

Knochenmarködem;
Knochenmarködemsyndrom;
Algorithmus;
Bisphosphonate;
Iloprost

Zusammenfassung

Über die letzten Jahrzehnte kam es zu einer deutlichen Zunahme der Diagnose „Knochenmarködem“ (KMÖ). Bei dem KMÖ handelt es sich aber primär um einen radiologisch-deskriptiven Begriff. Ein KMÖ kann durch eine Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen ausgelöst werden. Im Rahmen dieser narrativen Übersichtsarbeit soll ein standardisierter Diagnosealgorithmus vorgestellt und die vorhandene Evidenz zu der additiven Therapie zusammengefasst werden.

Der Diagnosealgorithmus basiert auf einer sequenziellen Diagnostik, die neben dem MRT, Röntgen / CT, ein Basislabor, sowie ein differenziertes, endokrinologisches Labor und eine DXA umfasst. Sequenziell werden so traumatische, inflammatorische, septische, mechanisch/degenerative, ischämisch/neurogene, neoplastische, und metabolische Ursachen für das KMÖ abgearbeitet. Erst wenn keine Ursache für das KMÖ gefunden werden konnte, sollte dieses als ein Knochenmarködemsyndrom bezeichnet werden.

Der wichtigste Pfeiler der Therapie des KMÖ ist die Identifikation und Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung. Nur wenn diese adressiert wird, kann eine dauerhafte Heilung erzielt werden. Additiv zu der Therapie der Grunderkrankung, oder beim KMÖ isoliert, können konservative (NSARs ± Immobilisation ± Teilbelastung, Stoßwelle, gepulste elektromagnetische Felder) oder medikamentöse Therapien (Bisphosphonate oder Iloprost) angeboten werden. Alle medikamentösen Therapien sind Off-label und somit Aufklärungspflichtig. Die chirurgische Therapie hat nach Ansicht der Autor:innen keinen Stellenwert.

E-mail: Sebastian.Baumbach@med.uni-muenchen.de (S.F. Baumbach).

* Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dr. Sebastian Baumbach. Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Muskuloskelettales Universitätszentrum München (MUM), LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland, Ziemssenstr. 5, 80336 München, Deutschland.

<https://doi.org/10.1016/j.fuspru.2025.01.004>

KEYWORDS:

Bone marrow edema;
Bone marrow edema
syndrome;
Algorithm;
Bisphosphonates;
Iloprost

Abstract

Over the last decades, there has been a significant increase in the diagnosis of „bone marrow edema” (BME). BME is primarily a radiological-descriptive term. It can be caused by a variety of physiological and pathophysiological processes. This narrative review aims to present a standardized diagnostic algorithm and summarize the existing evidence on adjunctive therapies.

The diagnostic algorithm is based on a sequential diagnostic approach, which includes MRI, X-ray/CT, basic laboratory tests, a detailed endocrinological laboratory workup, and DXA. This sequential process addresses traumatic, inflammatory, septic, mechanical/degenerative, ischemic/neurogenic, neoplastic, and metabolic causes of BME. Only when no specific cause has been identified, the BME should be classified as a bone marrow edema syndrome (BMES).

The cornerstone of BME therapy is identifying and treating the underlying pathology. Only by addressing the cause long-term recovery can be achieved. In addition to treating the primary disease or in cases of isolated BMES-adjunctive conservative therapies (e.g., NSAIDs ± immobilization ± partial weight-bearing, shockwave therapy, pulsed electromagnetic fields) or pharmacological treatments (e.g., bisphosphonates or iloprost) may be considered. All pharmacological treatments are off-label and therefore require an informed consent. According to the authors, surgical treatment is not part of BME Management.

Einleitung

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit der Magnetresonanztomographie (MRT) sehen wir eine dramatische Zunahme der Diagnose „Knochenmarködem” (KMÖ). Seit der Erstbeschreibung 1988 durch Wilson et al. [1] wurden eine Vielzahl von Synonymen verwendet, u.a. Knochenödem, Knochenprellung, Knochenmarkläsion, Knochenmarködem-ähnliche Läsion, transiente Osteoporose, oder Osteitis [2]. Allerdings handelt es sich bei einem KMÖ primär um einen deskriptiven Term, der im MRT ein intermediäres Signal in T1, ein hohes Signal in T2 und ein hyperintenses Signal in den Short Tau Inversion Recovery (STIR) entspricht [3]. Typischerweise ist das KMÖ nicht klar begrenzt und kann anatomische Grenzen überschreiten [4]. Ein mögliches zukünftiges, alternatives Diagnostikum könnte das Dual-Energy CT (DECT) sein. Im Rahmen einer Metaanalyse berichteten Wang et al. [5] über eine gepoolte Sensitivität von 0,82 und Spezifität von 0,95 für das DECT bei Patient:innen mit Verletzungen der unteren Extremität.

Das KMÖ entspricht einem bildmorphologischen Symptom, das durch eine Vielzahl von unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen ausgelöst werden kann [2]. Das MRT ist allerdings nicht in der Lage angeschwollene Zellen von einer Akkumulation von Flüssigkeit, einer Inflammation oder frischem granulomatösem Gewebe zu unterscheiden. Alles kommt als KMÖ

zur Darstellung [4]. Daher empfehlen einige Autor:innen aktuell die Verwendung des alternativen Begriffs „edema-like marrow signal intensity (ELMSI)”, da dieser eher der histopathologischen Diagnose entspricht [2,4]. In der aktuellen Arbeit verwenden die Autor:innen weiterhin den Begriff KMÖ.

Da es sich bei dem KMÖ um ein Symptom handelt, ist es unsere Aufgabe als Ärzte/ Ärztinnen die Ursache zu identifizieren. Die Ursache für den Schmerz eines schmerzhaften KMÖ ist unzureichend verstanden. Ob das KMÖ selbst Schmerzen verursacht, ist unbekannt. Es wird davon ausgegangen, dass vor allem die zugrundeliegende Pathologie für die Schmerzen verantwortlich ist. Als mögliche Ursachen für die Schmerzen bei KMÖs werden ein erhöhter intraossärer Druck mit Irritation der sensorischen Nerven im Knochenmark, erhöhter, fokaler Konchensatz, Mikrofrakturen, und/oder Reizung des Periosts diskutiert [3].

Aufgrund dieser Unspezifität sowie den multiplen Pathologien, die in einem KMÖ resultieren können, kommt es regelmäßig zu multiplen Arztkontakten und repetitiven, häufig unnötigen Untersuchungen. Die daraus entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem sowie die zunehmende Frustration der Patient:innen lassen sich durch einen standardisierten Diagnosealgorithmus deutlich reduzieren. Nur wenn keine Ursache identifiziert werden konnte, sollte das KMÖ als Knochenmarködemsyndrom (KMÖS) bezeichnet werden. In der folgenden

Übersichtsarbeit sollen die Ursachen, Diagnostik und Therapie des schmerzhaften Knochenmarködems(-Syndroms) beschrieben werden.

Das physiologische Knochenmarködem

Unter dem Oberbegriff KMÖ muss das schmerzhaftes KMÖ von dem nicht schmerzhaften / physiologischen KMÖ unterschieden werden. Das physiologische Knochenmarködem entspricht einer adaptiven Reaktion des Körpers ohne jeglichen Krankheitswert. Bei Kinder treten wachstumsbedingte, selbst-limitierende KMÖ z.B. im Bereich der Wachstumsfuge des Kniegelenks [6] oder der Wirbelsäule [7] auf. Bei postpartalen Frauen kann ein physiologisches KMÖ im Bereich der Iliosakralen Gelenke, a. e. aufgrund von erhöhten Scherkräften, entstehen [8]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass es auch bei Leistungssportlern zu a.e. reaktiven, asymptomatischen KMÖ kommt. Es konnte eine asymptomatische KMÖ Prävalenz von 64% bei professionellen Balletttänzer:innen [9] und von 29% nach einem Marathon [10] nachgewiesen werden.

