

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein

**Bakterielle Osteomyelitis und Nichtbakterielle Osteitis (NBO):  
Eine vergleichende Datenerhebung zur Inzidenz und klinischen  
Manifestation der beiden Erkrankungen im Kindesalter  
und  
zusätzliche Betrachtung des Langzeitverlaufs der NBO**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Agnes Voit

aus

München

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

**Berichterstatter:** Priv. Doz. Dr. med. Annette Jansson

**Mitberichterstatter:** Priv. Doz. Dr. med. Christian Schneider  
Prof. Dr. med. Bernhard Heimkes

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:** Priv. Doz. Dr. med. Annette Jansson

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Tag der mündlichen Prüfung:** 24.10.2013

## Eidesstattliche Versicherung

**Voit, Agnes**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Bakterielle Osteomyelitis und Nichtbakterielle Osteitis (NBO): Eine vergleichende Datenerhebung zur Inzidenz und klinischen Manifestation der beiden Erkrankungen im Kindesalter und zusätzliche Betrachtung des Langzeitverlaufs der NBO**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**München, 20.03.2013**

---

Ort, Datum

**A. Voit**

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand



## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1. Definition und Einteilung der Erkrankungen .....	1
1.1.1. Bakterielle Osteomyelitis .....	1
1.1.2. Nichtbakterielle Osteitis.....	2
1.2. Pathogenese.....	4
1.2.1. Bakterielle Osteomyelitis .....	4
1.2.2. Nichtbakterielle Osteitis.....	6
1.3. Epidemiologie .....	7
1.3.1. Bakterielle Osteomyelitis .....	7
1.3.2. Nichtbakterielle Osteitis.....	8
1.4. Symptomatik und Klinik .....	8
1.4.1. Bakterielle Osteomyelitis .....	8
1.4.2. Nichtbakterielle Osteitis.....	10
1.5. Diagnostik.....	13
1.5.1. Bakterielle Osteomyelitis .....	13
1.5.2. Nichtbakterielle Osteitis.....	15
1.6. Bildgebung .....	16
1.6.1. Bakterielle Osteomyelitis .....	18
1.6.2. Nichtbakterielle Osteitis.....	19
1.6.3. Die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie zur Diagnostik der NBO .....	20
1.7. Therapie .....	21
1.7.1. Bakterielle Osteomyelitis .....	21
1.7.2. Nichtbakterielle Osteitis.....	23
1.8. Differenzialdiagnosen .....	23
1.8.1. Bakterielle Osteomyelitis .....	23
1.8.2. Nichtbakterielle Osteitis.....	24
1.9. Fragestellung.....	25
1.9.1. ESPED Erhebung.....	25

1.9.2.	Langzeitbeobachtung .....	26
2.	Material und Methoden .....	27
2.1.	ESPED Studie .....	27
2.1.1.	Falldefinition und Ausschlusskriterien .....	27
2.1.2.	Studienablauf .....	28
2.1.3.	Fragebogen.....	28
2.1.4.	Statistische Auswertung.....	29
2.1.5.	Klinische Definitionen.....	30
2.2.	Klinische Langzeitbeobachtung und radiologische Ganzkörper-Diagnostik nach 10 Jahren .....	30
2.2.1.	Patientengut.....	30
2.2.2.	Studienablauf .....	31
2.2.3.	Untersuchungstechnik der Ganzkörpermagnetresonanztomographie .....	32
2.2.4.	Statistische Auswertung.....	33
2.2.5.	Klinische Definitionen.....	33
3.	Ergebnisse .....	34
3.1.	ESPED Studie .....	34
3.1.1.	Inzidenzerhebung.....	34
3.1.2.	Epidemiologie.....	35
3.1.3.	Klinik .....	37
3.1.4.	Bildgebung.....	38
3.1.5.	Herdverteilung und Lokalisation .....	39
3.1.6.	Komplikationen .....	41
3.1.7.	Labor.....	42
3.1.8.	Mikrobiologische und histologische Diagnostik.....	42
3.1.9.	Therapie.....	44
3.1.10.	Vergleich innerhalb der Untergruppen unifokal/ multifokal bzw. mit Keimnachweis/ohne Keimnachweis.....	45

3.2.	Klinische Langzeitbeobachtung der NBO und radiologische Ganzkörperdiagnostik nach 10 Jahren .....	49
3.2.1.	Epidemiologie und Krankheitsaktivität .....	49
3.2.2.	Klinischer Krankheitsverlauf.....	50
3.2.3.	Herdlokalisation .....	53
3.2.4.	Assoziierte Erkrankungen.....	54
3.2.5.	Befunde der Ganzkörpermagnetresonanztomographie und deren klinische Korrelation .....	55
3.2.6.	Weitere Befunde der Ganzkörpermagnetresonanztomographie.....	57
3.2.7.	Gesonderte Betrachtung der Wirbelkörperläsionen .....	58
4.	Diskussion .....	60
4.1.	ESPED Studie .....	60
4.1.1.	Inzidenz .....	60
4.1.2.	Epidemiologie und Diagnosestellung.....	61
4.1.3.	Klinik und assoziierte Erkrankungen .....	62
4.1.4.	Bildgebung .....	63
4.1.5.	Herdverteilung und Lokalisation.....	64
4.1.6.	Komplikationen .....	66
4.1.7.	Diagnostik.....	67
4.1.8.	Therapie .....	68
4.1.9.	Vergleiche zwischen den einzelnen Untergruppen .....	70
4.2.	Klinische Langzeitbeobachtung der NBO und radiologische Ganzkörperdiagnostik nach 10 Jahren .....	72
4.2.1.	Epidemiologie und Krankheitsaktivität .....	72
4.2.2.	Klinischer Krankheitsverlauf.....	74
4.2.3.	Herdlokalisation und assoziierte Erkrankungen .....	75
4.2.4.	Befunde der Ganzkörper-MRT und deren klinische Korrelation .....	76
4.2.5.	Weitere Befunde der Ganzkörper-MRT .....	77
4.2.6.	Gesonderte Betrachtung der Wirbelkörperläsionen .....	79

5.	Zusammenfassung.....	80
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	82
7.	Abbildungsverzeichnis.....	83
8.	Tabellenverzeichnis.....	84
9.	Literaturverzeichnis.....	85
10.	Danksagung.....	91

# 1. Einleitung

## 1.1. Definition und Einteilung der Erkrankungen

Der Begriff Osteomyelitis beschreibt eine Entzündung, die den Knochen und/oder das Knochenmark betrifft (Harik and Smeltzer 2010). Lange Zeit war die Bezeichnung Osteomyelitis gleichbedeutend mit einer Knochenmarksentzündung bakteriellen Ursprungs (Jansson, Jansson et al. 2009). Vor ungefähr vierzig Jahren wurde jedoch erstmals auch eine Form nichtbakterieller Genese beschrieben (Bjorksten, Gustavson et al. 1978). Seither unterscheidet man die bakterielle von der nichtbakteriellen Form der Osteomyelitis.

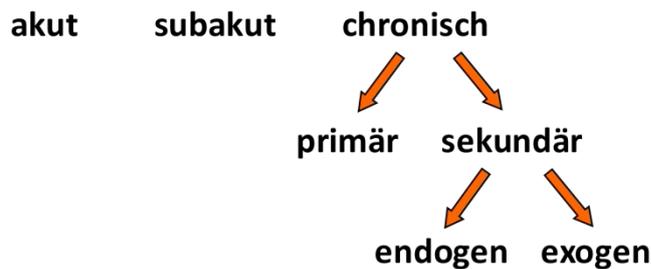
### 1.1.1. Bakterielle Osteomyelitis

Die bakterielle Osteomyelitis war lange Zeit die einzig bekannte Form der Osteomyelitis. Das Krankheitsbild der bakteriellen Osteomyelitis (BO) kann nach verschiedenen Gesichtspunkten klassifiziert werden, nämlich nach der Pathogenese, der Erkrankungsdauer, der Histologie, der Lokalisation und Ausdehnung der Entzündung oder nach Risikofaktoren wie Grundleiden oder Implantate (Zimmerli and Fluckiger 2004).

Auf die Einteilung hinsichtlich der Pathogenese wird später im Kapitel „Pathogenese“ noch genauer eingegangen. Anhand der Dauer der Infektion und der histologischen Entzündungsform unterschied man ursprünglich eine *akute* und eine *chronische* Form (Zimmerli and Fluckiger 2004). Heute wird die bakterielle Osteomyelitis in *akute BO*, *subakute Osteomyelitis* - dieser Begriff wird hauptsächlich im englischsprachigen Raum verwendet - und in *chronische Osteomyelitis* (Bohndorf 2004) eingeteilt.

Die *akute* Form der bakteriellen Osteomyelitis ist definiert als Infektion, die innerhalb von zwei Wochen nach Beschwerdebeginn diagnostiziert wird. Sie verläuft meist hochakut. Eine *subakute* Form liegt vor, wenn die Diagnosestellung mehr als zwei Wochen nach Beschwerdebeginn erfolgt ist. Von der *chronischen* Form wird erst dann gesprochen, wenn zwischen Diagnosestellung und Beschwerdebeginn mehrere Monate liegen (Lew and Waldvogel 2004; Harik and Smeltzer 2010). Der Übergang von der *subakuten* zur *chronischen* Form ist fließend, eine klare Trennung existiert nicht.

