

Idiopathische Nekrosen im Mark des distalen Femur Ein Beitrag zur aseptischen Knochennekrose

Willy Maßhoff und Jost Schettler

Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin (ehem. Direktor:
Prof. Dr. W. Maßhoff)

Eingegangen am 10. Juni 1974

Idiopathic Necrosis in the Marrow of the Distal Femur A Contribution to Aseptic Necrosis of the Bone

Summary. Symmetrical aseptic necrosis in the marrow of the distal femur was systematically examined in 4 autopsies. According to formal analysis, the self reliant process, with a tendency toward relapse begins with two forms of destruction of the medullary fatty tissue. The consequences are fundamentally the same as those present after necrosis of the extra-medullary fatty tissue; there are only modifications caused location. These modifications include the regular calcification of non-liquifying by fatty-tissue necrosis that fibroses in a net-like manner, and of subsequent bone formation. Spongiosis is incorporated secondarily into necrosis. Medullary necrosis are not caused by vascular lesions and differ therefore from infarct-like necrosis of the bone. The etiology of the medullary steatonecrosis, which probably begins dystrophically, cannot be cleared up morphologically, and is unknown up to now. There are no definite indications for a causal relationship with cortico-steroid therapy. This form of necrosis of the marrow is therefore termed "idiopathic".

Zusammenfassung. Bei vier Sektionsfällen wurden auf das distale Femurmark beschränkte symmetrische aseptische Nekrosen systematisch untersucht. Nach der formalen Analyse beginnt der zu Rezidiven neigende eigenständige Prozeß mit einem in zwei Formen sich äußernden Untergang des medullären Fettgewebes, dessen Folgen mit jenen nach der Nekrose des extraossären Fettgewebes grundsätzlich übereinstimmen und nur standortbedingt modifiziert sind. Die Modifikationen bestehen in der regelmäßigen Verkalkung der nicht kolliquierenden und netzig fibrosierenden Fettgewebsnekrosen und in der auf ihrem Boden sich einstellenden Knochenneubildung. Die Spongiosa wird sekundär in die Nekrose einbezogen. Die Marknekrosen werden nicht vascular ausgelöst und sind deshalb von den infarktartigen Knochennekrosen abzugrenzen. Die Ätiologie der wahrscheinlich dystrophisch eingeleiteten medullären Steatonekrose ist gestaltlich nicht zu klären und bisher unbekannt. Für die kausale Bedeutung der Corticosteroide ergeben sich keine sicheren Hinweise. Diese Form der Marknekrosen wird deshalb als „idiopathisch“ bezeichnet.

Aseptische Knochennekrosen (aKN) sind zwar schon lange bekannt, aber offenbar wegen ihrer Seltenheit und geringen klinischen Bedeutung nur wenig beachtet worden. Ihre häufigere Feststellung vor allem im autoptischen Material während der letzten Jahre hat die Frage nach der Pathogenese neu belebt. Inwiefern es sich um eine echte Zunahme handelt, mag dahingestellt bleiben.

Nach der ersten einschlägigen Veröffentlichung von Ponfick (1872) wurde erst viel später durch die Arbeiten von Axhausen (1928) sowie von Kahlstrom u. Mitarb. (1939) den aKN mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Seitdem sind Nekrosen in den langen Röhrenknochen in Begleitung verschiedener Grundkrankheiten wiederholt beschrieben worden, bei manchen hat sich allerdings eine Grundkrankheit nicht einwandfrei ermitteln lassen (Axhausen, 1928; Hirsch u. Mitarb., 1929; Kahlstrom u. Mitarb., 1939; Taylor, 1944; Bullough u. Mitarb., 1965).

Ursächlich werden für die aKN verschiedene Faktoren angenommen. Eine Unsicherheit in der ätiogenetischen Deutung ist aber nicht zu übersehen, wenn beispielsweise von „Kryptogenetischen Nekrosen“ (Thurner, 1972) die Rede ist. Die weitstreuende und im Grunde unbefriedigende causale Interpretation scheint nicht zuletzt darauf zu beruhen, daß die aKN je nach ihrer Topik und detaillierten gestaltlichen Manifestation nicht genauer differenziert werden.

In dieser Arbeit soll anhand einiger ausgewählter Beobachtungen nur die *Nekrose im distalen Femurmark* näher betrachtet und dabei besonders der Frage nach ihrer formalen Genese und ihrem weiteren Schicksal nachgegangen werden. Diese Form der aKN unterscheidet sich nämlich in manchen Punkten und wohl auch in causal er Hinsicht von den keilförmigen infarktartigen Nekrosen, die ganz bevorzugt in Gelenknähe auftreten.

Kasuistik

Fall 1. 18-jähriger Mann. Seit dem 8. Lebensjahr starke allgemeine Adipositas bei Hypothyreose. Im Alter von 16 Jahren primärer Hypogonadismus und Elektrolytstörung (Hypernatr., Hypokali- und Hypocalciämie) festgestellt. Verdachtsdiagnose: Hypothalamische Affektion; eventuell Tumorfolge. Wegen Virusmyocarditis vor einem Jahr Corticosteroidtherapie (Prednisolon 100 mg/die). Tod im Herz- und Kreislaufversagen nach hohem Fieber und Somnolenz.

Aus dem Sektionsbefund (SN 438/71): Hypoplasie des gesamten inkretorischen Systems. Hochgradige allgemeine Adipositas. Starke Dilatation des Herzens. Symmetrische Marknekrosen im distalen Drittel beider Femora. Todesursache: Ausgedehnte hämorrhagische Pneumonien beiderseits.

Fall 2. 54-jähriger Mann. Seit 8 Monaten Carcinom des Zungengrundes. Wegen Inoperabilität Bestrahlung. Medikamentös Bleomycin (300 mg in 20 Tagen). Vor 6 Wochen (in 5 Tagen) 380 mg Prednisolon. Zunehmender Verfall, Herzinsuffizienz.

Aus dem Sektionsbefund (SN 443/71): Ulzeriertes verhornerndes Plattenepithelcarcinom im Zungengrund, cervicale Lymphknotenmetastasen. Kachexie. Anämie. Geringe Hämo poese im proximalen Femur. Symmetrische Marknekrosen im distalen Drittel beider Femora. Todesursache: Linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Lungenödem.

Fall 3. 43-jährige Frau. Seit 6 Jahren primär-chronische Polyarthritis. Vor 8 Monaten über 4 Wochen Verabfolgung von Butazolidin, Irgapyrin und Salicylaten. Vor 6 Monaten wegen Pancytopenie Corticosteroide (Cortison 50—100 mg/die, 4 Wochen) und Bluttransfusionen. Vor 2 Monaten Serumhepatitis. 4 Wochen später Blutungen aus dem Darm- und Urogenitaltrakt. Während der letzten 2 Monate Behandlung mit Corticosteroiden (Cortison 50—100 mg/die). Wegen Somnolenz Verdacht auf cerebrale Blutung.