Histopathophysiologie

Der genaue histopathologische Entstehungsmechanismus ist nicht zweifelsfrei geklärt [11]. In den meisten histologischen Untersuchungen wurden vor allem lymphozytäre Infiltrate, Fibrose, Hypervaskularisation und eine reduzierte Mineralisierung des Knochens nachgewiesen [4]. Die histopathologischen Befunde unterscheiden sich dabei entsprechend der zugrundeliegenden Pathologie. Bei einer traumatischen Genese kommt es aufgrund der Verletzung der trabekulären Struktur zu einer vermehrten Ansammlung von interstitieller Flüssigkeit und Blut [12]. Bei der rheumatoiden Arthritis kommt es zu inflammatorischen Infiltraten mit proinflammatorischen Zytokinen und somit zu einer Aggregation von Lymphozyten und einer Neovaskularisation [13]. Bei anderen rheumatologischen Erkrankungen kann es zu einer Hypoämie mit ausgeprägter Sklerosierung und knöcherner Destruktion kommen [14]. Bei der fortgeschrittenen Arthrose zeigt sich eine Fibrose mit Nekrosen des Knochenmarks [4].

Ursachen

Eine Vielzahl von Ursachen kann zur Ausbildung eines schmerzhaften KMÖ führen. Prinzipiell erscheint die Einteilung der verschiedenen Ursachen entsprechend ihrer Ätiologie sinnvoll. Je

nach Fachdisziplin werden diese in unterschiedliche, meist unvollständige, Kategorien eingeteilt [3,15,16]. Die häufigsten Kategorien sind traumatisch, mechanisch/degenerativ, ischämisch, metabolisch (osteoporotisch) oder idiopathisch [17–21]. Nach Ansicht der multidisziplinären Konsensusgruppe der LMU sind diese um die Gruppen infektiös/septisch, inflammatorisch/rheumatisch und neoplastisch zu ergänzen. Eine vollständige Auflistung der acht Kategorien ist in Tab. 1 dargestellt [15].

Diagnostika

Um die Ursache für das „Symptom“ Knochenmarködem zu identifizieren und unnötige Diagnostik zu vermeiden, definierte die Konsensusgruppe der LMU München einen standardisierten Algorithmus. Die notwendige, sequenzielle Diagnostik umfasst das MRT, Röntgen / CT, ein Basislabor, sowie ein differenziertes, endokrinologisches Labor und eine DXA.

MRT

Bei V.a. auf ein KMÖ werden fettgesättigte STIR oder PDW FS und sowohl native T1w als auch fettgesättigte T1w Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium) empfohlen [22]. In den fettgesättigten STIR- oder PDW-Sequenzen lassen sich Knochenmark- und Weichteilödeme gut abgrenzen [23,24]. Eine diagnostische Lücke zeigen Standard-MRT-Protokolle bei der Differenzierung des KMÖs von der frühen Osteonekrose [25–28]. Eine Alternative stellt die Perfusionsbildgebung mit hoher quantitativer und temporaler/zeitlicher Auflösung des Plasmaflusses und der mittleren Transitzeit dar [29].

Röntgen

Das Röntgen, v.a. belastete Röntgenaufnahmen des Fußes bzw. Sprunggelenkes im Stehen, stellen ein wichtiges Diagnostikum dar. Es ist kostengünstig, weit verbreitet und erlaubt eine Aussage u. a. über mögliche Gelenkinstabilitäten, Achsfehlstellungen oder Arthrosen [15].

Computertomographie

Das MRT hat deutliche Limitationen bei der Beurteilung der eigentlichen knöchernen Struktur. Daher empfehlen die Autor:innen, wann immer im MRT der V.a. eine knöcherner Verletzung gestellt

wird, eine Computertomographie (CT) anzuschließen. Durch die deutlich bessere Ortsauflösung kann die kortikale und trabekuläre Struktur deutlich besser / suffizient beurteilt werden [15].

Weitere Bildgebung

Weitere additive Bildgebungen sind der Ultraschall, die Skelettszintigrafie sowie die Knochendichtemessung mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) oder quantitativer Computertomographie (Q-CT).

Gerade im Fall von Weichteilveränderungen im Bereich des Fuß- und Sprunggelenks, so wie z.B. Enthesiopathien, reaktive Kapselverdickungen oder Gelenksergüssen, kann die Sonographie ein hilfreiches und kostengünstiges Diagnostikum sein. Allerdings ist die Sonographie untersucherabhängig und zeigt eine gewisse Lernkurve [30].

Die Skelettszintigrafie erlaubt die Darstellung des Knochenstoffwechsels. Verschiedene Erkrankungen können mit einem vermehrten Knochenumbau einhergehen, der mittels Skelettszintigrafie sichtbar gemacht werden kann [31]. Aufgrund der limitierten Sensitivität und Spezifität, handelt es sich nicht um ein Standarddiagnostikum [19,32,33].

Wenn es um den Ausschluss / die Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer primären oder sekundären Osteoporose geht, stellt die DXA oder in seltenen Fällen das Q-CT ein essenzielles Diagnostikum dar [34].

Labor

Im Rahmen des hier vorgestellten Diagnosealgorithmus müssen auch inflammatorische, septische oder endokrine Ursachen für ein KMÖ ausgeschlossen werden. Dies geschieht mittels spezifischer Blutuntersuchungen, auf die in den entsprechenden Kapiteln eingegangen wird.

Diagnose - Algorithmus

Um schnellstmöglich zur richtigen Diagnose zu kommen, hat die LMU Konsensusgruppe einen Diagnosealgorithmus erarbeitet (Abbildung 1) [15]. Ausgangspunkt ist das im MRT diagnostizierte, schmerzhafte KMÖ sowie die ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung. Je nach Verdachtsdiagnose sind weitere Fachdisziplinen hinzuzuziehen. Im Rahmen der Anamnese sollten die folgenden Risikofaktoren / Modulatoren abgefragt werden: Familienanamnese, Vorerkrankungen, Vorangegangenes Trauma / Operationen, Injekti-

Tabelle 1 Einteilung der möglichen Ursachen für ein KMÖ in Diagnose-Kategorien.

Diagnose Kategorie	Ätiologie
Traumatisch	Prellung / Fraktur; Postoperativ; CRPS
Inflammatorisch	Inflammatorische Arthritis; Enthesitis; Chronische, nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO)
Septisch	Osteomyelitis; Septische Arthritis
Mechanisch / Degenerativ	Arthrose; (Osteo-)chondrale Läsion; Ansatzdysopathie; Instabilität
Ischämisch / Neurogen	Avaskuläre Osteonekrose; (Charcot) Neuro-Osteo-Arthropathie
Tumor	Primäre oder sekundäre, gut- oder bösartige Neoplasien
Metabolisch	Primäre Osteoporose; Sekundäre Osteoporose
KMÖS	Ausschlussdiagnose

CRPS: Komplexes regionales Schmerzsyndrom; KMÖS: Knochenmarködem-Syndrom.

onstherapien, Steroidtherapie, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Koagulopathien, ungewollter Gewichtsverlust oder Nachtschweiß [26].

Traumatisch

Traumatische Ursachen eines KMÖ umfassen Prellungen, (trabekuläre-) Frakturen, postoperative KMÖs sowie das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS). Sollte die Anamnese auf eine dieser Ursache hindeuten, empfiehlt sich die Erweiterung der Diagnostik (Röntgen ggf. CT). Die Therapie richtet sich nach der Ursache und bedarf bei z.B. gelenkbeteiligenden- oder dislozierten Frakturen einer Operation. Prinzipiell sind traumatische KMÖ (bis auf das CRPS) selbstlimitierend und rasch regredient (2-4 Monate) [35]. **Abbildung 2** illustriert den Fall einer traumatischen, Avulsionsverletzung der ventralen Syndesmose (Tubercule de Tillaux Chaput). Im Gegensatz dazu kann das post-operative KMÖ bis über ein Jahr nach der Operation nachweisbar sein [16,36–38]. Ein CRPS ist u.a. durch überproportionale Schmerzen charakterisiert und wird nach den Budapest Kriterien diagnostiziert [39]. Die Therapie ist komplex und multimodal.