Bei den *chronischen bakteriellen Osteomyelitiden* wird zusätzlich noch die *primäre* von der *sekundären* Form unterschieden. Die *primär chronische Osteomyelitis* präsentiert sich gleich zu Beginn mit einem eher milden klinischen Verlauf, wohingegen die *sekundär chronische Osteomyelitis* mit einem akuten Beginn und anschließender Chronifizierung in Form von wiederkehrenden Exazerbationen verläuft.



**Abbildung 1.** Einteilung der bakteriellen Osteomyelitis

Der Begriff *primär chronische Osteomyelitis* beinhaltet eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sowohl infektiöse als auch nichtinfektiöse Osteomyelitiden umfasst. In den meisten Fällen unterscheiden sich die klinischen Symptome deutlich von denen anderer bakterieller Formen, welche zumindest zu Beginn typische hochakute Symptome aufweisen. Zudem wird oft kein auslösender Erreger kultiviert und die Bakteriämie damit nie bewiesen. Dies stellt den bakteriellen Ursprung dieser Form oftmals in Frage. Die Mehrzahl der Fälle muss wohl als nichtbakterielle Knochenentzündung angesehen werden (Bohndorf 2004; Bohndorf 2005).

*Sekundär chronische Osteomyelitiden* können in eine *endogene* und in eine *exogene* Form unterteilt werden. Die häufigere *exogen sekundär chronische Form* entsteht nach einem Trauma oder einer Operation. Sie tritt meistens als Folge einer inadäquaten antibiotischen Therapie auf oder ist bedingt durch ein infiziertes orthopädisches Implantat. Die *endogen sekundär chronische Osteomyelitis* entsteht, wenn eine akute hämatogene Osteomyelitis durch inadäquate Therapie oder durch eine reduzierte Immunantwort einen chronischen Verlauf nimmt. Dies ist aber nur sehr selten der Fall (Bohndorf 2004; Bohndorf 2005; Niethard, Pfeil et al. 2009).

Die Klassifikation von Cierny-Mader stellt eine weitere verbreitete Einteilungsmöglichkeit dar (Cierny, Mader et al. 2003). Sie basiert auf der Anatomie und dem Zustand des Patienten und ist hilfreich für die Wahl der Therapie (Zimmerli and Fluckiger 2004).

### 1.1.2. Nichtbakterielle Osteitis

Das Krankheitsbild der nichtbakteriellen Osteomyelitis (NBO) beschreibt eine Knochenerkrankung, die nicht nur das Knochenmark, sondern auch andere Bestandteile des Knochens wie die Kompakta und das angrenzende Periost betreffen kann. Daher spricht man eher von nichtbakterieller Osteitis (Knochenentzündung) (Jansson, Jansson et al. 2009). Die Begriffe Osteomyelitis und Osteitis werden aber auch synonym benutzt.

Die nichtbakterielle Osteitis wird in der Literatur unter verschiedenen Synonymen beschrieben. In vielen Studien und Case-Reports werden diverse Begriffe für Krankheiten verwendet, bei denen eine nichtbakterielle Osteitis nur als ein Symptom auftritt und sich mit weiteren zu einem gemeinsamen Symptomenkomplex zusammensetzt. Es ist die Rede von *chronisch sklerosierender Osteomyelitis*, *chronisch multifokaler cleidomethaphysealer Osteomyelitis*, vom *ACW (Anterior Chest Wall) Syndrom* und weiteren (Probst 1976; Willert and Enderle 1977; Solheim, Paus et al. 1980; Dihlmann, Hering et al. 1988; Freyschmidt and Sternberg 1998). Sonozaki et al. zum Beispiel setzten sich 1981 für den Namen *pustulöse Arthroosteitis* ein - eine osteoartikuläre Manifestationsform, die mit einer palmoplantaren Pustulose assoziiert wird (Sonozaki, Kawashima et al. 1981). Chamot et al. griffen diesen Gedanken auf und beschrieben 1987 das *SAPHO Syndrom*, das sie als Symptomenkomplex *Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis (SAPHO) Syndrom* definierten (Chamot, Benhamou et al. 1987; Beretta-Piccoli, Sauvain et al. 2000).

Es sind mehrere Verlaufsformen der nichtbakteriellen Osteitis bekannt, darunter die *akute nichtbakterielle Osteomyelitis*, die *chronisch persistierende* und die *chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO)* (Jansson, Renner et al. 2007). Letztere ist die wohl bekannteste Manifestationsform der nichtbakteriellen Knochenentzündung. Sie bezeichnet die schwerste Verlaufsform unter den nichtbakteriellen Osteitiden (Girschick, Raab et al. 2005).

Die Erkrankung CRMO wurde erstmals 1972 bei vier Kindern unter dem Namen *subakute und chronisch rekurrente Osteomyelitis* diagnostiziert (Giedion, Holthusen et al. 1972). 1974 prägten dann Gustavson und Wilbrand den Begriff *subakute und chronische symmetrische Osteomyelitis* (Gustavson and Wilbrand 1974). Probst et al. und Bjorksten et al. führten schließlich den Namen *chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis* ein. Sie wollten betonen, dass die Läsionen nicht zwingend symmetrisch seien und beschrieben erstmals die radiologischen und histopathologischen Eigenschaften der CRMO (Probst, Bjorksten et al. 1978; Bjorksten and Boquist 1980).

Zusätzlich werden nun auch andere Formen der Osteomyelitis, die früher einer anderen Klassifikation angehörten, in die Gruppe der nichtbakteriellen Osteitiden eingeordnet. Der *Brodie Abszess* sowie die *sklerotische Osteomyelitis nach Garré* und die *plasmazelluläre Osteomyelitis* wurden früher als chronische bakterielle Osteomyelitiden angesehen. Heute werden sie aber den primär entzündlichen Osteomyelitiden zugeordnet (Jansson, Golla et al. 2002). Die *plasmazelluläre Osteomyelitis* wird mittlerweile zur chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis gezählt (Bohndorf 2005). Ebenso haben viele Autoren angedeutet, dass die *sklerotische Osteomyelitis nach Garré* dem sklerotischen Endstadium der CRMO entsprechen könnte (Schilling 1998; Bohndorf 2005; Khanna, Sato et al. 2009).

## 1.2. Pathogenese

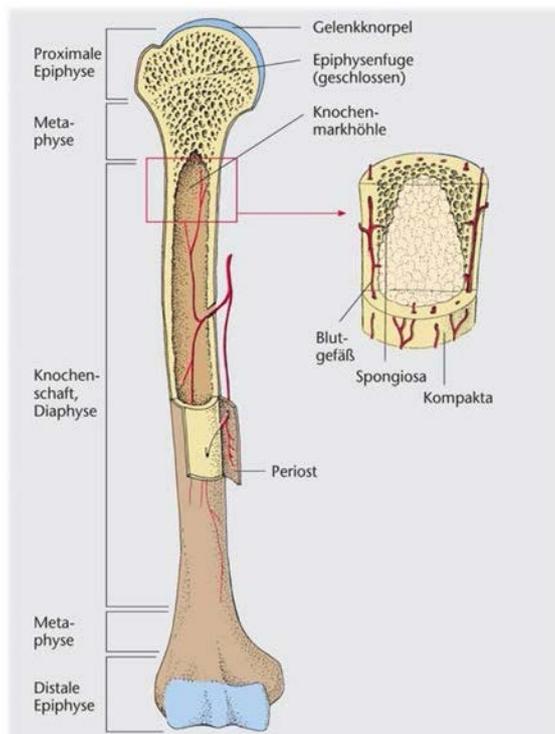
### 1.2.1. Bakterielle Osteomyelitis

Grundsätzlich können den bakteriellen Osteomyelitiden verschiedene Ätiopathogenesen zugrunde liegen: Zum einen kann eine Osteomyelitis durch hämatogene Streuung entstehen, bei der eine bakterielle Infektion fern der Knochenläsion besteht und der Erreger durch den Blutkreislauf an die betroffene Stelle gelangt. Zum anderen kann sich eine Osteomyelitis durch lokale Weiterleitung (per continuitatem) entwickeln. Diese geht entweder von einem nahe angrenzenden internen Infektfokus aus oder von einer direkten Infektion. Sie entsteht durch eine äußere Eintrittspforte in Folge eines vorausgegangenen Traumas oder eines chirurgischen Eingriffes. Schließlich können Osteomyelitiden bedingt durch eine Minderdurchblutung auftreten, die meistens Folge einer schlechten Durchblutungssituation, wie z.B. beim diabetischen Fußsyndrom bei Diabetes mellitus, ist. Bei einer gleichzeitigen Infektion des angrenzenden Weichteilgewebes können sich dabei die Erreger leicht auf den primär nichtbetroffenen Knochen ausbreiten (Lew and Waldvogel 2004; Zimmerli and Fluckiger 2004; Sia and Berbari 2006).

Nach diesem Modell von Sia und Berbari kann die bakterielle Osteomyelitis hinsichtlich der Pathogenese, vereinfacht zusammengefasst, in drei Formen eingeteilt werden: Die primäre akute hämatogene Osteomyelitis, die sekundäre Osteomyelitis nach Trauma oder Operationen und die sekundäre Osteomyelitis durch Minderdurchblutung (Sia and Berbari 2006; Jansson, Jansson et al. 2009).