Aus dem Sektionsbefund (SN 577/71): Geringe chronische Arthritis der kleinen Finger- und Zehengelenke (keine Arthrose, unauffällige größere Gelenke). Schwere hämorrhagische Diathese mit Blutungen im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt. Frische Hämorrhagie in der linken Kleinhirnhemisphäre. Diffuse Steatose der Leber mit Zellnekrosen in den Läppchenzentren. Mäßige Hämo poese im proximalen Femur. Symmetrische Nekroseherde im distalen Markdrittel beider Femora. Todesursache: Zentrale Dekomposition.

Fall 4. 45-jährige Frau. Vor 3 Jahren Hirnembolie bei kombiniertem Aorten- und Mitralklappenvitium. Seit Tagen prothrombierter Schock, Hypoglykämie. 12 Stunden vor dem Tod akutes Abdomen mit Hämatemesis und Blutung aus dem Darm. Therapie: Glukose, Makrodex, Bluttransfusionen.

Aus dem Sektionsbefund (SN 98/72): Kombiniertes Vitium der Aorten- und Mitralkappen (vorwiegend Insuffizienz) bei schwerer chronischer fibroplastischer Endocarditis mit frischem verrucösem Rezidiv. Ausgedehnte teils ältere Thromben im linken Vorhof und in beiden Herzohren. Exzentrische Hypertrophie beider Ventrikel. Hämorrhagische Infarkte in den braun indurierten Lungen. Thrombose der rechten Vena femoralis. Schwere großflächige hämorrhagisch-nekrotisierende Schleimhautentzündung in Oesophagus, Magen und gesamtem Darmtrakt. Frische Hämorrhagien in der Schleimhaut von Harnblase und Uterus. Frische

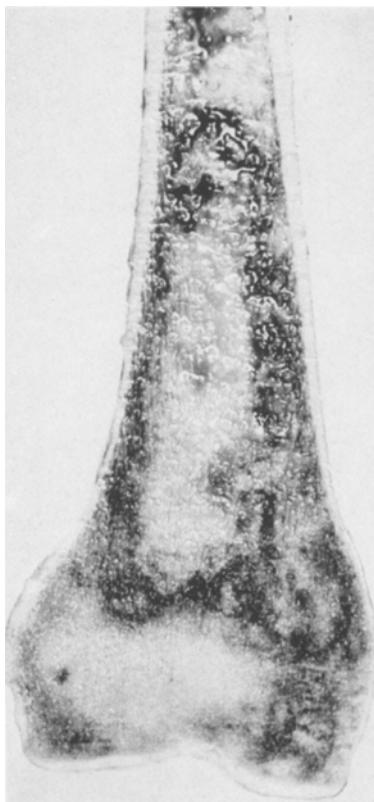


Abb. 1. Fall 3: Frische konfluierende Marknekrose in der distalen Diaphyse und Epiphyse (Makrophoto)

areaktive Nekrose von Glomeruli und Tubuli. Symmetrische Marknekrosen im distalen Drittel beider Femora. Todesursache: Hypovolämie.

Anmerkung. Skelet dieser Fälle außer Femora nicht befallen (kontrolliert beide Humeri, Tibiae und Fibulae, ferner Wirbelsäule, Schädel, Sternum und re. Beckenkamm). In den Bauchspeicheldrüsen makro- und mikroskopisch keine entzündlichen oder neoplastischen Prozesse.

Makroskopischer Befund

In allen Fällen ist nur das Mark der distalen Femora von Nekrosen betroffen, Corticalis und Knorpel der Condylen sind stets intakt. Proximal enthält die Markhöhle Fettgewebe mit diffuser oder fleckiger Hämopoese, distal jeweils reines Fettgewebe. Die Nekroseherde liegen regelmäßig und fast symmetrisch im Mark des distalen Femurdrittels und sind annähernd gleichgroß, ei- oder spindelförmig z.T. auch dreieckig mit condylenwärts gerichteter Basis, können die ganze Breite besonders des metaphysären Gebietes einnehmen, sich verschieden weit in die Diaphyse, seltener (Fall 3) auch in die Epiphyse erstrecken und eine Längsausdehnung bis zu 15 cm erreichen (Abb. 1 und 2). Die Herde besitzen unscharfe bogige oder zackige Grenzen, sind solid oder von bis 10 mm im Durchmesser errei-



Abb. 2. Fall 2: Konfluente ältere Marknekrosen in der distalen Diaphyse mit mehrfacher Kolliquation (Makrophoto)

chenden Hohlräumen durchsetzt. Manchmal sind die Nekrosen oder Teile von solchen von einer hyperämischen Zone umgeben, vorwiegend aber durch einen schmalen hellgrauen bindegewebigen Saum begrenzt. Einwärts der demarkierenden Säume ist das Markgewebe teils fahlgelb, trocken und spröde, teils schmutzig braun-gelb, breiig oder flüssig. In den größeren Nekrosen stehen solche Areale dicht nebeneinander und sind angedeutet abgegrenzt (Abb. 2). Dieses Aussehen ist für Nekroseschübe verdächtig. Die Spongiosa ist zum Teil erhalten aber brü-

chig, teilweise und besonders im Bereich von Verflüssigungen aufgelöst. In der Umgebung der bindegewebigen Demarkation erscheint die Spongiosa gelegentlich etwas vergröbert.

Histologischer Befund

Für die histologische Untersuchung wurden kleinere Herde vollständig entnommen, im übrigen möglichst große Stücke mit peripheren und zentralen Teilen ausgeschnitten und nach kurzfristiger Entkalkung (5%ige Salpetersäure) in Paraffin eingebettet, zum Teil auch in Gefrierschnitten verarbeitet. Färbungen: HE, Azan, van Gieson-Elastica, Kresylviolett, Berliner-Blau-Reaktion, Scharlach-Rot.

Die histologischen Befunde unserer Fälle, von denen zwei (Fall 2 und 4) das offenbar nicht seltene Bild von rezidivierenden Nekrosen bieten, variieren zwar je nach Ausmaß und Dauer des Prozesses, sind aber grundsätzlich gleichartig und werden deshalb zusammengefaßt dargestellt.

Bei der zur Nekrose des Markgewebes führenden Störung interessiert vor allem die Frage, was dem Untergang anheimfällt, wie sich dieser vollzieht, welcher Art die reaktiven Folgen sind, und schließlich welches Schicksal die Nekrose hat. Ob die formale Analyse Hinweise auf die kausale Genese geben kann, soll zu klären versucht werden.