Inflammatorisch

Die inflammatorischen Ursachen umfassen sämtliche rheumatologischen Erkrankungen. Im Bereich

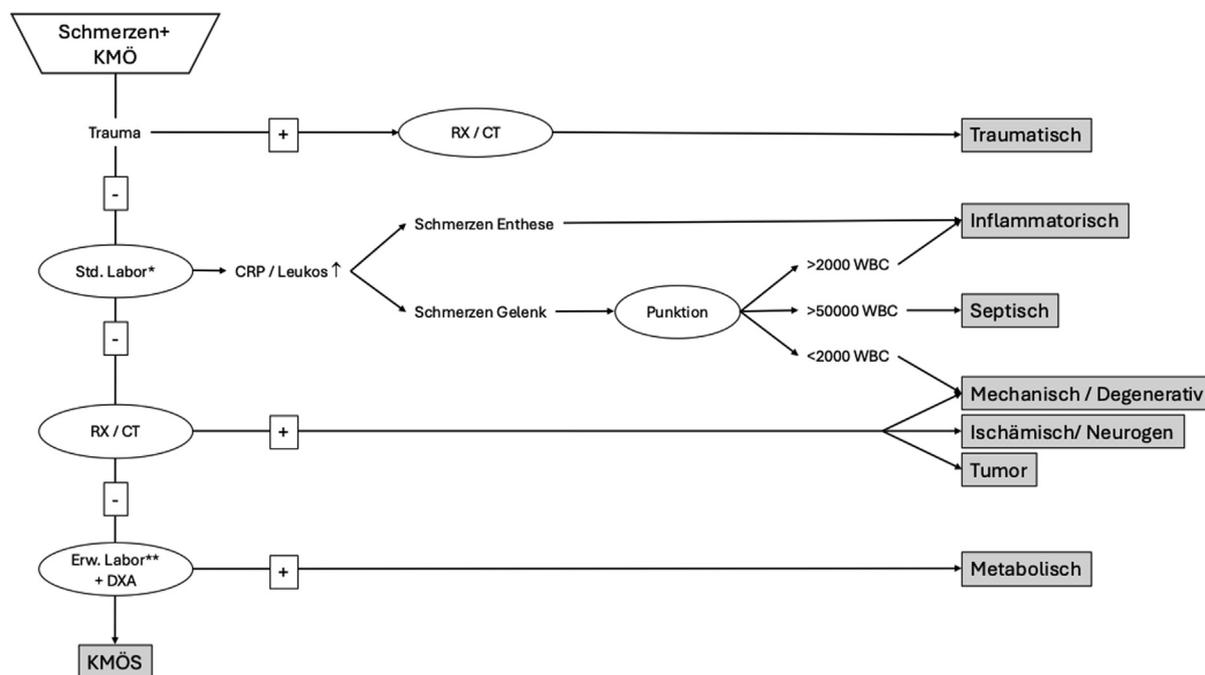


Abbildung 1. Vorgeschlagener Diagnosealgorithmus Konsensusgruppe LMU. Std. Labor: CRP und Leukozyten, ggf. Blutsenkungsgeschwindigkeit; Erw. Labor: Kalzium, Phosphat, Natrium, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Nüchternblutzucker, HbA1C, 25-OH Vitamin D, Serum Proteinelektrophorese, TSH, Kreatin, Testosteron (Männer); WBC: Granulozyten; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie. Die angegebenen Werte der Zellzahl im Rahmen der Gelenkpunktion sind orientierend gemeint.

des Fuß- und Sprunggelenks sind hier v.a. die inflammatorische Arthritis, Enthesitis, und chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis zu nennen. Im Allgemeinen präsentieren sich Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis mit einer (dezenten) Erhöhung der Entzündungsparameter und einem typischen Verteilungsmuster, häufig auch bilateral. Ein typischer Fall einer rheumatoiden Arthritis im Bereich des oberen Sprunggelenks ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Im Falle eines schmerzhaften Gelenksergusses mit laborchemisch erhöhten Infektparametern oder dem klinischen Verdacht auf eine bakterielle Entzündung, muss eine Punktion des Gelenks durchgeführt werden. Die Zellzahl der neutrophilen Granulozyten leitet die weitere Diagnostik. Zellzahlen $<2000/\text{mm}^3$ sprechen für eine mechanische Ursache, Zellzahlen $>2000/\text{mm}^3$ für eine inflammatorische Ursache (bei entsprechender Anamnese) und $>50.000/\text{mm}^3$ neutrophile Granulozyten für ein septisches Geschehen [40–44] und sind orientierend gemeint.

Bei V.a. auf eine rheumatologische Erkrankung empfehlen die Autoren die weitere Diagnostik und Therapie durch eine Rheumatolog:in. Die initiale Therapie umfasst in der Regel NSARs [45]. Je nach zugrundeliegender Erkrankung wird die Medikation durch die Rheumatolog:in auf DMARDs,

Methotrexat, TNF-Inhibitoren oder PDE-4 Inhibitoren umgestellt [46,47]. Glukokortikoide sollten nur in berechtigten Ausnahmefällen als Dauertherapie verschrieben werden.’

Septisch

Septische Ursachen stellen in vielen Fällen eine Notfallindikation dar und dürfen entsprechen nicht übersehen werden. Red-Flags für eine septische Genese sind: Alter >80 Jahre, einliegende Implantate / Prothesen, vorrangegangene Injektionen (intra-artikulär oder in die Weichteile) oder Operationen, Drogenabusus, Hautlazerationen und die Immunsuppression. Wann immer eine septische Ursache nur vermutet wird, muss eine entsprechende Diagnostik (Labor, Gelenkpunktion) durchgeführt werden. Die oben angegebenen Werte für neutrophile Granulozyten zählen für das native Gelenk und sind orientierend gemeint [15]. Die akute Gelenk- oder Weichteilinfektion stellt eine Notfallindikation dar und muss entsprechend zeitkritisch behandelt werden.

Mechanisch/Degenerativ

Nach dem Ausschluss traumatischer, infektiöser oder rheumatologischer Ursachen, sollten mecha-