Während die Pathogenese der letzten beiden Formen relativ eindeutig nachzuvollziehen ist und die entsprechenden auslösenden Faktoren einfach gefunden werden können, ist die Ursache der akuten hämatogenen Osteomyelitis oft schwierig zu identifizieren. Zudem ist die akute hämatogene Form bei Kindern mit nahezu 90 % die häufigste Form (Jansson, Jansson et al. 2009). Daher wird in dieser Arbeit auch besonders auf den Vergleich dieser Form der bakteriellen Osteomyelitis mit der ihr klinisch sehr ähnlichen Form der nichtbakteriellen Osteomyelitis eingegangen.

Die Pathogenese der akuten hämatogenen Osteomyelitis vollzieht sich folgendermaßen: Die den Knochen versorgenden Gefäße treten über die Foramina nutricia in den Knochen ein, überqueren diagonal die Diaphyse und erreichen den Markraum. Von dort gehen die Gefäße ab, die die Metaphysen mit Blut versorgen (Adler 2005). Bei einer Bakteriämie erreichen die Bakterien auf diesem Weg den Knochen. Die akute hämatogene Osteomyelitis siedelt sich meistens an den Metaphysen der langen Röhrenknochen an. Der kindliche Knochen ist an dieser Stelle für hämatogene Infektionen anfällig, da er anatomische Besonderheiten in der Blutversorgung aufweist (Jansson, Jansson et al. 2009).

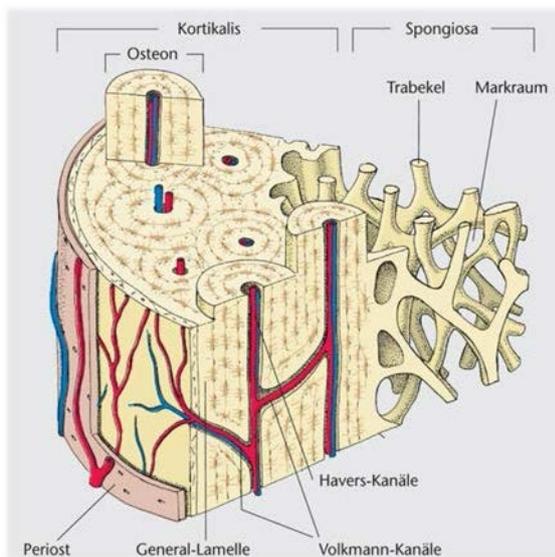


**Abbildung 2.** Aufbau des Knochens (Menche 2007)

Bei Kindern unter 18 Monaten besteht noch eine Gefäßverbindung zwischen Meta- und Epiphyse. Dies birgt die Gefahr, dass sich eine vorhandene metaphysäre Infektion auf die Epiphyse oder weiter auf das Gelenk ausbreiten kann. Die Entstehung einer solchen zusätzlichen septischen Arthritis wird begünstigt, wenn die betroffene Metaphyse intraartikulär liegt, wie z.B. bei Infektionen des proximalen Femurs, des proximalen Humerus, des proximalen Radius und der distalen lateralen Tibia. Bei Kindern über 18 Monaten besteht keine Gefäßverbindung mehr zwischen Meta- und Epiphyse. Somit bildet die Epiphysenfuge eine Barriere für die Ausbreitung der Infektion in das Gelenk.

Dennoch ist die Metaphyse selbst durch die Aa. nutriciae reichlich durchblutet und

geht im Endstromgebiet in venöse Sinusoide über. Der dadurch bedingte langsame Blutfluss und die fehlende Phagozytose aufgrund eines schlecht entwickelten retikuloendothelialen Systems bieten den Bakterien gute Bedingungen, sich zu vermehren und in den Extravasalraum auszutreten. Die Entzündung breitet sich über die Volkmannkanäle und das Havers-System in die dünne Kortikalis und weiter in das subperiostale Gewebe aus. Da das Periost noch nicht fest aufliegt, kann es sich abheben und Raum für einen periostalen Abszess bieten. Die Blutversorgung der Kortikalis erfolgt zum einen vom Periost, zum anderen medullär. Dies wird möglicherweise zum Problem, wenn durch den periostalen Abszess ein Teil der Kortikalis von der Blutversorgung abgeschnitten ist. Sollte auch die medulläre Blutversorgung durch nekrotische Areale behindert werden, besteht die Gefahr, dass ein Teil der Kortikalis nekrotisch wird und einen Sequester bildet. Diese Sequesterbildung wird als Komplikation der bakteriellen Osteomyelitis bei einem Teil der Patienten beobachtet. Wenn vom vitalen Gewebe des Periost aus eine Knochenneubildung beginnt, wird der Sequester mit seiner toten Knochenmasse eingeschlossen (Maxson and Darville 1997; Blickman, van Die et al. 2004; Bohndorf 2004; Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Steer and Carapetis 2004; Jansson, Jansson et al. 2009; Karmazyn 2010).



**Abbildung 3.** Querschnitt des Knochens (Menche 2007)

Die hämatogene Streuung der Erreger erfolgt meist nach Infektionen wie z.B. nach urogenitalen Infektionen, Enteritiden, Cholangitiden oder Endokarditiden. Oft wird ein Infektfokus aber überhaupt nicht identifiziert (Bohndorf 2004). Dietz et al. untersuchten in einer Studie 48 Patienten mit bakterieller Osteomyelitis. Davon ließen sich bei 65 % der Kinder keine spezifische Vorerkrankungen wie vorangegangene Infekte oder Traumata eruieren (Dietz, Bachmeyr et al. 2004). Das bedeutet, dass diese Patienten aus voller Gesundheit heraus eine Bakteriämie entwickelt hätten. Deshalb ist auch zu erwägen, ob

bei diesen Fällen nicht doch die nichtbakterielle Form vorgelegen haben könnte.

### 1.2.2. Nichtbakterielle Osteitis

Die Ätiologie der nichtbakteriellen Osteitis ist weitgehend unbekannt. Sie wird zu den aseptischen Entzündungen gezählt, deren Genese nicht geklärt ist (Monsour and Dalton 2010). Als Ursache wird von den meisten Autoren ein autoinflammatorischer Prozess angenommen (Khanna, Sato et al. 2009). Der Zusammenhang zwischen nichtbakteriellen Osteitiden mit dermatologischen Krankheiten wie Psoriasis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und deren Ansprechen auf Kortison scheint die Vermutung des autoinflammatorischen Geschehens zu bestätigen (Bousvaros, Marcon et al. 1999).

Es gibt Hinweise, dass eine erbliche Komponente an der Pathogenese beteiligt ist. Vor circa 20 Jahren wurde ein der CRMO ähnliches Krankheitsbild bei einer Maus beobachtet, dessen Krankheitsursprung auf einer spontanen Mutation mit autosomal rezessivem Erbgang beruhte. Das Gen konnte auf eine Lokalisation auf dem Chromosom 18 eingegrenzt werden. Deshalb führten Jansson et al. eine Familien-basierte multizentrische Assoziationsstudie durch. Dabei konnte gezeigt werden, dass erbliche Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Bei mehr als einem Drittel der untersuchten Fälle war eine seltene Variante eines chromosomalen Markers auf Chromosom 18 nachweisbar (Byrd, Grossmann et al. 1991; Golla, Jansson et al. 2002; Jansson, Golla et al. 2002; Jansson, Belohradsky et al. 2005).

## 1.3. Epidemiologie

### 1.3.1. Bakterielle Osteomyelitis

Zur Epidemiologie der bakteriellen Osteomyelitis gibt es kaum größere Studien. Demzufolge unterscheiden sich die in der Literatur zu findenden Angaben stark. Wie oben beschrieben, werden viele unterschiedliche Klassifikationen verwendet. Da bei epidemiologischen Angaben oft nur der allgemeine Begriff *Osteomyelitis* benutzt wird, ist manchmal unklar, um welche Form es sich handelt.

In einer Studie von Riise et al. 2008 wurde bei Kindern unter 16 Jahren in Norwegen die jährliche Inzidenz der bakteriellen Osteomyelitis insgesamt auf 13 pro 100.000 geschätzt. Davon entfielen 8 Fälle auf die akute bakterielle und 5 Fälle auf die subakute Osteomyelitis. Die Inzidenz bei Kindern unter drei Jahren wurde dabei höher geschätzt als die von älteren Kindern. Hier lag sie bei 28 pro 100.000 pro Jahr (Riise, Kirkhus et al. 2008).

Die akute hämatogene Osteomyelitis stellt mit 85-90 % der Fälle die häufigste Form aller bakteriellen Osteomyelitiden im Kindesalter dar (Concia, Prandini et al. 2006; Jansson, Jansson et al. 2009). Deshalb finden sich hierzu die meisten Angaben. Für die akute hämatogene Osteomyelitis wird eine jährliche Inzidenz von 1 pro 5000 angegeben (Steer and Carapetis 2004; Jansson, Jansson et al. 2009; Karmazyn 2010). Diese Zahl ist bedeutend höher als von Riise in Norwegen angenommen. Das mag daran liegen, dass Riise strengere Einschlusskriterien festgelegt hatte und diese durch das prospektive Studiendesign besser überprüfen konnte. Von den 473 von Riise anfangs in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten nach gründlicher Prüfung letztendlich nur 37 Kinder eine den Einschlusskriterien entsprechend definierte Osteomyelitis (Riise, Kirkhus et al. 2008).