Vorwegnehmend sei auf die Tatsache hingewiesen, daß der Markschaden wesentlich bestimmt wird durch die Nekrose von Fettgewebe, der Untergang von Knochensubstanz ist offensichtlich sekundärer Natur und tritt bedeutungsmäßig in den Hintergrund.

a) Nekrose

Das Fettgewebe geht nicht einheitlich zugrunde. In der frühen Phase der Nekrophanerose finden sich einmal univacuoläre Fettzellen in größeren und kleineren Komplexen mit großen kugeligen schattenhaft hervortretenden Umrissen und mit optisch leerem Zellinneren. Durch allmähliche Auflösung auch der Zellmembranen kann es offenbar zur Konfluenz des verflüssigten Zellinhaltes kommen. Zum anderen können die Hüllen nekrotischer Fettzellen wahrscheinlich nach Austritt ihres Inhaltes zusammensintern. Beide Formen kommen nebeneinander vor. Beim Ausbleiben der Konfluenz kann der abgestorbene Zellverband erhalten bleiben. Zwischen den kugeligen und kollabierten Zellschatten läßt sich schon bald ein feinfaseriges und grundsubstantanzreiches mesenchymartiges Gewebe mit vereinzelten freien Zellen darstellen, die wenig feine Fetttropfen enthalten, ebenso ist auch die geformte und ungeformte Grundsubstanz gering mit Fettstoffen beladen. Die in solchen Nekrosen eingeschlossenen Knochenbälkchen zeigen bei erhaltener Struktur und regelhaften Konturen entweder Reste von Osteocyten oder bereits leere Osteocytenhöhlen nach abgeschlossener Cytolyse. Eine primäre Knochennekrose scheidet sicher aus.

Neben durch Auflösung des Inhaltes gekennzeichneten abgestorbenen Fettzellen gibt es eine andere und auffällige Form der Nekrose. In diesem Falle erscheinen die Fettzellen eigentlich cytoplasmatisch entmischt. Die in unregelmäßig angeordneten Komplexen auftretenden kernlosen Zellen sind aufgetrieben, ihre Membranen gewöhnlich verdickt, dicht und teilweise aufgelöst (Abb. 3). Der bei Membranauflösung konfluierende Inhalt besteht aus einem lockeren oder dichten manchmal auch feinfädigen Material, das sich teilweise deutlich mit sauren Farbstoffen anfärbt. Zwischen solchen Zellen können einzelne völlig leere Zell-

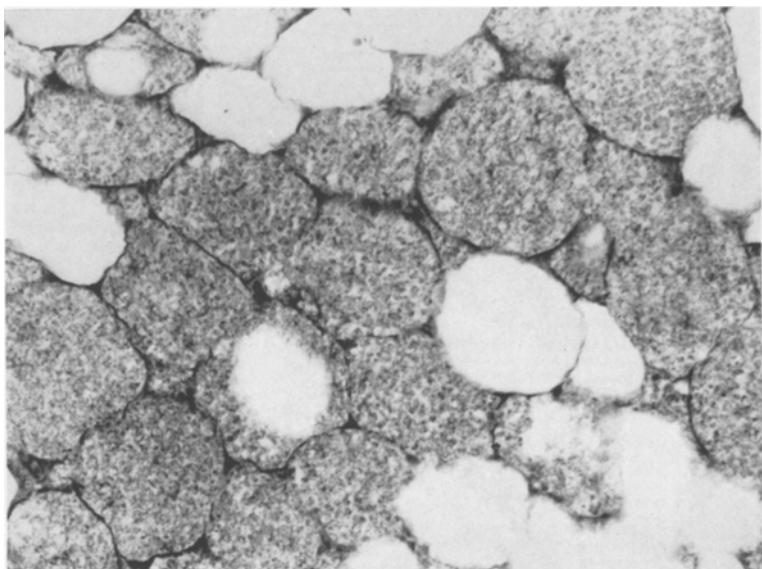


Abb. 3. Nekrotische Fettzellen mit granulär und fäidig entmischt Inhalt. Daneben Zellen mit kolliquiertem Cytoplasma (HE, 260 ×)

hüllen auftreten, wie auch in den „granulären“ Zelleichen manchmal Vacuolen erscheinen. Jenseits von Nekrosen sind Fettzellen mit Strukturen, die dieses Bild der Nekrophanerose erklären könnten, nicht festzustellen.

Die capillären Gefäße in Nekrosen sind teilweise ziemlich stark gefüllt, die Erythrocyten zusammengesintert und manchmal ausgelaugt, Mikrothromben nirgends zu finden. Die vorgeschalteten arteriellen Gefäße zeigen inner- und außerhalb von Nekrosen niemals einen Befund, der als Nekroseursache gelten könnte.

Die abgestorbenen Fettzellen zeigen demnach einmal das im Vordergrund stehende Bild der Verflüssigung des Cytoplasma u.U. mit einem Kollaps der Zellhüllen und schließlich auch der Zellmembran sowie zum anderen das einer eigenartigen Zellentmischung. Diese der kolliquierenden und koagulierenden Nekrose vergleichbaren Zustände könnten auf verschiedene Nekrotisierungseffekte oder auf eine unterschiedliche Zellbeschaffenheit zurückzuführen sein. Letzteres ist aber nicht anzunehmen. Wahrscheinlich spielen für die beiden verschiedenen Erscheinungsformen der Nekrophanerose neben der in erster Linie wirksamen Autolyse unter Umständen durch seröse Insudation begünstigte heterolytische Effekte eine Rolle. Die Geschwindigkeit des Nekroseeintrittes dürfte dabei aber auch zu beachten sein.

b) Unmittelbare Reaktionen

Das untergegangene Fettgewebe wird mit der Zeit zunehmend demarkiert, wobei das Auftreten freier mesenchymaler Zellen bemerkenswert gering ist. Durch die Proliferation faserbildender Zellen entsteht zunächst ein äußerst feines sich zwischen den fortschreitend kollabierenden Fettzellhüllen erstreckendes Faser-