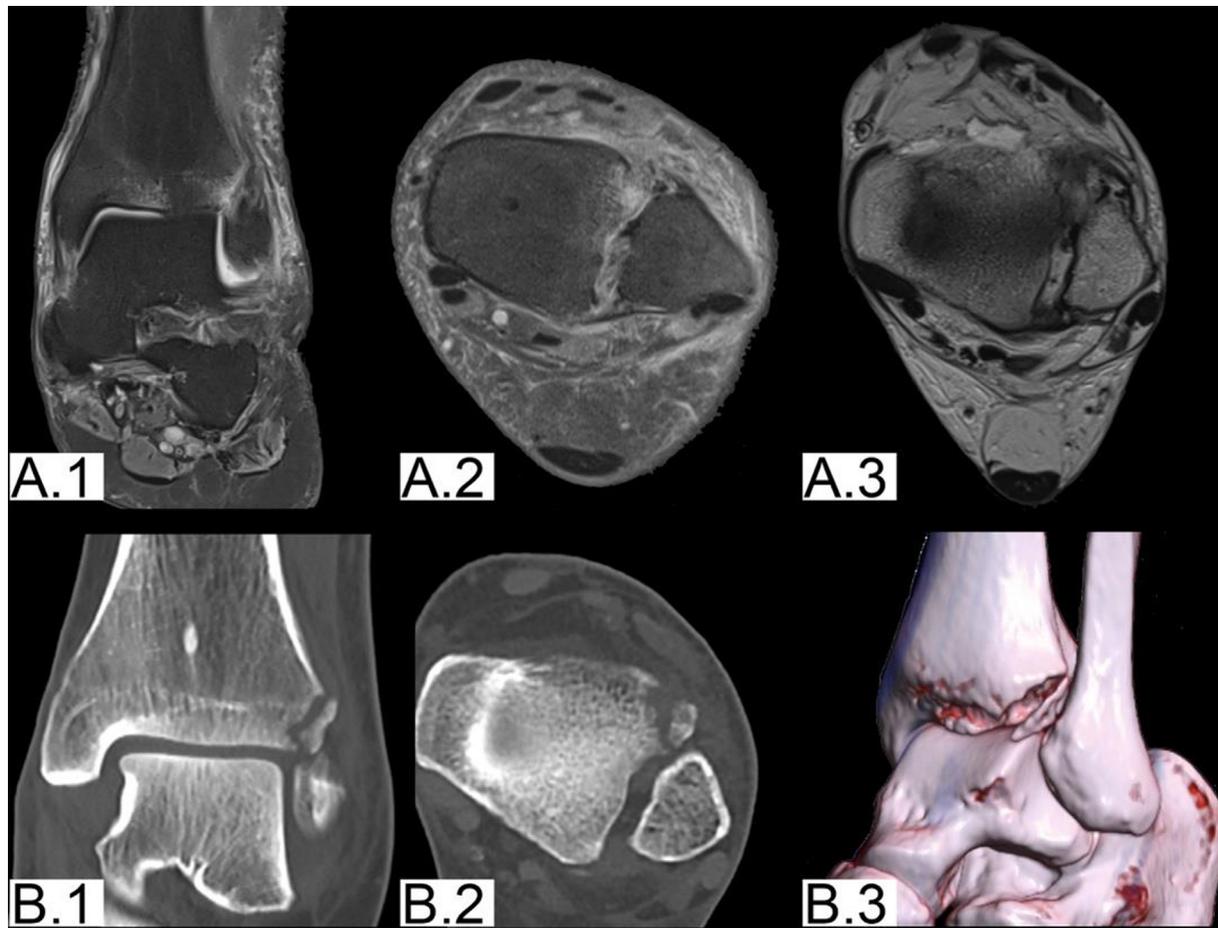


Abbildung 2. OSG Distorsion mit traumatischer Avulsion der anterioren Syndesmose (Tubercule de Tillaux-Chaput). A.1 und A.2: Protonen-gewichtete (PDw) Sequenz in koronarer (A.1) und transversaler (A.2) Schichtführung mit KMÖ an der distalen Tibia und intakter hinterer Syndesmose; A.3: T2-gewichtete Sequenz in transversaler Schichtführung mit sichtbarer Avulsion der vorderen Syndesmose (Tubercule de Tillaux-Chaput); B.1 und B.2: Computertomographie in koronarer und transversaler Schichtführung mit deutlich besser sichtbarem Tubercule de Tillaux-Chaput; B.3: Computertomographie mit 3D-Rekonstruktion illustrativ für die rotatorische Instabilität.

nisch/degenerative Ursachen evaluiert werden. Zu diesen zählen die Arthrose, (osteo-)chondrale Läsionen, Ansatz-tendinopathien oder Instabilitäten. Zur Diagnose bzw. weiteren Differenzierung ist häufig eine weiterführende Diagnostik mittels belasteter Röntgenaufnahmen, Funktionsaufnahmen oder CT-Untersuchungen sinnvoll. [Abbildung 4](#) zeigt den Fall eines aktivierten Os naviculare accessorium (Os tibiale externum) ohne erinnerliches Trauma.

Eine Besonderheit stellen die Stress- bzw. Insuffizienzfraktur dar. Bei der Stressfraktur handelt es sich um eine mechanische Überbelastung des gesunden Knochens [\[48,49\]](#). Bei der Insuffizienzfraktur führt die normale Belastung bei einem nicht-gesunden Knochen zur Fraktur [\[49\]](#). Bei dem V.a. auf eine Insuffizienzfraktur muss eine weiterführende osteologische Ursachenabklärung erfolgen.

Ischämisch/Neurogen

Die beiden Hauptvertreter sind die avaskuläre Osteonekrose oder die Neuro-Osteo-Arthropathie (Charcot). Die Pathophysiologie der avaskulären Knochennekrose ist nicht definitiv geklärt. Als Ursachen werden repetitive Traumata oder auch sekundäre Noxen wie Glukokortikoide, Alkoholabusus, Chemotherapien, Nierentransplantationen oder Koagulopathien diskutiert [\[50\]](#). Zu beachten ist, dass die Osteonekrose nicht immer eindeutig im MRT zu diagnostizieren ist und häufig nur in Zusammenschau mehrerer (und teilweise longitudinaler) Bildgebungen erfolgen kann [\[25–28\]](#). Auch die Ursache der Neuro-Osteo-Arthropathie (Charcot) ist nicht geklärt. Allen Patient:innen ist eine (unterschiedlich ausgeprägte) periphere Neuropathie gemein. Initial zeigt sich der Fuß gerötet,



Abbildung 3. Floride reaktive Arthritis des OSG im Rahmen eines M. Reiter. A, B und C: Protonen-gewichtete (PDw) Sequenz in koronarer und transversaler Schichtführung mit deutlich sichtbaren peri-artikulären und intraossärem, reaktiven KMÖ.

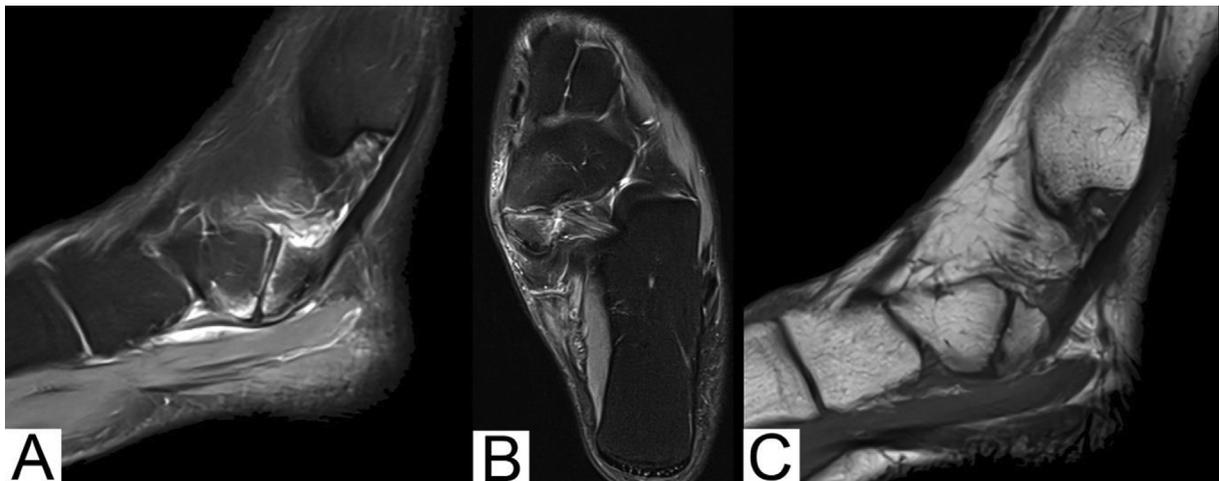


Abbildung 4. Aktiviertes Os naviculare accessorium (Os tibiale externum) ohne erinnerliches Trauma. A: Protonen-gewichtete (PDw) Sequenz in sagittaler (A) und transversaler Schichtführung (B) mit sichtbaren periartikulärem KMÖ; C: T1-gewichtete Sequenz in sagittaler Schichtführung mit sichtbarem Os naviculare accessorium.

geschwollen und überwärmt- wie im Rahmen einer Infektion. Allerdings ist der Fuß in den meisten Fällen schmerzfrei [51,52]. Bei V.a. auf eine akute Neuro-Osteo-Arthropathie (Charcot) muss die betroffene Extremität entlastet werden und die Patient:innen in einem entsprechendem Zentrum vorgestellt werden.