Übereinstimmend finden sich Angaben in der Literatur, dass die akute hämatogene Osteomyelitis vor allem eine Erkrankung der Säuglinge und Kinder darstellt. Die Hälfte aller Patienten, die an einer Osteomyelitis erkrankt sind, ist jünger als fünf Jahre. Ein Drittel davon ist sogar jünger als drei Jahre (LaMont, Anderson et al. 1987; Karmazyn 2010; Jansson and Grote 2011). Jugendliche sind dagegen seltener betroffen. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung besteht eine eindeutige Knabenwendigkeit (m:w=2:1) (Steer and Carapetis 2004; Jansson, Jansson et al. 2009; Karmazyn 2010).

Bestimmte Patientengruppen haben ein erhöhtes Risiko, an einer akuten hämatogenen Osteomyelitis zu erkranken, beispielsweise Patienten mit Immundefekten oder Hämoglobinopathien wie die Sichelzellanämie (Steer and Carapetis 2004).

### 1.3.2. Nichtbakterielle Osteitis

Zur Inzidenz der nichtbakteriellen Osteitis gibt es bislang keine Zahlen. In der Literatur wird insgesamt nur von einigen hundert Fällen berichtet. Besonders in den letzten Jahren häufen sich – wahrscheinlich bedingt durch bessere Kenntnis dieses Krankheitsbildes – die Fallberichte.

Es können sowohl Erwachsene als auch Kinder erkranken, wobei Kinder und junge Erwachsene die am häufigsten betroffene Altersgruppe bilden (Khanna, Sato et al. 2009; Monsour and Dalton 2010). Einige Studien zeigen eine höhere Inzidenz bei Mädchen als bei Jungen und ein durchschnittliches Ersterkrankungsalter von neun bis vierzehn Jahren. Allerdings gibt es auch Fallberichte von 6 Monate alten Kindern bis hin zu 55-jährigen Frauen (Marino, McDonald et al. 1992). Im Vergleich zur bakteriellen Osteomyelitis, bei der 50% aller Kinder bei Diagnosestellung jünger als fünf Jahre sind, liegt das Durchschnittsalter der nichtbakteriellen Osteitis höher (Jansson and Grote 2011).

Da es sich bei der NBO um eine Ausschlussdiagnose handelt und die Unterscheidung zwischen bakterieller und nichtbakterieller Genese in manchen Fällen schwierig sein kann, wird die Diagnose vermutlich zu selten gestellt (Khanna, Sato et al. 2009). Dazu mag auch beitragen, dass das Krankheitsbild der nichtbakteriellen Osteitis und dessen Zuordnung zum rheumatischen Formenkreis vergleichsweise unbekannt ist. Besonders bei immun-kompetenten und ansonsten gesunden Jugendlichen könnte ein nichtbakterielles Geschehen sogar häufiger sein als ein bakterielles (Jansson, Muller et al. 2009; Khanna, Sato et al. 2009). Wahrscheinlich liegt die tatsächliche Inzidenz bedeutend höher als in der Literatur angegeben (Khanna, Sato et al. 2009).

## 1.4. Symptomatik und Klinik

### 1.4.1. Bakterielle Osteomyelitis

Die rasche Diagnosestellung im Falle einer akuten hämatogenen Osteomyelitis ist von enormer Wichtigkeit, um Komplikationen und Langzeitmorbidity zu vermeiden. Sie wird jedoch oft zur Herausforderung, da die klinische Präsentation je nach Alter des Kindes und Art des Erregers variiert. Auch anatomische Gegebenheiten der betroffenen Stelle und zusätzliche Erkrankungen haben Einfluss auf das klinische Bild (Karmazyn 2010).

Die akute hämatogene Osteomyelitis ist durch einen relativ raschen Beginn der Symptome charakterisiert (Karmazyn 2010) und tritt meistens als akutes Geschehen auf. Hauptsächlich sind Säuglinge, Patienten nach Verletzungen oder immunsupprimierte Patienten betroffen (Jansson, Jansson et al. 2009).

Die erkrankten Kinder stellen sich typischerweise mit seit einigen Tagen bestehenden Knochenschmerzen und Fieber vor (Steer and Carapetis 2004; Gutierrez 2005; Karmazyn 2010). Während dieser Schmerz bei älteren Kindern häufig gut lokalisiert beschrieben wird, kann er bei jüngeren Kindern auch undefiniert sein (Harik and Smeltzer 2010). Kleinkinder fallen häufig durch ein Schonhinken und Pseudoparalyse auf (Steer and Carapetis 2004). Im weiteren Krankheitsverlauf tritt aufgrund der Bakteriämie meistens ein starkes Krankheitsgefühl und eventuell Schüttelfrost auf (Karmazyn 2010), wobei der Allgemeinzustand entsprechend herabgesetzt ist (Jansson, Jansson et al. 2009). Lokale Zeichen der akuten Entzündung werden durch die im Verlauf entstehende Rötung, Schwellung, Überwärmung und Funktionseinbuße repräsentiert (De Boeck 2005; Jansson, Jansson et al. 2009).

Die klinische Manifestation bei Neugeborenen unterscheidet sich stark von der älterer Kinder. Neugeborene präsentieren sich mit weniger auffälligen Symptomen, systemische Anzeichen wie Fieber können ganz fehlen. Oft machen nur unspezifische Symptome wie schlechtes Trinken oder aggressives Schreien auf die Erkrankung aufmerksam (Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Steer and Carapetis 2004; Karmazyn 2010).

Die akute hämatogene Osteomyelitis läuft am häufigsten in den langen Röhrenknochen der unteren Extremität ab (Harik and Smeltzer 2010), wobei Femur und Tibia jeweils in einem Drittel der Fälle betroffen sind. Als weniger häufige Lokalisationen gelten Humerus und Kalkaneus. Becken und Wirbelsäule stellen noch weitere mögliche Stellen dar. Letztere werden zwar selten beobachtet, bereiten aber dennoch große klinische Probleme (Lew and Waldvogel 2004; Steer and Carapetis 2004; Harik and Smeltzer 2010). Ein multifokaler Verlauf ist sehr selten (Jansson, Golla et al. 2002) - in nur maximal 6,8 % der Fälle zeigt sich bei Kleinkindern eine polyostale Beteiligung (Offiah 2006; Karmazyn 2010).

Die akute hämatogene Osteomyelitis heilt in der Regel vollständig aus, kann aber in seltenen Fällen als Konsequenz einer inadäquaten antibiotischen Therapie in eine chronische Form übergehen (Harik and Smeltzer 2010). Generell sind Komplikationen bei dieser Form eher selten, verursachen dann aber oft lebenslange Behinderungen. Die Komplikationsrate wird zwischen 1-13 % angegeben, denen meist wiederkehrende Infektionen oder eine Chronifizierung zugrunde liegen. Weitere Komplikationen können in Form von pathologischen Frakturen, Knochendeformitäten, Wachstumsstillstand, Beinlängendifferenz oder Gelenkdestruktion auftreten (Steer and Carapetis 2004).

## 1.4.2. Nichtbakterielle Osteitis

Die Klinik der nichtbakteriellen Osteitis unterscheidet sich in der Theorie von der der typischen bakteriellen Osteomyelitis (Jurik 2004). In der Praxis gestaltet sich die Unterscheidung jedoch häufig schwierig.

Zu den klinischen Hauptsymptomen zählen, ebenso wie bei der bakteriellen Osteomyelitis, lokale Schmerzen, Schwellung, Überwärmung und ein eingeschränkter Bewegungsumfang der betroffenen Extremität (Jansson, Belohradsky et al. 2005; Khanna, Sato et al. 2009). Eine Rötung hingegen, wie sie bei der bakteriellen Osteomyelitis oft vorliegt, ist hier untypisch. Kennzeichnend ist zudem ein guter Allgemeinzustand des Patienten (Jansson, Jansson et al. 2009). Systemische Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust können vereinzelt vorkommen, sind aber sehr ungewöhnlich (Khanna, Sato et al. 2009).

Wie bereits im Kapitel „Definition und Einteilung der Erkrankung“ erwähnt, gibt es drei Verlaufsformen der NBO: Die *akute nichtbakterielle Osteomyelitis* (ANBO) mit einer Erkrankungsdauer von max. 6 Monaten, eine *chronisch persistierende Osteomyelitis* (CNBO) mit anhaltenden Beschwerden über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten und schließlich die *chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis* (CRMO) (Gikas, Islam et al. 2009; Jansson, Jansson et al. 2009). Letztere fällt durch einen schubförmig wiederkehrenden Verlauf mit Exazerbationen und spontanen Remissionen auf (Deogaonkar, Ghandour et al. 2008; Khanna, Sato et al. 2009).

Die nichtbakterielle Osteitis kann, unabhängig von der Verlaufsform, sowohl unifokal als auch multifokal auftreten (Girschick, Raab et al. 2005; Jansson, Borte et al. 2006). Unifokale Varianten werden bei der akuten und der chronisch persistierenden Form häufiger beobachtet, finden sich aber auch bei der CRMO (Jansson, Renner et al. 2007). Vor allem bei der CRMO präsentiert sich ein Teil der Patienten zunächst nur mit einer Läsion. Mögliche weitere Herde zeigen sich dann durch eine radiologische Diagnostik oder kommen im Verlauf dazu (Khanna, Sato et al. 2009). Es wird von bis zu 18 Läsionen berichtet (Mandell, Contreras et al. 1998). Diese zeichnen sich meistens durch Schmerzhaftigkeit aus (Monsour and Dalton 2010), allerdings werden auch klinisch stumme Herde beobachtet.