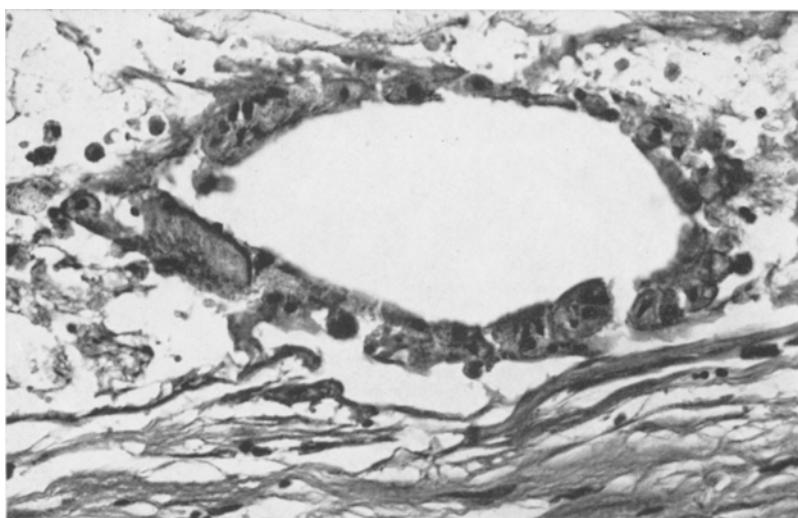


Abb. 4. Frisches Nekroserezidiv (neben älterer Fibrose) mit kleiner Ölcyste und einigen Schaumzellen in der Umgebung (HE., 200 ×)

netz, das allmählich an Masse zunimmt und bei langsamer Verkleinerung der Fettzellreste dichter wird. Auch nach deren völligem Schwund bleibt eine auffallend mosaikartige Fasertextur erhalten (siehe Abb. 5 re.). Um derartige Gebiete können erneut Fettzellen in der geschilderten Weise der Nekrose anheimfallen. Diese Nekroserezidive in der Umgebung des bindegewebigen Reaktionsproduktes betreffen gewöhnlich nur kleine Komplexe von Fettzellen und sind disseminiert. Bei kolliquierender Nekrose entstehen öfters kleine saumartig von mehrkernigen Histiocyten umgebene Ölcysten (Abb. 4). Zwar erscheinen manchmal um sich auflösende Fettzellen unter den histiogenen Elementen vereinzelt Schaumzellen, treten aber kaum einmal stärker hervor, xanthöse bzw. lipophage Granulome sind äußerst selten und nur angedeutet. Ganz vereinzelt finden sich in Nekrosen kleinste capilläre Blutungen mit Spuren diffusen oder feinstkörnigen Eisens.

Die unmittelbar der Marknekrose folgenden Reaktionen sind insgesamt gering und bestehen in der Hauptsache in einer Wucherung von Fasern zwischen den lange erhalten bleibenden Schatten der Fettzellen. Die Faserneubildung erfolgt bei einer nur spärlichen Proliferation von Bindegewebszellen. Das Mißverhältnis zwischen Nekrose von Fettzellen und cellulär vermittelter Resorption von Fettstoffen ist ebenso bemerkenswert wie das Abweichen vom gewöhnlichen Organisationsmechanismus.

c) Schicksal der Marknekrose

Das ungewöhnliche Verhalten der Nekrose bestimmt offensichtlich auch den weiteren Verlauf. Bei Sistieren des nekrotisierenden Effektes tritt die zartfaserige und feinnetzige interadipocytäre Fibrose zunehmend an die Stelle des abgestorbenen Fettgewebes und umschließt auch nach Verflüssigung entstandene Cysten (Abb. 5). In der faserig substituierten Nekrose lässt sich wie auch sonst nicht erkennen, wie das aufgelöste Fett eigentlich abgeräumt worden ist. Cysten enthalten

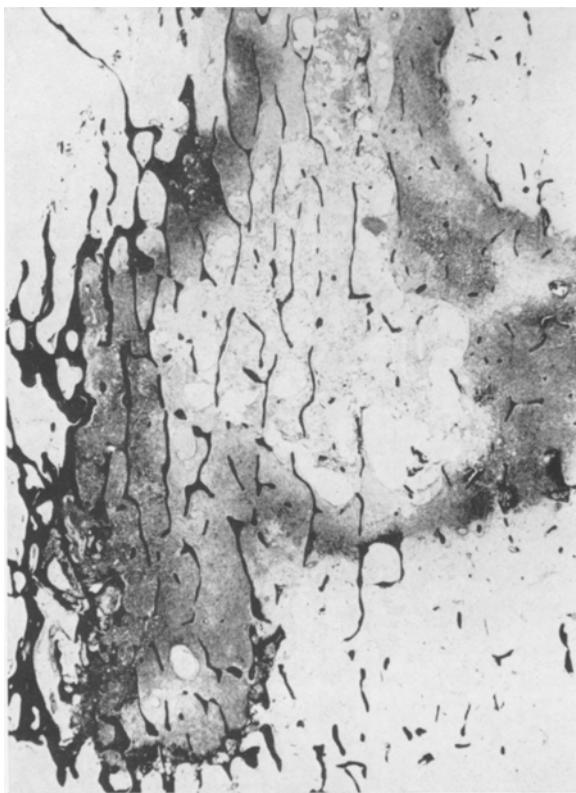


Abb. 5. Größere medulläre Fettgewebsnekrose mit disseminierten Kolliquationen und breiter demarkierender Fibrose. Verkalkung und beginnende Ossifikation in der Fibrose (HE., 7.5 \times)

im Verband gebliebene nekrotische Spongiosabälkchen und sind durch eine dünne konzentrische Schicht verdichteter Fasern ohne auskleidende Zellen begrenzt. Auch in der Fibrose ist die Spongiosa avital (Abb. 5). Größere Nekrosen werden nicht diffus fibrosiert, die Faserneubildung beschränkt sich unter zunehmender Verdichtung auf die Demarkation. Die demarkierende Fibrose umschließt zusammenhängendes, zerfallenes oder aufgelöstes nekrotisches Fettgewebe und auch die abgestorbene Spongiosa (Abb. 5).

Die aus kollagenen und präkollagenen Fasern bestehende sehr zellarme Bindegewebsschicht zeigt in der mäßig capillarisierten Außenzone einen etwas größeren Zellgehalt, neben ruhenden Fibrocyten finden sich hier auch junge faserbildende Elemente als Zeichen der anhaltenden Fibroplasie, aber nur ganz spärlich freie Zellen.

In der stabilisierten Fibrose stellen sich nahezu regelmäßig und schon ziemlich früh in unregelmäßiger Verteilung Verkalkungen ein. Die Kalkablagerung ist zunächst sehr distinkt und betrifft nur die Fasern, die mit feinsten Körnchen gleichsam besetzt erscheinen. Herdförmig kann sich die Verkalkung verstärken und diffus werden. Auch das zusammenhängende schattenhaft sich abhebende nekro-