Tumor

Eine weitere wichtige Differentialdiagnose, wenn auch seltene, sind Tumore. Lediglich 5-10% aller muskuloskelettaler Tumore sind im Bereich des

Fuß- und Sprunggelenks lokalisiert. Toepfer et al. [53] haben an einem universitären Zentrum alle Tumore im Bereich des Fuß- und Sprunggelenks über 18 Jahre erfasst. 64% der Tumore betrafen den Knochen. Von diesen waren 87% benigne (einfache Knochenzysten, Enchondrome und Osteochondrome) und 13% maligne (v.a. Chondrosarkome). Von den verbleibenden 36% Weichteiltumoren waren 71% benigne (v.a. pigmentierte villonoduläre Synovialitis (PVSN), Fibromatose und Schwannom) 29% maligne (v.a. Synovialsarkom, Myxofibrosarkom). Die meisten Tumore befanden sich im Bereich des Rückfußes.

Hinweisend für einen Tumor können eine B-Symptomatik, Laborveränderungen (Infektparameter, Tumormarker, Knochenstoffwechsel) und Auffälligkeiten der weiteren Diagnostik (Röntgen, CT, Biopsie, oder weitere) sein. Bei Verdacht auf einen bösartigen Weichteil- oder Knochentumor, sollte der/die Patient:in zeitnah an ein entsprechendes Zentrum verwiesen werden.

Metabolisch

Wenn auch relativ weit unten in dem hier präsentierten Diagnosealgorithmus, handelt es sich bei den metabolischen Ursachen um eine häufige Ursache des KMÖ im Bereich des Fuß- und Sprunggelenks. Hier kann ggf. bereits die weiterführende Diagnostik mittels erweiterter Laboruntersuchungen und eine Knochendichtemessung initiiert werden. Ein typisches Beispiel ist die Insuffizienzfraktur der Metatarsalia bei postmenopausaler Osteoporose ([Abbildung 5](#)). Schlussendlich gilt es, eine Vielzahl von endokrinologischen, genetischen, nutritiven, medikamentösen oder altersbedingten Störungen des Knochenstoffwechsels auszuschließen. Nach Ansicht der Autor:innen sollte die weitere Abklärung und Behandlung über eine Osteolog:in erfolgen.

Knochenmarködem-Syndrom

Für das Knochenmarködem-Syndrom (KMÖS) gibt es eine Vielzahl von Synonymen. Eine systematische Literaturrecherche fand 24 Synonyme, die sich aus („Transient“ ± „Regional“ ± „Migrating“) und („Osteoporsis“ OR Bone marrow edeme) zusammensetzten [[54](#)]. Um weitere Verwirrungen zu vermeiden, sollte der Begriff Knochenmarködem-Syndrom verwendet werden.

Bei dem KMÖS handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Erst wenn der hier vorgestellte Diagnosealgorithmus keine Ursache für das KMÖ erbracht hat, sollte von einem KMÖS gesprochen werden [[55,56](#)].

Therapie

Der wichtigste Pfeiler der Therapie des KMÖ ist die Identifikation und Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung. Nur wenn diese adressiert wird, kann eine dauerhafte Heilung erzielt werden. Additiv zur Therapie der Grunderkrankung, oder beim KMÖS isoliert, können die im Folgenden dargestellten Therapien angeboten werden ([Tab. 2](#)).

Im Rahmen einer rezenten systematischen Literaturrecherche identifizierten Paraskevopoulos

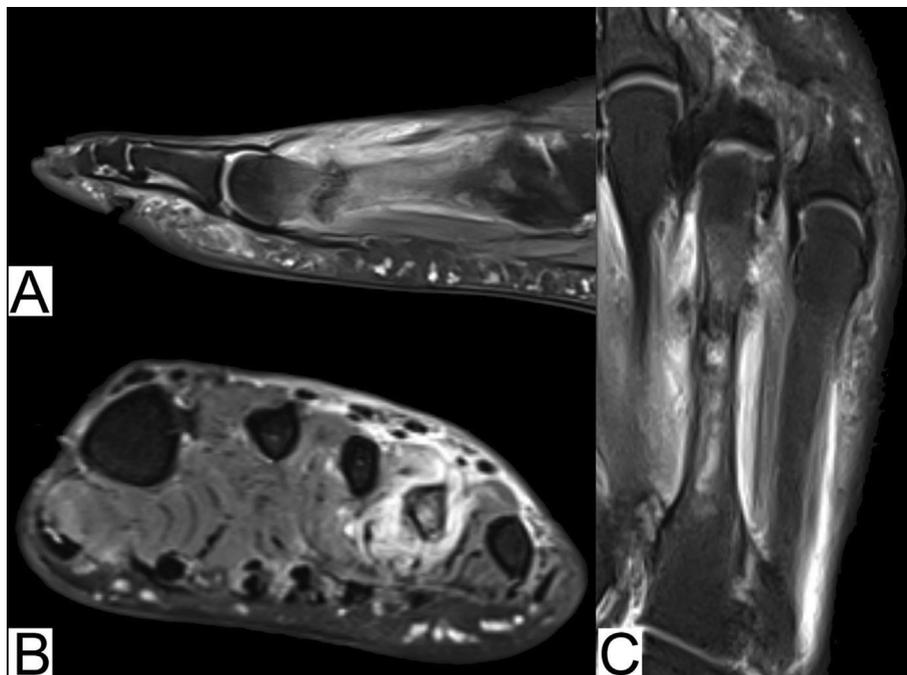


Abbildung 5. Subakute Os Metatarsale IV Insuffizienzfraktur bei postmenopausaler Osteoporose mit Kallus. A: Protonengewichtete (PDw) Sequenz in sagittaler (A), frontal (B) und transversaler (C) Schichtführung mit deutlich sichtbarer, älterer Stressfraktur mit beginnender Kallusbildung und umgebendem Weichteilödem.

Tabelle 2 Übersicht über die vorhandenen additiven Therapieoptionen.

	Therapie	Indikation	LoE	Referenzen
Konservativ	NSARs ± Immobilisation ± Teilbelastung	KMÖS	IV	Sprinchorn et al. 2011 [23] Radke et al. 2001 [57] Cao et al. 2021 [58]
	Stoßwelle	KMÖS	IV	Martinelli et al. 2015 [59]
	Gepulste elektromagnetische Felder	KMÖS	IV	
Medikamentös	Ibandronsäure i.v.	KMÖS	II-IV	Baier et al. 2013 [60] Bartl et al. 2012 [61] Ringe et al. 2005 [31]
	Zoledronsäure i.v.	KMÖS	II-IV	Flores-Robles et al. 2017 [62] Vasiliadis et al. 2021 [63] Singh et al. [64]
	Zoledronsäure i.v. + Alendronsäure oral	AVN	IV	Agarwala et al. 2019 [65]
	Iloprost	KMÖS	IV	Baier et al. 2013 [60] Aigner et al. 2005 [66] Aigner et al. 2001 [67]
	Iloprost + Alendronsäure	Verschiedene	IV	Hörterer et al. [16]
		AVN	IV	Claßen et al. [68]
	KMÖS	IV	Tosun et al. 2020 [69]	
Operativ	Anbohren	KMÖS	IV	Radke et al. 2001 [57]

et al. [70] alle Arbeiten, die über die Behandlungsergebnisse von KMÖS berichteten. Basierend auf 36 Arbeiten schlussfolgerten die Autor:innen u.a., dass die chirurgische Therapie keine Vorteile gegenüber der medikamentösen Therapie (Bisphosphonate oder Iloprost) hat und die heterogene Studienlage keine einheitlichen Empfehlungen erlaubt. Die Heterogenität bezieht sich v.a. auf eine diagnostische Unsicherheit, da die wenigsten Studien konsequent die verschiedenen Ursachen (s.o.) für ein KMÖ ausgeschlossen haben. Entsprechend kann nicht abschließend beurteilt werden, welche Arten von KMÖ jeweils eingeschlossen worden sind.