Typische Lokalisationen der Läsionen stellen die Metaphysen der langen Röhrenknochen und die Clavicula dar. Es wurden aber schon Läsionen am ganzen Skelettsystem beschrieben, wie z.B. Wirbelsäule, Becken, Rippen, Sternum und Mandibula (Jansson, Belohradsky et al. 2005; Khanna, Sato et al. 2009; Beck, Morbach et al. 2010). Die unteren Extremitäten sind dreimal häufiger betroffen als die oberen (Khanna, Sato et al. 2009), wobei sich die Tibia als am häufigsten diagnostizierte Stelle erweist (Huber, Lam et al. 2002). Diese Lokalisationen, besonders die Metaphyse der langen Röhrenknochen, finden sich auch bei einer hämatogenen Osteomyelitis. Besonders unifokale Verläufe scheinen oft die Klavikula zu betreffen (Jansson, Golla et al. 2002).

Jansson et al. entwickelten einen Score zur Unterscheidung der nichtbakteriellen Osteitis von anderen Knochenläsionen, wobei der Punktescore von 0-63 reicht und ab einem Wert von 39 Punkten die Diagnose NBO wahrscheinlich macht. Es wird für bestimmte Merkmale, die für eine NBO sprechen, jeweils eine unterschiedlich gewichtete Punktzahl vergeben. Dazu zählen ein normales Blutbild, Läsionen mit sklerotischem Randsaum, normale Körpertemperatur, Herdlokalisationen an Wirbelsäule, Clavikula oder Sternum und multifokale oder symmetrische Läsionen (Jansson, Muller et al. 2009).

In der Regel ist der Krankheitsverlauf der nichtbakteriellen Osteitis gutartig und selbstlimitierend (Huber, Lam et al. 2002; El-Shanti and Ferguson 2007). Klinisch und zum Teil auch radiologisch kommt es bei den meisten Kindern vor Abschluss der Pubertät zur Ausheilung (Jansson, Belohradsky et al. 2005). Bei etwa 20 % der Patienten mit nichtbakteriellen Osteitiden kommt es zu einem langjährigen Verlauf mit häufigen Rezidiven, wovon ein Teil der Personen Komplikationen und Defektheilung zeigt (Jansson, Golla et al. 2004; Khanna, Sato et al. 2009). Diese können in Form von zurückbleibenden Gelenkveränderungen, Gelenkversteifung des Iliosakralgelenks, Wachstumsstörungen oder Muskelatrophien auftreten (El-Shanti and Ferguson 2007). Es wird auch von therapieresistenten Symptomen, funktionellen oder kosmetisch relevanten Hyperostosen, Skoliosen sowie von pathologischen Frakturen berichtet (Jansson, Golla et al. 2004; Jansson, Renner et al. 2007). Während die Läsionen an den Metaphysen der langen Röhrenknochen auszuheilen scheinen, tendieren die sklerotisch hyperostotischen Läsionen an der Clavikula dazu, für mehrere Jahre zu persistieren (Khanna, Sato et al. 2009).

Die mittlere Erkrankungsdauer der Krankheit insgesamt wird mit 21 Monaten angegeben. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Unterformen der NBO zeigte sich in einer Studie von Jansson et al. 2007 eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 4 Monaten bei der ANBO, von 21 Monaten bei der CNBO und von 29 Monaten bei der CRMO (Jansson, Renner et al. 2007). Langzeitbeobachtungen an größeren Kollektiven im Kindesalter fehlen jedoch (Jansson, Belohradsky et al. 2005).

Andere Organe wie Haut, Augen, Verdauungstrakt oder Lunge können ebenso von der Entzündung betroffen sein (Beck, Morbach et al. 2010). So ist bei einem Teil der Patienten eine Assoziation mit dermatologischen Erkrankungen, wie z.B. der palmoplantaren Pustulose, zu beobachten. Diese weist als Merkmal sterile Bläschen an Hand- und Fußsohlen auf und wird als inverse Form der Psoriasis angesehen (Jansson, Belohradsky et al. 2005; Jansson, Jansson et al. 2009). Die Prävalenz solcher kutaner Läsionen wurde in einem Review von Schulz et al. bei Kindern mit CRMO mit 25 % angegeben (Schultz, Holterhus et al. 1999). Es wurde auch von einem Zusammenhang mit anderen dermatologischen Erkrankungen wie Sweet Syndrom, Psoriasis vulgaris und Pyoderma gangrenosum berichtet (Bjorksten, Gustavson et al. 1978; Khanna, Sato et al. 2009). Ebenso wurde ein gemeinsames Auftreten der CRMO mit schweren Akneformen wie Acne conglobata oder Acne fulminans geschildert (Saint-Martin, Kurelovic et al. 1997; Jansson,

Belohradsky et al. 2005). Autoimmunerkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen werden ebenfalls mit der NBO in Verbindung gebracht (Huber, Lam et al. 2002; Schilling and Marker-Hermann 2003; Wipff, Adamsbaum et al. 2011).

Nichtbakterielle Osteitiden werden per definitionem als Symptom in komplexen Krankheitsentitäten beschrieben (siehe auch Kapitel 1.1.2). Das *Majeed Syndrom* beispielsweise, ein hereditäres autoinflammatorisches Syndrom, beinhaltet die nichtbakterielle Osteitis als ein Symptom in Kombination mit einer kongenitalen dsyerythroetischen Anämie und einer entzündlichen Dermatose (Majeed and El-Shanti 1993).

Ein weiteres derartiges Krankheitsbild stellt das SAPHO Syndrom dar. Unter dem sogenannten „SAPHO Dachsyndrom“ werden mehrere Krankheitsbilder zusammengefasst, die auch die nichtbakterielle Osteitis als ein Symptom enthalten können. Das SAPHO Syndrom wurde erstmals 1987 von Chamot et al. als Symptomenkomplex aus Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis bezeichnet (Chamot, Benhamou et al. 1987). Der Begriff wurde eingeführt, um eine Vielzahl von muskuloskelettalen Störungen mit assoziierten Hautbeteiligungen zusammenzufassen (Earwaker and Cotten 2003). So wurden alle Krankheitsbilder mit ähnlichen muskuloskelettalen Manifestationen wie Hyperostose, Synovitis und nichtbakterielle Osteitis und häufig assoziierte dermatologische Erscheinungen wie palmoplantare Pustulose, schwere Akne und Akne inversa unter einem Sammelbegriff vereint (Magrey and Khan 2009). Hierunter lassen sich auch die sternoklavikuläre Hyperostose und das ACW (Anterior Chest Wall) Syndrom einordnen (Schilling 1998; Schilling and Kessler 2000; Jansson, Belohradsky et al. 2005).

Trotzdem müssen nicht alle oben genannten Syndromkomponenten vorhanden sein, um diese Diagnose zu stellen (Cotten, Flipo et al. 1995). So kann das SAPHO Syndrom eine Osteitis beinhalten, aber auch bei Patienten ohne Osteitis mit assoziierter Akne oder Arthritis vorliegen (Jansson 2009).

Viele Autoren vertreten die Ansicht, dass die CRMO und das SAPHO-Syndrom in ihrer Symptomatik deutliche Überschneidungen aufweisen. Einige sehen die CRMO als kindliche Präsentation des SAPHO Syndroms (Tlougan, Podjasek et al. 2009). Trotzdem werden auch Erwachsene mit CRMO und Kinder mit SAPHO Syndrom beschrieben (Schilling and Marker-Hermann 2003; El-Shanti and Ferguson 2007). Sicher scheint aber zu sein, dass sich das SAPHO Syndrom und die CRMO einige Merkmale wie die sterile Osteitis in uni- oder multifokaler Präsentation, die Pustulose sowie die Hyperostose teilen (Jansson, Renner et al. 2007).

## 1.5. Diagnostik

### 1.5.1. Bakterielle Osteomyelitis

Für die Diagnosestellung der bakteriellen Osteomyelitis werden Blutsenkung, C-reaktives Protein, Leukozytenzahl und Differentialblutbild als Kriterien angewandt (Dietz, Bachmeyr et al. 2004). Erhöhte Entzündungsparameter (Blutsenkung und C-reaktives Protein) werden von verschiedenen Autoren als charakteristisch für die akute hämatogene Osteomyelitis beschrieben (Unkila-Kallio, Kallio et al. 1994; Karmazyn 2010). Die akute Entzündung spiegelt sich auch in der häufig vorhandenen Leukozytose und Linksverschiebung wider (Jansson, Jansson et al. 2009; Harik and Smeltzer 2010). Für die Diagnosestellung ist allerdings die Linksverschiebung aussagekräftiger, da die Leukozytose auch fehlen oder weniger deutlich ausgeprägt sein kann (Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Lew and Waldvogel 2004; Steer and Carapetis 2004).

In der histologischen Untersuchung werden bei einer akuten bakteriellen Osteomyelitis Nekrose und Entzündungszellen gefunden, insbesondere Leukozyten und neutrophile Granulozyten (Lew and Waldvogel 2004; Rao, Ziran et al. 2011). Da das mikroskopische Bild bei chronischen Verläufen stark variiert, können hier sowohl Fibrose und zellarme Abschnitte als auch lymphozytäre oder monozytäre Infiltrate beobachtet werden (Bohndorf 2005).

Die Erregerisolierung in der mikrobiologischen Untersuchung trägt einen großen Teil zur Diagnosefindung bei (Harik and Smeltzer 2010). Das Erregerspektrum der bakteriellen Osteomyelitis ist laut Waldvogel et al. abhängig von der jeweiligen Subgruppe der Osteomyelitis, von der geographischen Epidemiologie, vom Alter des Patienten, von der Komorbidität, von der mikrobiologischen Technik und von der Dauer der Erkrankung (Lew and Waldvogel 1997; Zimmerli and Fluckiger 2004).