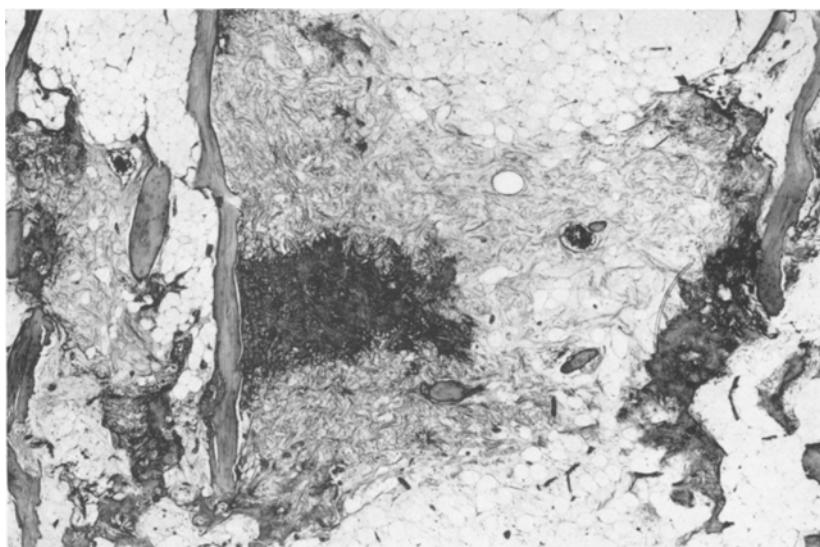


Abb. 6. Verkalkte Fibrosen zwischen nekrotischen Spongiosabälkchen mit Knochenneubildung (HE., 25 ×)

tische Fettgewebe wird kalkig imprägniert, wobei sich der Kalk in den Zwischenräumen und an den Hüllen der Zellreste niederzuschlagen scheint (Abb. 5 u. 6).

In dem substituierenden und demarkierenden Bindegewebe entwickelt sich regelmäßig in allerdings wechselnder Intensität neuer Knochen. Die regressiven Verkalkungen sind die Hauptorte dieser Osteoplasie. Nach cellulärer Resorption von Kalk entsteht neuer Knochen über Osteoid oder auf bindegewebiger Grundlage. Bei unregelmäßiger Mineralisation sind die Knochenstrukturen ziemlich ungeordnet (Abb. 6). Die Osteogenese ist wesentlich ausgeprägter bei kleinen herdförmigen und nur wenig verkalkten zarten Fibrosen und bei vitalen Spongiosabälkchen. Dabei wird gewöhnlich Knochen kegel- oder plattenförmig an vorbestehende Knochenbälkchen angelagert, nicht aber das Bälkchen in seiner ganzen Ausdehnung in die Knochenneubildung einbezogen. Dadurch werden die Bälkchen unregelmäßig verbreitert und interspongiös überbrückt. Diese Form der Osteoplasie erfolgt zum Teil osteoblastär, zum Teil aber auch nach cellulärem Abbau knochenferner Verkalkungen über junges Bindegewebe.

Besprechung

Für die Nekrosen im distalen Femurmark sind nach der formalgenetischen Analyse, wie einige Beispiele zeigen sollten, trotz eines von Fall zu Fall variierenden Erscheinungsbildes bestimmte Schadens- und Reaktionsmechanismen charakteristisch, die nosologisch zur Annahme einer eigenständigen Knochenaffektion berechtigen. Als wesentliche Merkmale haben die Beschränkung der Nekrosen auf das Markgewebe, das herdförmige Auftreten im medullären Fettgewebe sowie die Neigung zur Konfluenz und zu Rezidiven zu gelten. Die primäre

Alteration des Fettgewebes mit der vom Nekroseumfang abhängigen Einbeziehung des spongiösen Knochens und die eigentümlichen konsekutiven Reaktionen bestimmen den Prozeßcharakter.

Nach der formalen Genese ist demnach eine *medulläre Form der aKN* gegen die offenbar vascular bedingte und einem Infarkt ähnelnde Nekrose abzugrenzen.

Für die Pathogenese der aKN hat die wenn auch nicht immer exakt bewiesene Mitwirkung von vasculären Faktoren von jeher eine besondere Rolle gespielt, so beispielsweise bei der Caissonkrankheit (Kahlstrom u. Mitarb., 1939; Bucky, 1959), bei der Sichelzellanämie (Vance, 1941; Wade, 1941; Wyatt, 1952) und aplastischen Anämie (Jackson u. Mitarb., 1962), bei verschiedenen Angiopathien (Phemister, 1930; Kahlstrom, 1942; Rutishauser, 1963; Bullough u. Mitarb., 1965) sowie auch bei der Leberzirrhose (Axhausen, 1928; Kahlstrom, 1946) und bei der akuten und chronischen Pankreatitis (Scarpelli, 1956; Immelmann u. Mitarb., 1964). Auch für die nach Stereoidtherapie beobachtete aKN (Pietrograndi und Mastromarino, 1957) wird ein Gefäßfaktor erwogen (Uehlinger, 1964; Kaiser, 1973). In neuerer Zeit sind bei einer Kombination von Hyperlipämie, Hyperurikämie und latentem Diabetes mehrfach aseptische Knochennekrosen im Kopf vornehmlich des Femur aber auch des Humerus und im Bereich des Kniegelenkes beobachtet worden, wobei dem gestörten Fettstoffwechsel pathogenetisch eine besondere Bedeutung zugemessen wird (Hartmann, 1971; Pohl, 1971; Welfing, 1971; Bohne und Muheim, 1970; Zinn, 1971). Auch dabei sollen die Gefäße eine Rolle spielen, zumal die vasculäre Architektur im Bereich der großen Gelenke ischämische Prozesse begünstige (Hipp, 1968).

Für die aseptischen Nekrosen im Knochenmark unserer Fälle ist eine Störung der terminalen Strombahn oder vorgeschalteter Gefäße als Ursache einer Ischämie gestaltlich nicht zu belegen, würde im übrigen nach der Manifestation des initialen Gewebsschadens und bei dem anscheinend gesetzmäßigen symmetrischen Befall beider Femora auch nicht ohne weiteres einleuchten. Daß dessenungeachtet eine capilläre Dysfunktion bei der Prozeßgestaltung mitwirkt, ist wohl ziemlich sicher.

Der erwiesene primäre herdförmige Untergang von medullärem Fettgewebe ist nach den formalen Kriterien den viel häufigeren extraossären Fettgewebsnekrosen an die Seite zu stellen und die Frage zu prüfen, ob etwa auch kausal Parallelen bestehen.

Für die Entstehung der hinlänglich bekannten Nekrosen im subcutanen und visceralen Fettgewebe können nach Ehlers (1968) ätiologisch traumatische, chemische, vasculäre, hormonale, fermentative, dispositionelle und altersbedingte Faktoren in Betracht kommen. Selbst wenn Fettgewebsnekrosen auch bei primärer Entzündung berücksichtigt werden, ist das ätiologische Spektrum sicher noch nicht vollständig, wie schon aus der Bezeichnung „Spontane Fettgewebsnekrose“ hervorgeht, die den offenbar nicht wenigen ätiologisch völlig unklaren Fällen vorbehalten ist. Im übrigen interessiert in diesem Zusammenhang, daß vereinzelt gleichzeitig Nekrosen im subcutanen, visceralen und medullären Fettgewebe beispielsweise bei der akuten und chronischen Pankreatitis (Scarpelli, 1956; Immelman und Bank, 1964; Liszka, 1969; Pourel, 1970) und bei der Pfeifer-Weber-Christian'schen Panniculitis (de Lor, 1955) vorkommen, daß also das Fettgewebe in seiner Gesamtheit von der herdförmigen Schadenssetzung betroffen sein kann.