Bei korrekter Therapie der zugrundeliegenden Pathologie bildet sich das KMÖ in der Regel spontan über 3-18 Monate zurückbildet [71]. Alle medikamentösen Therapien sind Off-label und somit aufklärungspflichtig.

Konservative Therapie

Die klassische konservative Therapie umfasst, in unterschiedlichen Kombinationen, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Immobilisation und Entlastung [23,57]. Diese Therapie ist primär als Symptomkontrolle anzusehen und nicht als ursächliche Behandlung. Im Rahmen einer randomisierten, kon-

trollierten Studie konnten Demir et al. [72] bei 70 Patient:innen mit einem traumatischen KMÖ am Talus zeigen, dass die Immobilisation und Entlastung (n = 33) zu schlechteren Ergebnissen, als die Immobilisation mit schmerzadaptierter Belastung (n = 16) oder der Entlastung ohne Immobilisation (n = 21), führten. Sprinchorn et al. [23] führten ebenso eine (partielle) Immobilisation durch, erlaubten aber die schmerzadaptierte Vollbelastung und erzielten so bei 10 Patient:innen mit KMÖS im Bereich des Fuß- und Sprunggelenks Schmerzfreiheit.

Erweitert hierzu kann eine Stoßwellentherapie [58] oder die gepulste elektromagnetische Felder Therapie [59] durchgeführt werden. Diese zeigten prinzipiell gute Ergebnisse, allerdings ist die Studienlage sehr limitiert.

Die Gabe von Vitamin C führte in Einzelfallbeispielen zu einer deutlichen Symptombesserung [73,74]. Andere Studien legen nahe, dass bei KMÖ Patient:innen, häufig ein Vitamin D Mangel vorliegen [75]. Entsprechend erscheint die Kontrolle / Supplementation sinnvoll.

Weitere konservative Therapien, wie z.B. die hyperbare Sauerstofftherapie [76], wurden nicht für KMÖs im Bereich des Fuß- und Sprunggelenks, sondern für KMÖs an anderen Körperregionen angewandt. Daher ist deren Effektivität für KMÖs im

Bereich des Fuß- und Sprunggelenks unbekannt. Allerdings scheint auch diese einen positiven Einfluss auf die Rückbildung des KMÖs zu haben.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie besteht aus entweder Bisphosphonaten, Iloprost oder einer Kombination. Beide Medikamente sind nicht für das KMÖ zugelassen, können relevante Nebenwirkungen haben, und sind daher als off-label Therapie aufklärungspflichtig.

Aus der Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate kommen v.a. die i.v. applizierten und höher potenten Wirkstoffe Ibandronsäure (6mg i.v. [60,61] oder 4mg i.v. [31]), Zoledronsäure (5mg i.v.) [62,63]), oder Kombinationen (Zoledronsäure i.v. + Alendronat p.o. [65]) zum Einsatz. In der Regel werden diese mit konservativen Therapiemaßnahmen kombiniert. Andere Bisphosphonate (Risendronsäure [77], Pamidronsäure [78], Alendronsäure [79]), Teriparatid [79] oder Denosumab [80] wurden nur in Einzelfallberichten oder für andere Lokalisationen verwendet. Insgesamt zeigen die meisten Studien ein gutes Ansprechen des KMÖs sowie der Schmerzen auf die Bisphosphonat-Therapie. Dass die Bisphosphonat Therapie der konservativen Therapie im Bereich des Fuß- und Sprunggelenks überlegen ist konnten Seefried et al. [81] für Zoledronsäure 5mg i.v. + Vitamin D 1000 IU/Tag vs. Placebo + Vitamin D 1000 IU/Tag und Bartl et al. [61] für Ibandronsäure 6mg i.v. (3x) vs. NSAR + Ent/Teilbelastung zeigen.

Eine Alternative zur ambulanten Bisphosphonat-Therapie, v.a. für Frauen im gebärfähigen Alter, stellt Iloprost dar. Dabei handelt es sich um ein synthetisches Analogon von Prostacyclin (PGI₂). Es wirkt thrombozytenaggregationshemmend und gefäßerweiternd, und hat seine Zulassung für die Behandlung der schweren, nicht revascularisierbaren Thrombangiitis obliterans und der pulmonalen Hypertonie. Die Iloprost Therapie erfolgt in der Regel stationär über 5 Tage (kumulative Dosis 180 µg Iloprost). Die Effektivität bei KMÖs verschiedenster Ursache konnte in einigen Studien nachgewiesen werden [16,60,66–68]. Auch hier erfolgte schon die Kombination von Iloprost und Alendronsäure [57]. Baier et al. [60] verglichen Ibandronsäure gegen Iloprost in 20 Patient:innen mit KMÖ im Bereich des Knie- und Sprunggelenks. Nach 3 und 12 Monaten zeigte sich für beide Gruppen eine signifikante Verbesserung des WOMAS, SF-36 und VAS. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt ist die Indi-

kation der Iloprost-Therapie aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der stationären Kosten mit Überwachung kritisch zu stellen.

Operative Therapie

Die operative Therapie (anbohren, core decompression) ist v.a. eine Domäne des KMÖs im Bereich des proximalen Femurs. Radke et al. [57] berichteten über 10 Patient:innen die aufgrund eines KMÖs im Bereich des Fuß- und Sprunggelenks entweder mittels Anbohrung (core decompression; n=4) oder konservativer Therapie (n=6) behandelt wurden. Beide Gruppen wurden schmerzfrei, wobei die Schmerzfreiheit signifikant schneller in der chirurgischen Gruppe eintrat. Ebenso konnten Aigner et al. [67] zeigen, dass die Iloprost Therapie, im Vergleich zur Anbohrung, bei KMÖs im Bereich des Femurkopfes, zu vergleichbaren oder besseren Ergebnissen führte. Entsprechend hat aktuell, das Anbohren in der Praxis der Autoren keinen Stellenwert.

Zusammenfassung

Bei einem „Knochenmarködem“ (KMÖ) handelt es sich um einen radiologisch-deskriptiven Begriff mit einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Ursachen. Die Diagnostik sollte sequenziell und einem definierten Algorithmus folgen. So sollten traumatische, inflammatorische, septische, mechanisch/degenerative, ischämisch/neurogene, neoplastische, und metabolische Ursachen für das KMÖ schrittweise abgearbeitet werden. Nur wenn keine Ursache für das KMÖ gefunden werden kann, sollte dieses als KMÖs bezeichnet werden.

Bei der Therapie des KMÖ hat die Identifikation und Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung den höchsten Stellenwert. Additiv können konservative (NSARs ± Immobilisation ± Teilbelastung, Stoßwelle, gepulste elektromagnetische Felder) oder medikamentöse Therapien (Bisphosphonate oder Iloprost) angeboten werden. Alle medikamentösen Therapien sind off-label und somit aufklärungspflichtig. Die chirurgische Therapie hat nach Ansicht der Autor:innen keinen Stellenwert im Bereich des Fuß- und Sprunggelenks.

Ethisches Statement

Diese Arbeit ist eine Übersichtsarbeit und beinhaltet keinerlei Patientendaten. Eine Prüfung durch die Ethikkommission entfällt dadurch.