Als häufige Erreger der akuten hämatogenen Osteomyelitis wurden *Staphylococcus aureus*,  $\beta$ -hämolyisierende *Streptokokken* der Gruppe A wie z.B. *Streptococcus pyogenes*, *Pneumokokken*, *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa* identifiziert (Karmazyn 2010). Darunter repräsentiert *Staphylococcus aureus* mit einer Nachweishäufigkeit von 70-90 % den am häufigsten isolierten Keim im Kindesalter (Gutierrez 2005). Bei sekundären bakteriellen Osteomyelitiden spielen neben *Streptokokken* auch *Anaerobier* eine Rolle (Lew and Waldvogel 2004).

Das Erregerspektrum der akuten hämatogenen Osteomyelitis hängt stark vom Alter des Kindes ab. So werden bei Kindern unter einem Jahr oft *Staphylococcus aureus*, *Streptokokken* der Gruppe B, Koagulase negative *Staphylokokken*, diverse *Streptokokken* oder *E. coli* nachgewiesen (Lew and Waldvogel 2004; Zimmerli and Fluckiger 2004). Bei älteren Kindern finden sich eher *Staphylococcus aureus*, *Streptokokkus pyogenes*,

*Pneumokokken, Kingella kingae* und *Hämophilus influenza* (Zimmerli and Fluckiger 2004; Jansson, Jansson et al. 2009).

Organismen wie *Mykobakterien, Bartonellen, Pilze (Histoplasmen, Cryptococcus* und *Blastomyces), Candida, Salmonella spp.* und *Coxiellen* spielen dagegen seltener eine Rolle. Sie sind eher bei Risikogruppen, z.B. durch ein bestimmtes geographisches Gebiet mit speziellen Erregern oder bei immunsupprimierten Patienten, vorzufinden (Harik and Smeltzer 2010). Ein Beispiel dafür ist der Keim *Pseudomonas aeruginosa*, der fast ausschließlich bei immunsupprimierten Kindern gefunden wird (Steer and Carapetis 2004). Ebenso wird die akute hämatogene Osteomyelitis durch *Salmonella spp.* häufig mit Patienten mit Sichelzellanämie in Verbindung gebracht (Chambers, Forsythe et al. 2000; Zimmerli and Fluckiger 2004).

Patientengruppe	Erreger
Kinder < 1 Jahr	<i>Staphylococcus aureus, Streptokokken der Gruppe B, Koagulase negative Staphylokokken, diverse Streptokokken, E.coli</i>
Kinder > 1 Jahr	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Pneumokokken, Kingella kingae, Hämophilus influenza</i>
sekundäre bakterielle Osteomyelitis	<i>Streptokokken, Anaerobier</i>
Patienten mit Sichelzellanämie	<i>Salmonella spp.</i>
Patienten mit Immunsuppression	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Osteomyelitis in Entwicklungsländern	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

**Tabelle 1.** Erregerspektrum der bakteriellen Osteomyelitis

Früher machte auch das oben genannte Bakterium *Hämophilus influenza* einen größeren Anteil des Erregerspektrums aus. Seit der Einführung von Impfstoffen ist dieser Keim jedoch zumindest in den Industrieländern fast völlig verschwunden (Karmazyn 2010). Das *Mycobacterium tuberculosis* hingegen spielt in den weniger entwickelten Ländern noch eine große Rolle, vor allem als Auslöser einer Osteomyelitis der Wirbelsäule. Darüber hinaus wird durch die dort weiter verbreitete HIV-Infektion der frühere Ausbruch dieser Erkrankung begünstigt (Karmazyn 2010). Deshalb sollte bei speziellen Risikofaktoren und kulturnegativen Fällen auch eine Untersuchung auf Mykobakterien in Betracht gezogen werden (Harik and Smeltzer 2010). In letzter Zeit konnte eine steigende Anzahl an Infektionen mit *Methicillin resistentem Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) beobachtet werden. Diese Form der Osteomyelitis geht mit einer multifokalen Infektion und einem aggressiveren Krankheitsverlauf einher und ist mit einer höheren Komplikationsrate durch Pneumonien, septische Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen assoziiert (Karmazyn 2010).

Neue molekular-technische Verfahren erleichtern den Nachweis von Erregern, die früher schwer zu kultivieren waren, wie z.B. *Tropheryma whippeli*, *Bartonella spp.*, *Kingella kingae* oder *Coxiella burnetii* (Zimmerli and Fluckiger 2004; Chometon, Benito et al. 2007; Ceroni, Cherkaoui et al. 2010). Trotz der wachsenden Anzahl an sensitiveren diagnostischen Techniken bleibt die Ätiologie der akuten hämatogenen Osteomyelitis im Kindesalter in einer hohen Anzahl der Fälle unbekannt (Harik and Smeltzer 2010). Dies verdeutlicht die Tatsache, dass ein Erregernachweis in nur 50 % der untersuchten Blutkulturen gelingt (Jansson, Jansson et al. 2009; Harik and Smeltzer 2010). In der Literatur findet man allerdings auch stark abweichende Angaben. Für Biopsien werden Nachweisraten von bis zu 75 % angegeben (Saavedra-Lozano, Mejias et al. 2008). Demzufolge sollte zusätzlich zur Blutkultur auch eine Knochenbiopsie entnommen werden, da diese einen höheren diagnostischen Wert als ein Erregernachweis im Blut hat (Harik and Smeltzer 2010).

Bei einer bestimmten Anzahl an Fällen ist aber demnach kein Erreger nachweisbar. Dies könnte zum einen zur Ursache haben, dass sich manche Erreger schlecht kultivieren lassen oder dass schon vorher mit der antibiotischen Therapie begonnen wurde (Floyed and Steele 2003). In einigen Fällen lässt ein fehlender Erregernachweis aber auch vermuten, dass die Entzündung ohne Erreger zustande kam und es sich um eine nichtbakterielle Osteitis handelt (Jansson, Jansson et al. 2009).

### 1.5.2. Nichtbakterielle Osteitis

Da es noch keinen diagnostisch beweisenden Test gibt, bleibt die nichtbakterielle Osteitis eine Ausschlussdiagnose (Khanna, Sato et al. 2009).

Bei der nichtbakteriellen Osteitis finden sich auch erhöhte Entzündungswerte, allerdings meist in geringerem Maße als bei der bakteriellen Form. So sind die Laborwerte C-reaktives Protein und Blutsenkung oft nur leicht bis mäßig erhöht, während das Differentialblutbild und besonders die Leukozytenzahl im Normbereich liegen können (Jansson, Golla et al. 2002; El-Shanti and Ferguson 2007; Jansson, Jansson et al. 2009). Manchmal werden komplett unauffällige Werte dieser Laborparameter beobachtet. Bis jetzt konnten keine spezifischen Laborwerte gefunden werden, die pathognomonisch für eine nichtbakterielle Osteomyelitis wären. Antinukleäre Antikörper können bei dieser Erkrankung erhöht sein, gelten jedoch als unspezifisches Zeichen (Jansson, Jansson et al. 2009). In einer Studie von Jansson et al. ergaben ebenso rheumatologische Untersuchungen wie z.B. die Bestimmung des Rheumafaktors oder der Komplementfaktoren C3 und C4 normale Werte. Auch eine Assoziation mit HLA B 27 konnte nicht gefunden werden (Jansson, Renner et al. 2007; Beck, Morbach et al. 2010).

In der histologischen Untersuchung zeigen sich während der akuten Erkrankung nur unspezifische Entzündungszeichen wie granulozytäre Infiltrate. Auch beim chronischen

Verlauf ergibt der histologische Befund aus Plasmazellen, Lymphozyten, Fibrose oder Sklerose keinen eindeutigen Hinweis auf die Entzündungsursache (Jansson, Golla et al. 2004; Jansson, Jansson et al. 2009; Khanna, Sato et al. 2009; Wipff, Adamsbaum et al. 2011). Da auch bei der bakteriellen Osteomyelitis unspezifische Entzündungszeichen gefunden werden, lässt sich eine bakterielle Osteomyelitis in einer histologischen Untersuchung nicht eindeutig von der nichtbakteriellen Form unterscheiden (Jansson, Jansson et al. 2009).

Mikrobiologische Untersuchungen der Knochenläsionen sind bei der nichtbakteriellen Osteitis erwartungsgemäß steril. Ein infektiöser Auslöser konnte nie gefunden werden (Vittecoq, Said et al. 2000; El-Shanti and Ferguson 2007; Jansson, Renner et al. 2007; Khanna, Sato et al. 2009). Der vereinzelte Nachweis von Hautkeimen in manchen Biopsien wurde als Kontamination gewertet (Khanna, Sato et al. 2009).

## 1.6. Bildgebung

Da klinische Zeichen und Laborwerte nicht diagnostisch sind, kommt der radiologischen Bildgebung ein hoher Stellenwert bei der Frage zu, ob eine Osteomyelitis vorliegt oder nicht. Eine Unterscheidung zwischen bakterieller und nichtbakterieller Osteomyelitis ist radiologisch jedoch nicht möglich (Jansson, Jansson et al. 2009). Dementsprechend ist die diagnostische Vorgehensweise bei der bakteriellen Osteomyelitis und der nichtbakteriellen Osteitis identisch. Die Diagnostik umfasst vor allem konventionelles Röntgen, Skelettszintigraphie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie (Harik and Smeltzer 2010).