Das gestaltliche Bild der Fettgewebsnekrose außerhalb des Knochenmarkes ist mit seinen häufig kombinierten Erscheinungen, den durch Kolliquation entstandenen Ölcysten, den lipophagen Granulomen, den Lipofibrosen bzw. -Sklero-

sen mit und ohne Calcinose und gegebenenfalls mit sekundärer Ossifikation gut bekannt (Übersicht s. Ehlers, 1968). Damit sind zwar die unmittelbaren und mittelbaren Folgen des Gewebsuntergangs, aber nicht die diesen vorausgehenden Stadien gekennzeichnet. Für die kausale Deutung scheinen aber gerade diese nicht unwesentlich zu sein, wenn nicht davon ausgegangen wird, daß Fettgewebe wie bei einem Infarkt direkt der Nekrose anheimfällt.

Von der Ricker'schen Relationspathologie ausgehend, mißt Gottron (1952) der weitmaschigen Endstrombahn für die Entstehung von Steatonekrosen eine große Bedeutung zu und hält die Wirkungsintensität einer Noxe für wichtiger als deren Art. Dabei sollen schwache Reize zur Wucherung von Fettzellen, zu der übrigens umstrittenen sog. Wucheratrophie, etwas stärkere zur Atrophie und Fibrose und starke Reize infolge Vasokonstriktion zur Nekrose und Histolyse führen. Im Reaktionsbereich des Fettgewebes sind nach Gottron also offenbar gestufte ana- und katabiotische Erscheinungen in Abhängigkeit vom Funktionszustand der terminalen Strombahn möglich. Verschiedene Schadensmuster bei Fettzellen, die neben einer Atrophie in unterschiedlichen Formen der bis zur Nekrose sich steigernden Dystrophie bestehen können, sind auch experimentell belegt worden (Rutishauser u. Mitarb., 1960; Gross u. Harnisch, 1973).

Die der Nekrophanerose des Fettgewebes und den sich anschließenden Reaktionen vorausgehenden gestaltlichen Manifestationen sind in ihren cellulären Details bemerkenswert verschieden. Sich verflüssigende Adipocyten stehen in der Phase der Nekrophanerose im Vordergrund. Die Auflösung der Kerne folgt unmittelbar jener des Cytoplasma einschließlich der Zellmembran, es resultieren kleinere oder größere mit verflüssigtem Zellfett gefüllte Zysten. Bei diesem bekannten Phänomen handelt es sich offensichtlich um Folgen der Autolyse wahrscheinlich nach Eintritt des Zell- bzw. Gewebstodes, jedenfalls ist eine vorausgehende strukturelle Beeinträchtigung der Adipocyten nicht zu erweisen, womit jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, daß eine funktionelle enzymatische Störung vorgelegen hat.

Daneben gibt es eine andere bisher anscheinend weniger beachtete Form des Absterbens bzw. der Nekrophanerose von Adipocyten. Dabei fallen die Fettzellen nicht unmittelbar in ihrem originären Zustand der Verflüssigung anheim, sondern zeigen vor ihrem viel geringeren und langsameren lytischen Schwund cytoplasmatische Veränderungen, die auf eine celluläre Dystrophie hinweisen. Das Cytoplasma ist volumenvermehrt, inhomogen infolge des Gehaltes an dichteren verschiedenen großen und leicht acidophil sich verhaltenden Teilchen sowie an fädigen Gebilden, die sich färberisch nicht genauer charakterisieren lassen. Die Kerne lösen sich langsam auf. Um Adipocyten mit einer besonderen Fettzusammensetzung handelt es sich offensichtlich nicht.

Veränderungen der letztgenannten Art sind schon früher beschrieben worden (Ponick, 1872; Balser, 1882). Langerhans (1891) hat sie in einer experimentellen Studie auf die abgeschwächte Einwirkung von Pankreasferment bezogen. Diese auffallend wenig beachtete Form der Schädigung von Fettzellen ist nach eigenen Untersuchungen von frischen Fettgewebsnekrosen bei Pankreasaffektionen nicht selten. Die eigenartige cytoplasmatische Entmischung der Adipocyten ist wahrscheinlich durch den Einstrom intercellulärer Flüssigkeit bedingt, wobei wiederum die Frage offenbleiben muß, ob dies noch während des Lebens oder erst nach dem Tod der Zellen geschehen ist. Während der Nekrophanerose könnten sich jedenfalls Auto- und Heterolyse mit ihren kolliquierenden und koagulierenden Effekten kombinieren und gegebenenfalls überschneiden (E. Müller, 1955).

Das Nebeneinander von zwei verschiedenen Formen des Unterganges von Fettzellen schließt eine Infarktbildung weitgehend aus. Eine durch mikrozirkulatorische Dysfunktion vermittelte Stoffwechselstörung der Adipocyten wäre dagegen eher zu vermuten. Die Beteiligung zirkulatorischer Faktoren im Bereich der Endstrombahn von größeren intraossären Arterien liegt schon deshalb nahe, weil die Nekrosen gewöhnlich bilateral im distalen Femurmark auftreten. Auch Smetana und Bernhard (1950) haben nach einer Analyse klinisch verschiedener Typen des sklerosierenden Lipogranuloms vermutet, daß die verschiedenen Schadensmöglichkeiten im Fettgewebe nur dann zu Reaktionen führen, wenn sie zeitlich mit Blutversorgung und Fettmetabolismus interferieren. Die nahrungsbedingte Erzeugung von Lipogranulomen beim Tier durch ein Überangebot langketiger gesättigter Fettsäuren (Cox und de Eds, 1958; Spath und Zangger, 1966) ist in diesem Zusammenhang von Interesse, weil damit Hinweise für die stoffwechselbedingte Irritabilität der Fettzellen einerseits und wegen des fokalen Auftretens für die Beteiligung des capillären Kreislaufes andererseits gegeben werden.

Auch die der Steatonekrose folgenden Reaktionen bestärken die Annahme, daß das Absterben der Zellen bzw. des Gewebes qualitativ und zeitlich unterschiedlich erfolgt, wofür eigentlich nur intracelluläre Umstände verantwortlich sein können. Von der Kollokuation und der Entstehung von Ölysten sind wahrscheinlich die schneller untergehenden Fettzellen betroffen, sie zeigen nämlich ein anderes Reaktionsbild als die langsamer nekrotisierenden und bei Erhaltung des geweblichen Verbandes allmählich zusammensinternden Adipocyten.