Interessenkonflikt

Die Autoren versichern keine Interessenskonflikte durch die Arbeit an diesem Paper zu haben.

Sponsoring

Die Autoren versichern keine Gegenleistung oder Geldwerten Vorteil in Rahmen dieser Arbeit erhalten zu haben oder erhalten werden.

Literatur

- [1] Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, Totty WG. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? *Radiology* 1988;167:757–760.
- [2] Gorbachova T, Amber I, Beckmann NM, Bennett DL, Chang EY, Davis L, et al. Nomenclature of Subchondral Nonneoplastic Bone Lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:963–982.
- [3] Tarantino U, Gregg C, Cariati I, Caldora P, Capanna R, Capone A, et al. Bone Marrow Edema: overview of etiology and treatment strategies. *J Bone Joint Surg Am* 2022;104:189–200.
- [4] Maraghelli D, Brandi ML, Matucci Cerinic M, Peired AJ, Colagrande S. Edema-like marrow signal intensity: a narrative review with a pictorial essay. *Skeletal Radiol* 2021;50:645–663.
- [5] Wang Y, Huang K, Guo Q, Hou H. Diagnostic performance of dual-energy CT in detecting bone marrow edema in lower limb joint injuries: a meta-analysis. *Clin Imaging* 2024;114:110273.
- [6] Zbojniewicz AM, Laor T. Focal Periphyseal Edema (FOPE) zone on MRI of the adolescent knee: a potentially painful manifestation of physiologic physeal fusion? *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:998–1004.
- [7] Gefen R, Schweitzer ME, Shabshin N. Pediatric cervical spine marrow T2 hyperintensity: a systematic analysis. *Skeletal Radiol* 2011;40:1025–1032.
- [8] Eshed I, Miloh-Raz H, Dulitzki M, Lidar Z, Aharoni D, Liberman B, et al. Peripartum changes of the sacroiliac joints on MRI: increasing mechanical load correlating with signs of edema and inflammation kindling spondyloarthropathy in the genetically prone. *Clin Rheumatol* 2015;34:1419–1426.
- [9] Miskovsky S, Khambete P, Faraji N, Harlow ER, Ina J, Mengers S, et al. Prevalence of asymptomatic talar bone marrow edema in professional ballet dancers: preliminary data from a 2-year prospective study. *Orthop J Sports Med* 2023;11:23259671231159910.
- [10] Hatch R, Devito P, Reams M, Pena F. Foot and ankle bone marrow edema assessment in long distance runners. *Foot Ankle Int* 2023;44:1231–1238.
- [11] Manara M, Varena M. A clinical overview of bone marrow edema. *Reumatismo* 2014;66:184–196.
- [12] Eustace S, Keogh C, Blake M, Ward RJ, Oder PD, Dimasi M. MR imaging of bone oedema: mechanisms and interpretation. *Clin Radiol* 2001;56:4–12.
- [13] Schett G. Bone marrow edema. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1154:35–40.
- [14] Aaron RK, Dyke JP, Ciombor DM, Ballon D, Lee J, Jung E, et al. Perfusion abnormalities in subchondral bone associated with marrow edema, osteoarthritis, and avascular necrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:124–137.
- [15] Baumbach SF, Pfahler V, Bechtold-Dalla Pozza S, Feist-Pagenstert I, Fürmetz J, Baur-Melnyk A, et al. How we manage bone marrow edema-an interdisciplinary approach. *J Clin Med* 2020;9.
- [16] Hörterer H, Baumbach SF, Gregersen J, Kriegelstein S, Gottschalk O, Szeimies U, et al. Treatment of bone marrow edema of the foot and ankle with the prostacyclin analog iloprost. *Foot Ankle Int* 2018;39:1183–1191.
- [17] Thiryayi WA, Thiryayi SA, Freemont AJ. Histopathological perspective on bone marrow oedema, reactive bone change and haemorrhage. *Eur J Radiol* 2008;67:62–67.
- [18] Plenck Jr H, Hofmann S, Eschberger J, Gstettner M, Kramer J, Schneider W, et al. Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1997:73–84.
- [19] Guerra JJ, Steinberg ME. Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:616–624.
- [20] Meizer R, Radda C, Stolz G, Kotsaris S, Petje G, Krasny C, et al. MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:278–286.
- [21] Beckmann J, Roth A, Niethard C, Mauch F, Best R, Maus U. Bone marrow edema and atraumatic necrosis of the femoral head: therapy. *Orthopade* 2015;44:662–671.
- [22] Fernandez-Canton G, Casado O, Capelastegui A, Astigarraga E, Larena JA, Merino A. Bone marrow edema syndrome of the foot: one year follow-up with MR imaging. *Skeletal Radiol* 2003;32:273–278.
- [23] Sprinchorn AE, O’Sullivan R, Beischer AD. Transient bone marrow edema of the foot and ankle and its association with reduced systemic bone mineral density. *Foot Ankle Int* 2011;32: S508–S512.
- [24] Orr JD, Sabesan V, Major N, Nunley J. Painful bone marrow edema syndrome of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2010;31:949–953.
- [25] Ito M, Nakayama K, Konaka A, Sakata K, Ikeda K, Maruyama T. Effects of a prostaglandin EP4 agonist, ONO-4819, and risedronate on trabecular

- microstructure and bone strength in mature ovariectomized rats. *Bone* 2006;39:453–459.
- [26] Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997;15:1017–1023.
- [27] Fujioka M, Kubo T, Nakamura F, Shibatani M, Ueshima K, Hamaguchi H, et al. Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: bone marrow edema was not found before the appearance of band patterns. *Magn Reson Imaging* 2001;19:985–991.
- [28] Kim YM, Oh HC, Kim HJ. The pattern of bone marrow oedema on MRI in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:837–841.
- [29] Geith T, Niethammer T, Milz S, Dietrich O, Reiser M, Baur-Melnyk A. Transient bone marrow edema syndrome versus osteonecrosis: perfusion patterns at dynamic contrast-enhanced MR imaging with high temporal resolution can allow differentiation. *Radiology* 2017;283:478–485.
- [30] Buchlin P, Le Goff B. Ultrasonography changes observed in 3 cases of bone marrow edema syndrome of the femoral head. *Joint Bone Spine* 2020;87:101–102.
- [31] Ringe JD, Dorst A, Faber H. Effective and rapid treatment of painful localized transient osteoporosis (bone marrow edema) with intravenous ibandronate. *Osteoporos Int* 2005;16:2063–2068.
- [32] Karantanas AH. Acute bone marrow edema of the hip: role of MR imaging. *Eur Radiol* 2007;17:2225–2236.
- [33] Li KC, Hiette P. Contrast-enhanced fat saturation magnetic resonance imaging for studying the pathophysiology of osteonecrosis of the hips. *Skeletal Radiol* 1992;21:375–379.
- [34] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368–381.
- [35] Kon E, Ronga M, Filardo G, Farr J, Madry H, Milano G, et al. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:1797–1814.
- [36] Shang XL, Tao HY, Chen SY, Li YX, Hua YH. Clinical and MRI outcomes of HA injection following arthroscopic microfracture for osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:1243–1249.
- [37] Khazzam M, Kuhn JE, Mulligan E, Abboud JA, Baumgarten KM, Brophy RH, et al. Magnetic resonance imaging identification of rotator cuff retears after repair: interobserver and intraobserver agreement. *Am J Sports Med* 2012;40:1722–1727.
- [38] Nemeč SF, Marlovits S, Trattinig S. Persistent bone marrow edema after osteochondral autograft transplantation in the knee joint. *Eur J Radiol* 2009;71:159–163.
- [39] Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;8:326–331.
- [40] Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:137–169.
- [41] Brannan SR, Jerrard DA. Synovial fluid analysis. *J Emerg Med* 2006;30:331–339.
- [42] Chong YY, Fong KY, Thumboo J. The value of joint aspirations in the diagnosis and management of arthritis in a hospital-based rheumatology service. *Ann Acad Med Singap* 2007;36:106–109.
- [43] Baran S, Price C, Hak DJ. Diagnosing joint infections: synovial fluid differential is more sensitive than white blood cell count. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014;24:1469–1474.
- [44] Krey PR, Bailen DA. Synovial fluid leukocytosis. A study of extremes. *Am J Med* 1979;67:436–442.
- [45] Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:735–749.
- [46] Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): presentation, pathogenesis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:542–554.
- [47] Simon MJ, Barvencik F, Luttke M, Amling M, Mueller-Wohlfaht HW, Uebliacker P. Intravenous bisphosphonates and vitamin D in the treatment of bone marrow oedema in professional athletes. *Injury* 2014;45:981–987.
- [48] Anderson MW, Greenspan A. Stress fractures. *Radiology* 1996;199:1–12.
- [49] Cooper KL. Insufficiency stress fractures. *Curr Probl Diagn Radiol* 1994;23:29–68.
- [50] Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:459–474.
- [51] Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2123–2129.
- [52] Jansen RB, Svendsen OL. A review of bone metabolism and developments in medical treatment of the diabetic Charcot foot. *J Diabetes Complications* 2018;32:708–712.
- [53] Toepfer A, Harrasser N, Recker M, Lenze U, Pohlig F, Gerdesmeyer L, et al. Distribution patterns of foot and ankle tumors: a university tumor institute experience. *BMC Cancer* 2018;18:735.
- [54] Grøvlø L, Haugen AJ, Johansen M, Hasvik E. The terminologies of transient, migratory, or localized osteoporosis, and bone marrow edema syndrome: a scoping review. *Osteoporos Int* 2024;35:217–226.
- [55] Patel S. Primary bone marrow oedema syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:785–792.
- [56] Vitali M, Naim Rodriguez N, Pedretti A, Drossinos A, Pironti P, Di Carlo G, et al. Bone marrow edema