Im Ultraschall ist ein direkter Nachweis von Knochenmarksveränderungen nicht möglich. Indirekte Zeichen wie periostäre Weichteilveränderungen sind aber sehr wohl nachweisbar und können Hinweise auf eine eventuell vorliegende Osteomyelitis liefern (Bohndorf 2004). Die radiologische Bildgebung sollte mit einer Röntgenaufnahme der betroffenen Stelle beginnen (Khanna, Sato et al. 2009; Pineda, Espinosa et al. 2009). Sie gibt einen guten Überblick über die anatomischen und pathologischen Gegebenheiten des Knochens und des Weichteilgewebes (Pineda, Espinosa et al. 2009). Zudem ist das Röntgenbild wichtig, um andere Differentialdiagnosen wie einen Tumor oder Frakturen durch ein Trauma auszuschließen (Steer and Carapetis 2004; Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007). Trotzdem ist das konventionelle Röntgenbild bei beiden Osteomyelitisformen gerade in der Initialphase weder spezifisch noch sensibel für die Diagnosestellung. Besteht die Notwendigkeit einer zusätzlichen Diagnostik, stellen MRT und szintigraphische Methoden konkurrierende Verfahren dar (Bohndorf 2005).

Die Skelettszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$  Technetium ist eine gebräuchliche Methode für die radiologische Darstellung einer Osteomyelitis. Sie kann auch schon in der Frühphase Veränderungen in Form von Mehranreicherung zeigen (Karmazyn 2010). Die Mehraufnahme von radioaktiver Substanz signalisiert einen erhöhten Blutfluss und eine vermehrte Osteoblastenaktivität, die durch die Entzündung ausgelöst wird. Die Ausweitung dieser Untersuchungsmethode auf den ganzen Körper in Form einer Ganzkörperskelettszintigraphie bietet die Möglichkeit, multiple Läsionen nachzuweisen (Blickman, van Die et al. 2004; Pineda, Vargas et al. 2006; Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007; Karmazyn 2010). Alles in allem beträgt die Sensitivität der Skelettszintigraphie 73-100 % und die Spezifität 73-79 % (Pineda, Vargas et al. 2006; Karmazyn 2010). Dies erlaubt zwar eine sehr sensitive Darstellung der Läsionen. Es wird jedoch durch die mangelnde Spezifität schwierig, eine Osteomyelitis von anderen Krankheiten wie z.B. Arthritiden oder Neoplasien abzugrenzen (Pineda, Espinosa et al. 2009). Weiterhin gibt diese Methode wenig detaillierte Informationen zu den anatomischen Gegebenheiten und beinhaltet eine Strahlenexposition (Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007). Deshalb wird häufig eine MRT-Untersuchung eingesetzt, die ohne Strahlenbelastung auskommt (Chung 2002).

Die Magnetresonanztomographie ist damit die Methode der Wahl. Sie ermöglicht es, eine Osteomyelitis im Initialstadium mit hoher Sensitivität und Spezifität zu erkennen. Gleichzeitig können Komplikationen, wie eine mögliche Gelenkbeteiligung und periostale Flüssigkeitsansammlungen, ausgeschlossen werden. Hierbei kommen bei beiden Osteomyelitisformen T1- und T2-gewichtete Bilder, STIR-(Short Tau Inversion Recovery) Sequenzen und fettunterdrückte T2-gewichtete Bilder zum Einsatz (Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007). Die T1-gewichtete Sequenz wird normalerweise verwendet, um strukturelle Veränderungen zu bewerten. Dabei erfasst sie die normale Knochenmarkstruktur und erlaubt eine gute Beurteilung der anatomischen Gegebenheiten. Die STIR-Sequenz oder fettunterdrückte T2-Wichtung zeigen dagegen am besten die akuten Veränderungen der Entzündung (Bohndorf 2004; Weckbach 2009). Insgesamt liegen Sensitivität und Spezifität bei 82-100 % bzw. 75-96 % (Karmazyn 2010). Außerdem beträgt der negative prädiktive Wert bei der Osteomyelitis 100 %. Das bietet die Sicherheit, bei einem unauffälligen MRT-Scan eine Osteomyelitis ausschließen zu können (Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007).

Die Durchführung einer Computertomographie sollte in Betracht gezogen werden, um das Ausmaß ossärer Destruktionen zu bewerten, wenn im Verlauf Komplikationen auftreten oder eine MRT-Untersuchung kontraindiziert ist (Karmazyn 2010).

Es ist dringend notwendig, die in den jeweiligen Kapiteln genannten klinischen und labortechnischen Befunde in die Diagnosestellung mit einzubeziehen. Da die Bildgebung besonders im frühen Verlauf der Krankheit unspezifisch sein kann, ist eine klare Differenzierung schwierig - sowohl innerhalb der Osteomyelitisformen als auch in Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen. Deshalb ist eine Beurteilung der

osteolytischen Läsionen mittels Biopsie und Kultur wichtig, um Differentialdiagnosen wie Neoplasien auszuschließen (Khanna, Sato et al. 2009).

### 1.6.1. Bakterielle Osteomyelitis

Initiale Röntgenbilder sind in der Lage, bei der akuten bakteriellen Osteomyelitis eine ödematöse Schwellung und Verdichtung der paraossalen Weichteile als Zeichen der akuten Entzündung bereits in der Frühphase darzustellen (Reiser 2006). Die durch die Osteomyelitis bedingte spongiöse Knochendestruktion kann aber erst nach 7-21 Tagen nachgewiesen werden, da dafür ein Knochendichteverlust von mehr als 50 % nötig ist (Pineda, Espinosa et al. 2009; Karmazyn 2010). Bei weiterem Fortschreiten der Krankheit kann die Entzündung durch die Kortikalis in den subperiostalen Raum einbrechen (Reiser 2006). Bei Ansprechen der Therapie kommt es in der Reparationsphase zu end- und periostaler Knochenneubildung, die im Röntgenbild als sklerotischer Randsaum um die osteolytischen Läsionen erkennbar ist. Sollten Komplikationen in Form von Sequesterbildungen auftreten, können diese ab dem 10.-14. Tag als dichte Knochenfragmente nachweisbar sein (Bohndorf 2005). Diese Sequester treten ebenso wie Abszessformungen oder Fisteln nur bei der bakteriellen Osteomyelitis auf (Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007; Khanna, Sato et al. 2009). Kennzeichnend für die chronische bakterielle Osteomyelitis ist das Nebeneinander von Osteolysen, Sklerosierung und periostaler Knochenneubildung auf dem Röntgenbild. Dabei stellt besonders ein signalarmer Randsaum einen typischen Befund dar. Durch diese periostale Knochenapposition entsteht außerdem eine Verdickung und unregelmäßige Konturierung des Knochens (Reiser 2006; Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007).

Im Rahmen der skelettszintigraphischen Darstellung wird häufig die Mehrphasenzintigraphie eingesetzt, in der sich bakterielle Läsionen durch eine Mehranreicherung zeigen (Reiser 2006).

Bei der Magnetresonanztomographie präsentieren sich die osteomyelitischen Läsionen der bakteriellen Osteomyelitis im Initialstadium in der Regel als fokale, gut abgrenzbare Areale im Markraum des Knochens (Bohndorf 2005). Sie stellen sich durch eine Signalverstärkung in STIR und T2 hyperintens dar und entsprechend dazu durch eine Signalminderung in T1 hypointens (Bohndorf 2004; Reiser 2006). Wenn sich die Entzündung in die Kortikalis ausbreitet, zeigt sich im Verlauf auch dort eine Signalanhebung (Bohndorf 2005). Bei Kontrastmittelgabe wird dies durch ein deutliches Enhancement noch verstärkt. Eine Osteomyelitis geht außerdem immer mit einem periostalen Ödem einher (Reiser 2006).

Mögliche vorhandene Sequester werden in der MRT als zentrales Areal von niedriger Signalintensität sichtbar (Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007).

### 1.6.2. Nichtbakterielle Osteitis

Bei der nichtbakteriellen Osteitis stellen sich die röntgenologischen Befunde ähnlich dar. Da die klinischen Symptome zunächst mild und unspezifisch sein können, werden viele Läsionen zum Zeitpunkt der bildgebenden Diagnostik bereits in einem weit fortgeschrittenem Stadium dargestellt. Wenn Knochenläsionen kurz nach Beginn der klinischen Symptomatik entdeckt werden, ähneln sie im Röntgenbild Läsionen der akuten bakteriellen Osteomyelitis (Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007). Im weiteren Verlauf treten dann um die Osteolysen herum Sklerosierungszonen auf (Bohndorf 2005). Aus diesem Grund sind chronische Läsionen vorrangig sklerotisch und eventuell mit einer Hyperostose assoziiert. Das Erscheinungsbild von nichtbakteriellen Läsionen variiert von osteolytischen Herden mit sklerosierendem Randsaum bis hin zu rein sklerotischen Herden (Khanna, Sato et al. 2009). Dieses Bild gleicht den Befunden einer chronischen bakteriellen Osteomyelitis.