Die Reaktionen auf den Untergang medullären Fettgewebes stimmen im wesentlichen überein mit vergleichbaren Schäden des übrigen Fettgewebes, die Unterschiede sind nur quantitativer Art und zu einem Teil wohl standortbedingt. Histiocyten sind offenbar als Ausdruck einer „milden“ Reizung das wesentliche Reaktionselement, sonstige Zellen spielen so gut wie keine Rolle. Stärkere histiocytäre Proliferate und angedeutete lipophage Granulome treten hauptsächlich im Bereich von im geweblichen Zusammenhang bleibenden Zellnekrosen auf, die Lipophagie ist aber verhältnismäßig gering. Wahrscheinlich ist dies auf die langsamere Lysis des sich verdichtenden Zellinhaltes und auf die wegen des intercellulären Ödems erschwerte Resorption zurückzuführen. Die Faserneubildung in solchen Herden richtet sich nach dem Ausmaß der Proliferation histogener Elemente, neben einer echten Fibroplasie ist aber auch eine Faserzunahme durch Zusammensinterung präexistenter Fasern vorgetäuscht. Um frische kolliquierende Steatonekrosen sind die unmittelbaren zelligen Reaktionen gewöhnlich sehr gering und bestehen nur aus einer schmalen demarkierenden Schicht fettresorbierender selten mehrkerniger Histiocyten. Nach und nach treten auch hier feinfaserige Strukturen auf, durch Konfluenz der verschiedenen Herde oder durch Rezidive kombinieren und überschneiden sich die Reaktionsbilder.

Offenbar standortgebundene Besonderheit ist die ausgesprochene Neigung zur herdförmigen Verkalkung. Im Gegensatz zu der Kalkablagerung in extraossären Fettgewebsnekrosen verkalken in erster Linie die faserigen Strukturen. Die sich hier zunehmend niederschlagenden Kalkkörnchen vergrößern sich, und erst später verkalken die geschrumpften noch schattenhaft erkennbaren Adipocyten. Fast regelmäßig entsteht im weiteren Gegensatz zu der extraossären Fettgewebsnekrose auf dem Boden der Verkalkungen nach ihrer Resorption vorwiegend metaplastisch neuer Knochen. Die typische osteoblastäre Knochenbildung erhaltener Knochenbälkchen in der Nachbarschaft ist offensichtlich eine Umgebungsreaktion. Die heute wegen der Einpflanzung toten oder fremden Knochens besonders interessierende Frage, inwieweit bei der verkalkungsbedingten Osteogenese induktive Faktoren eine Rolle spielen (Levander 1940, 1964), muß offenbleiben. Die gestaltlichen Folgen des Unterganges medullären Fettgewebes resultieren aus den für die pathologische Organisation geltenden Mechanismen, sie sind allerdings im Vergleich zu den extraossären Steatonekrosen aus standortbedingten

Gründen modifiziert und erhalten dadurch und durch die verschiedene Nekroseform einen besonderen Charakter.

Unsere formalgenetischen Untersuchungen der aseptischen Nekrosen im Knochenmark führen zu der unseres Erachtens bisher nicht gebührend beachteten *Feststellung*, daß der Prozeß mit einem zum Untergang medullären Fettgewebes führenden Schaden beginnt und durch standortgebundene Reaktionen bestimmt wird. Es stellt sich die Frage, ob dieses Ergebnis auch kausalgenetische Schlüsse zuläßt. Dies ist aus morphologischer Sicht für die intraossären Fettgewebsnekrosen ebensowenig möglich wie für vergleichbare extraossäre Prozesse. Thrombose, Embolie und andere gestaltlich belegbare vasculäre Störungen sowie fermentative Fernwirkungen bei Erkrankungen des Pankreas kommen sicher nicht in Betracht. Pathogenetisch ist also diese Form der aKN einwandfrei von jener des Infarkttyps abzugrenzen und außerdem nosologisch ihre Eigenständigkeit erwiesen.

Bei gestaltlich nicht unmittelbar ersichtlicher bzw. erschließbarer Ursache der medullären Fettgewebsschädigung wäre zu prüfen, ob etwa klinische und anamnestische Daten irgendwelche Hinweise geben könnten. Solche Überlegungen hätten im Hinblick auf die ursächliche Bedeutung der schon genannten Kombination von Hyperlipämie, Hyperuricämie und latentem Diabetes eine gewisse Berechtigung. Endogene Stoffwechselstörungen kämen vielleicht für den Fall 1 unserer Beobachtungen in Betracht, scheiden im übrigen aber wohl ebenso aus wie Folgen einer Pancreasaffektion.

Als exogener ätiologischer Faktor soll die Therapie mit Corticosteroiden bedeutsam sein. Tatsächlich sind auch drei unserer vier Fälle mit Stoffen dieser Art behandelt worden. Vor allem bei der Langzeittherapie sind aKN häufiger aufgetreten (Heimann u. Mitarb., 1960; Uehlinger, 1964; Kaiser, 1967, 1973; Fisher, 1971; Thurner, 1972 u.a.). Abgesehen davon, daß über mögliche pathogenetische Beziehungen zwischen Corticosteroiden und Nekrosen bisher nichts Sichereres bekannt ist, läßt sich aus den Mitteilungen nicht immer einwandfrei entnehmen, ob es sich um Nekrosen vom Infarkttyp oder um solche handelt, von denen in dieser Arbeit die Rede ist. Eine *conditio sine qua non* sind die Corticosteroide offensichtlich nicht. Inwieweit sie bei einer gewissen Konstellation von Bedingungen eine Rolle spielen, ist eine bisher nicht zu beantwortende Frage. Einwandfreie auf Corticosteroide zu beziehenden Nekrosen im subcutanen und sonstigen Fettgewebe sind bisher jedenfalls nicht beobachtet worden und für unsere Fälle auch nicht sicher zu belegen. Wie für einen nicht unerheblichen Teil der Nekrosen besonders des subcutanen Fettgewebes hat die Ätiologie auch für die Nekrosen des intraossären Fettgewebes nach dem derzeitigen Wissensstand als völlig unklar zu gelten. Deshalb halten wir die Bezeichnung „idiopathische Marknekrosen“ für berechtigt.