- syndrome of the medial femoral condyle treated with extracorporeal shock wave therapy: a clinical and MRI retrospective comparative study. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99:873–879.
- [57] Radke S, Vispo-Seara J, Walther M, Ettl V, Eulert J. Transient bone marrow oedema of the foot. *Int Orthop* 2001;25:263–267.
- [58] Cao J, Zhang C, Huang H, Yang L, Duan X. Bone marrow edema syndrome of the foot treated with extracorporeal shock wave therapy: a retrospective case series. *J Foot Ankle Surg* 2021;60:523–528.
- [59] Martinelli N, Bianchi A, Sartorelli E, Dondi A, Bonifacini C, Malerba F. Treatment of bone marrow edema of the talus with pulsed electromagnetic fields: outcomes in six patients. *J Am Podiatr Med Assoc* 2015;105:27–32.
- [60] Baier C, Schaumburger J, Götz J, Heers G, Schmidt T, Grifka J, et al. Bisphosphonates or prostacyclin in the treatment of bone-marrow oedema syndrome of the knee and foot. *Rheumatol Int* 2013;33:1397–1402.
- [61] Bartl C, Imhoff A, Bartl R. Treatment of bone marrow edema syndrome with intravenous ibandronate. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132:1781–1788.
- [62] Flores-Robles BJ, Sanz-Sanz J, Sanabria-Sanchinel AA, Huntley-Pascual D, Andréu Sánchez JL, Campos Esteban J, et al. Zoledronic acid treatment in primary bone marrow edema syndrome. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2017;31:52–56.
- [63] Vasiliadis AV, Zidrou C, Charitoudis G, Beletsiotis A. Single-dose therapy of zoledronic acid for the treatment of primary bone marrow edema syndrome. *Cureus* 2021;13:e13977.
- [64] Singh D, Ferrero A, Rose B, Goldberg A, Cullen N. Bone marrow edema syndrome of the foot and ankle: mid- to long-term follow-up in 18 patients. *Foot Ankle Spec* 2016;9:218–226.
- [65] Agarwala S, Vijayvargiya M. Bisphosphonate combination therapy for non-femoral avascular necrosis. *J Orthop Surg Res* 2019;14:112.
- [66] Aigner N, Petje G, Steinboeck G, Schneider W, Krasny C, Landsiedl F. Treatment of bone-marrow oedema of the talus with the prostacyclin analogue iloprost. An MRI-controlled investigation of a new method. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:855–858.
- [67] Aigner N, Petje G, Schneider W, Meizer R, Wlk M, Kotsaris S, et al. Bone marrow edema syndrome of the femoral head: treatment with the prostacyclin analogue iloprost vs. core decompression: an MRI-controlled study. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:130–135.
- [68] Claßen T, Becker A, Landgraeber S, Haversath M, Li X, Zilkens C, et al. Long-term clinical results after iloprost treatment for bone marrow edema and avascular necrosis. *Orthop Rev (Pavia)* 2016;8:6150.
- [69] Tosun HB, Uludağ A, Demir S, Serbest S, Yasar MM, Öznam K. Effectiveness of iloprost in the treatment of bone marrow edema. *Cureus* 2020;12:e10547.
- [70] Paraskevopoulos K, Keskinis A, Vasios IS, Makiev KG, Tilkeridis K, Drosos GI, et al. Comparison of various treatment modalities for the management of bone marrow edema syndrome/transient osteoporosis in men and non-pregnant women: a systematic review. *Osteoporos Int* 2023;34:269–290.
- [71] Ghasemi RA, Sadeghi S, Rahimee N, Tahmasebi M. Technologies in the treatment of bone marrow edema syndrome. *Orthop Clin North Am* 2019;50:131–138.
- [72] Demir MT, Kultur Y. Clinical outcomes of talus bone marrow edema: comparing plaster cast, crutches, and walking boot treatments. *Med Sci Monit* 2024;30:e946072.
- [73] Amar SK, Melath S. Scurvy: a rare cause of bone marrow edema. *J Clin Rheumatol* 2021;27:e41.
- [74] Rodriguez S, Paniagua O, Nugent KM, Phy MP. Regional transient osteoporosis of the foot and vitamin C deficiency. *Clin Rheumatol* 2007;26:976–978.
- [75] Horas K, Fraissler L, Maier G, Jakob F, Seefried L, Konrads C, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with bone marrow edema syndrome of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2017;38:760–766.
- [76] Capone A, Podda D, Ennas F, Iesu C, Casciu L, Civinini R. Hyperbaric oxygen therapy for transient bone marrow oedema syndrome of the hip. *Hip Int* 2011;21:211–216.
- [77] Chowdhury FU, Robinson P, Grainger AJ, Harris N. Transient regional osteoporosis: a rare cause of foot and ankle pain. *Foot and Ankle Surg* 2006;12:79–83.
- [78] Rozenbaum M, Boulman N, Rimar D, Kaly L, Rosner I, Slobodin G. Uncommon transient osteoporosis of pregnancy at multiple sites associated with cytomegalovirus infection: is there a link? *Isr Med Assoc J* 2011;13:709–711.
- [79] Eidmann A, Eisert M, Rudert M, Stratos I. Influence of vitamin D and C on bone marrow edema syndrome—a scoping review of the literature. *J Clin Med* 2022;11.
- [80] Rolvien T, Schmidt T, Butscheidt S, Amling M, Barvencik F. Denosumab is effective in the treatment of bone marrow oedema syndrome. *Injury* 2017;48:874–879.
- [81] Seefried L, Genest F, Baumann J, Heidemeier A, Meffert R, Jakob F. Efficacy of zoledronic acid in the treatment of nonmalignant painful bone marrow lesions: a triple-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial (ZoMARS). *J Bone Miner Res* 2022;37:420–427.