Literatur

- Axhausen, G.: Über anämische Infarkte am Knochensystem und ihre Bedeutung für die Lehre von den primären Epiphyseonekrosen. Langenbecks Arch. klin. Chir. **151**, 72—98 (1928)
Balser, W.: Über Fettnekrosen. Vichows Arch. path. Anat. **90**, 520—535 (1882)
Bohne, W., Muheim, G.: Spontane Osteonekrosen des Kniegelenkes. Z. Orthop. **107**, 384—402 (1970)
Bucky, S.: Bone infarction. Brit. J. Radiol. **32**, (373), 22—27 (1959)

- Bullough, P. G., Kambolis, C. P.: Bone infarctions not associated with caisson disease. *J. Bone Jt Surg. A* **47**, 477—491 (1965)
- Cox, A. J., de Eds, F.: Dietary production of lipogranuloma in rats. *Amer. J. Path.* **34**, 263—267 (1958)
- Ehlers, G.: Allgemeine Pathologie des Fettgewebes. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. I/1, S. 787—861. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
- Fisher, D. E.: Corticosteroid-induced avascular bone necrosis. *J. Bone Jt Surg.* **53**, 859—873 (1971)
- Gotttron, H. A.: Krankheitszustände des subcutanen Fettgewebes. *Med. Welt* **39**, 1211—1219 (1952)
- Gross, U. M., Harnisch, J. P.: Histomorphologie der experimentellen Fettgewebsnekrose. *Virchows Arch. Abt. B* **14**, 135—145 (1973)
- Hartmann, G.: The possible role of fat metabolism in idiopathic ischemic necrosis of femoral head. In: *Idiopathic ischemic necrosis of the femoral head in adults* (W. M. Zinn, ed.), p. 140—144. Stuttgart: Thieme 1971
- Heimann, W. G., Freiberger, R. H.: Avascular necrosis of the femoral and humeral heads after high-dosage corticosteroid therapy. *New Engl. J. Med.* **263**, 672—675 (1960)
- Hipp, E.: Hüftkopfnekrose. Neue Gesichtspunkte ihrer Entstehung aufgrund angiographischer Untersuchungen. Vortr. 20. Dtschr. Ther.-Woche, Karlsruhe 1968
- Hirsch, E., Ryerson, E.: Necrosis of the distal epiphysis of the right femur. *J. Amer. med. Ass.* **93**, 679—684 (1929)
- Immelman, E. J., Bank, S.: Roentgenologic and clinical features of intramedullary fat necrosis in bones in acute and chronic pancreatitis. *Amer. J. Med.* **36**, 96—105 (1964)
- Jackson, J. M., Pinkerton, P. H.: Infarction of femoral marrow in a case of aplastic anaemia. *J. Path. Bact.* **88**, 562—564 (1962)
- Kahlstrom, S.: Bone infarcts. *Amer. J. Radiol.* **47**, 405—416 (1942)
- Kahlstrom, S.: Bone infarcts. *Amer. J. Path.* **22**, 947—963 (1946)
- Kahlstrom, S., Burto, C., Phemister, D.: Aseptic necrosis of bone. I. *J. Surg. Gynec. Obstet.* **68**, 129—146 (1939)
- Kahlstrom, S., Burto, C., Phemister, D.: Aseptic necrosis of bone. II. *J. Surg. Gynec. Obstet.* **68**, 631—641 (1939)
- Kaiser, H.: Art und Prognose von Cortisonschäden am Knochen. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 2364—2365 (1967)
- Kaiser, H.: 25 Jahre Cortison: Was bleibt? *Scripta medica Merck* **6** (1973)
- Langerhans, R.: Experimenteller Beitrag zur Fettgewebsnekrose. Aus der Festschrift zum 71. Geburtstag Rudolf Virchow's Berlin: G. Reimer 1891
- Levander, G.: An experimental study of the role of the bone marrow in bone regeneration. *Acta chir. scand.* **83**, 545—560 (1940)
- Levander, G.: Induction phenomena in tissue regeneration. Stockholm: Almquist & Wiksell; Baltimore: Williams & Wilkons Comp. 1964
- Liszka, G.: Über die sich nach Pankreaserkrankungen entwickelnden intraossären Nekrosen. *Acta med. Acad. Sci. hung.* **26**, 61—72 (1969)
- Lor, C. J. de.: Weber-Christian disease with bone involvement. *Ann. intern. Med.* **43** I, 591—598 (1955)
- Müller, E.: Der Zelltod. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. II/1, S. 613—679. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955
- Phemister, D. B.: Repair of bone in presence of aseptic necrosis resulting from fractures, transplants, and vascular obstruction. *J. Bone Jt Surg.* **12**, 769—787 (1930)
- Pietrograndi, V., Mastromarino, R.: Osteopatia da prolungato trattamento cortisonico. *Ortop. Traumatol. App. Motore* **25**, 791 (1957)
- Pohl, W.: Hüftkopfnekrose bei Hyperlipämie. *Z. Orthop.* **109**, 873—880 (1971)
- Ponfick, E.: Über die symptomatische Erkrankung des Knochenmarks bei inneren Erkrankungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **56**, 534—556 (1872)
- Pourel, J.: Stéatonécrose disséminée à déterminations articulaires, osseuses et mésentériques. *J. Radiol. Electrol. med. nucl.* **51**, 423—426 (1970)
- Rutishauser, E.: Kreislaufstörungen im Knochensystem. *Verh. Ges. Path.* **47**, 91—112 (1963)

- Rutishauser, E., Held, D., Rohner, A.: Sur une forme particulière de stéatonécrose. Path. Microbiol. **23**, 95—103 (1960)
- Scarpelli, D. G.: Fat necrosis of bone marrow in acute pancreatitis. Amer. J. Path. **32**, 1077—1088 (1956)
- Smetana, H. F., Bernhard, W.: Sklerosing Lipogranuloma. Arch. Path. **50**, 296—325 (1950)
- Spath, P., Zangger, J.: Das nahrungsbedingte Lipogranulom der Ratte. Beitr. path. Anat. **134**, 289—300 (1966)
- Taylor, H. K.: Aseptic necrosis of adults: caisson workers and others. Radiology **42**, 550—562 (1944)
- Thurner, J.: Iatogene Pathomorphose (am Beispiel der chronischen Myelose, aseptischen Knochennekrose und Strumabehandlung). Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path., 56. Tag., S. 57—72. Stuttgart: G. Fischer 1972
- Uehlinger, E.: Aseptische Knochennekrosen nach Prednisonbehandlung. Schweiz. med. Wschr. **94**, 1527—1530 (1964)
- Vance, B. M.: Sickle cell disease. Arch. Path. **32**, 378—386 (1941)
- Wade, L.: Necrosis of the bone marrow with fat embolism in sickle cell anemia. Amer. J. Path. **17**, 47—53 (1941)
- Welfing, J.: Primary necrosis of the femoral head (current state of the subject in French medical opinion). In: Idiopathic ischemic necrosis of the femoral head in adults (W. M. Zinn, ed.), p. 100—102. Stuttgart: Thieme 1971
- Wyatt, J. P.: Massive fat embolism following marrow infarction in sickle cell anemia. Arch. Path. **53**, 233—238 (1952)
- Zinn, W. M.: Clinical picture and laboratory findings (results of a Swiss Multi-Center Study). In: Idiopathic ischemic necrosis of the femoral head in adults (W. M. Zinn, ed.), p. 9—33. Stuttgart: Thieme 1971

Prof. Dr. W. Maßhoff
D-8184 Gmund (Tegernsee)
Kurstraße 3
Bundesrepublik Deutschland