**Abbildung 4.** Osteolytische Läsion bei CRMO (Khanna, Sato et al. 2009)

Die Skelettszintigraphie zeigt auch bei der nichtbakteriellen Osteitis eine vermehrte Aufnahme der radioaktiven Substanz an den betroffenen Stellen (Beretta-Piccoli, Sauvain et al. 2000). Folglich unterscheidet sich der szintigraphische Befund nicht von dem der akuten und chronischen Osteomyelitis anderer Genese (Bohndorf 2005). Lassen sich in einer Ganzkörperdarstellung wie GK-Skelettszintigraphie jedoch mehrere Herde darstellen, ist die Diagnose nichtbakterielle Osteitis wahrscheinlich (Jansson, Jansson et al. 2009).

Auch in der MRT finden sich für die nichtbakterielle Osteitis entsprechende Befunde wie bei der bakteriellen Form. Bei einer im Krankheitsverlauf fortschreitenden Sklerose und Hyperostose findet sich in der MRT in beiden Sequenzen ein hypointenses Signal (Khanna, Sato et al. 2009).

Bei Befall der Wirbelsäule zeigt sich der betroffene Wirbelkörper im konventionellen Röntgenbild mit einer osteolytischen Läsion und sklerotischem Randsaum oder einer rein sklerotischen Läsion, ähnlich einem Morbus Scheuermann. Spontan oder nach Trauma kann es dann zu Vertebrae planae, Wirbelkörpereinbrüchen, Skoliosen oder Kyphosen kommen. Dies lässt sich radiologisch als partieller oder kompletter Höhenverlust des Wirbelkörpers nachweisen. Dabei ist die Bandscheibe im Gegensatz zur bakteriellen Osteomyelitis von der Entzündung nicht betroffen (Jansson, Golla et al. 2004; Khanna, Sato et al. 2009; Wipff, Adamsbaum et al. 2011). Bei Verdacht auf eine Wirbelkörperbeteiligung ist eine MRT wegen der hohen Sensitivität die diagnostische Methode der Wahl.

Läsionen der Clavikula manifestieren sich typischerweise als osteolytische Markherde mit umgebender periostaler Reaktion, die „zwiebelschalenartig“ erscheint. Während der Remissionen heilt die Läsion in Form einer progressiven Sklerose ab, zeigt jedoch bei jeder Exazerbation die Tendenz, sich weiter auszudehnen (Khanna, Sato et al. 2009).

### **1.6.3. Die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie zur Diagnostik der NBO**

Die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie ist eine relativ neue Methode, den ganzen Körper radiologisch darzustellen, ähnlich wie es Ganzkörperszintigramm oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglichen. Da diese Methode keine Strahlenbelastung beinhaltet, nimmt sie in der Pädiatrie besonders in der Diagnostik von muskuloskelettalen Erkrankungen immer mehr an Bedeutung zu (Darge, Jaramillo et al. 2008). Es ist damit nun möglich, sowohl ein primäres muskuloskelettales Übersichtsscreening als auch eine gezielte hochauflösende Untersuchung der Gelenke in einer Untersuchung durchzuführen (Lenk, Fischer et al. 2004). Obwohl dabei der ganze Körper abgebildet wird, ist es wichtig zu betonen, dass nur ein oder zwei Sequenzen und Ebenen dargestellt werden können. Daher ist die Untersuchung meistens auf ein spezielles Körperteil konzentriert, wie z.B. auf das Knochenmark (Darge, Jaramillo et al. 2008). Bei der Beurteilung sehr feiner anatomischer Strukturen wie Hände, Ellenbogengelenke und Füße ist das Ganzkörper-MRT limitiert (Lenk, Fischer et al. 2004; Weckbach 2009). Dies ist ein wichtiger Unterschied zu den auf eine Region fokussierten lokalen MRTs, in denen multiple Sequenzen in unterschiedlichen Ebenen untersucht werden können. Daher ist das GK-MRT zurzeit eher für Screeningzwecke geeignet als für die Darstellung detaillierter anatomischer Information (Darge, Jaramillo et al. 2008). Es wird bei muskuloskelettalen Erkrankungen vor allem eingesetzt, um Knochenmetastasen oder ein Plasmozytom nachzuweisen (Lenk, Fischer et al. 2004). In der Rheumatologie wird es bis jetzt hauptsächlich bei seronegativen Spondyloarthropathien verwendet. Es bietet dort die Möglichkeit, einen Großteil der betroffenen Gelenke und die Weichteilstrukturen in einer Untersuchung sichtbar zu machen. Dabei wird ausgenutzt, dass

multiple Entzündungsherde am ganzen Körper dargestellt werden können. Dieser Umstand ist auch für die Diagnose der nichtbakteriellen Osteitis von Vorteil (Weckbach 2009).

Bis jetzt gibt es keine standardisierte Technik (Darge, Jaramillo et al. 2008). Die Einführung von 1,5 Tesla Ganzkörper-Scannern in Kombination mit dem beweglichen Tischvorschub hat es ermöglicht, hochauflösende Bilder vom ganzen Körper innerhalb einer Stunde anzufertigen. Moderne Ganzkörpersysteme mit einer Feldstärke von 3 Tesla stehen in den letzten Jahren mehr und mehr zur Verfügung. Diese Verdopplung des Bildsignals kann entweder für eine Verkürzung der Untersuchungszeit oder für ein besseres räumliches Auflösungsvermögen genutzt werden (Schmidt, Wintersperger et al. 2007; Schmidt, Dinter et al. 2010). Ein beweglicher Tisch hat dabei den Vorteil, dass während der Untersuchung nicht umgelagert werden muss (Lenk, Fischer et al. 2004). Der Patient wird in Rückenlage mit den Armen seitlich am Körper und dem Kopf voran positioniert. Die übliche Scanebene ist koronar. Die verschiedenen Scanstationen sind Kopf und Nacken, Thorax und Oberarme, Abdomen/Becken und Unterarme, Oberschenkel/Hände und Unterschenkel und Füße (Darge, Jaramillo et al. 2008).

Für die muskuloskeletale Diagnostik haben sich eine Kombination aus der STIR-Sequenz und der T1 gewichteten Turbo Spin-Echo Sequenz als Scansequenzen bewährt (Schmidt, Reiser et al. 2007; Weckbach 2009). Die STIR-Sequenz macht es möglich, in kurzer Zeit relativ genaue Informationen zu erhalten. Die Mischung aus T1-Effekten mit gleichzeitiger Unterdrückung des Fettsignals liefert sehr kontrastreiche Bilder (Bohndorf 2005). Die meisten pathologischen Gewebe haben eine erhöhte Protonendichte mit einer verlängerten T1 Relaxationszeit und T2 Verfall, was in einer hohen Signalintensität zum Ausdruck kommt (Darge, Jaramillo et al. 2008).

## 1.7. Therapie

### 1.7.1. Bakterielle Osteomyelitis

Da bei einer inadäquaten Therapie Spätfolgen zu befürchten sind, erfordert die Behandlung der akuten Osteomyelitis eine rasche antimikrobielle Therapie und eventuell auch ein chirurgisches Eingreifen (Harik and Smeltzer 2010). Eine frühe und spezifische Behandlung der Osteomyelitis ist von enormer Bedeutung, bevor es zu ausgeprägten Knochendestruktionen oder Nekrosen kommt (Concia, Prandini et al. 2006). Die Standardtherapie der bakteriellen Osteomyelitis besteht aus einer intravenösen Antibiotikagabe mit anschließender oraler Weiterbehandlung. Sie sollte sofort nach Abnahme einer Blutkultur als kalkulierte Therapie begonnen werden. Dazu wird je nach Alter und Risikofaktoren das Keimspektrum abgeschätzt und das Antibiotikum so gewählt,

dass dieses entsprechend abgedeckt wird. Nach Erhalt des Bakterio- und Resistogramms muss die Therapie dann entsprechend angepasst werden (Steer and Carapetis 2004; Jansson, Jansson et al. 2009; Karmazyn 2010).

In der Mehrzahl der Fälle wird *Staphylococcus aureus* als Erreger der Knochenentzündung vermutet. Dagegen haben Penicilline wie Nafcillin, Oxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin sowie Clindamycin und Cephalosporine der ersten Generation gute Erfolge erzielt (Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Lew and Waldvogel 2004; Rao, Ziran et al. 2011). Besonders mit Clindamycin können effektive Knochenspiegel erreicht werden, um eine Restitutio ad integrum zu erreichen (Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Lew and Waldvogel 2004). Auch Rifampicin sollte aufgrund seiner guten Wirkung gegen Staphylokokken bei der Therapie in Erwägung gezogen werden (Dietz, Bachmeyr et al. 2004). Die antimikrobielle Therapie wird in der letzten Zeit durch die steigende Anzahl der Antibiotika-resistenten Organismen erschwert. Dabei ist besonders der *Methicillin resistente S. aureus (CA-MRSA)* hervorzuheben (Rao, Ziran et al. 2011). Auch die Bildung von Biofilmen durch bestimmte Erreger wie z.B. *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* etc. hat die antibiotische Therapie vor eine neue Herausforderung gestellt. Die Bakterien bilden dadurch eine mechanische und osmotische Barriere, die Antibiotika nur schwer durchdringen können (Rao, Ziran et al. 2011). Dieses Problem tritt besonders bei Infektionen auf, die mit einer Gelenkprothese assoziiert sind (Concia, Prandini et al. 2006). Der Behandlungszeitraum der antibiotischen Therapie umfasst je nach Therapieerfolg normalerweise vier bis sechs Wochen (Harik and Smeltzer 2010; Rao, Ziran et al. 2011). Es gibt jedoch auch Studien, in denen von einer kürzeren Behandlungsdauer berichtet wird. Peltola et al. führten beispielsweise eine Studie über die Behandlung der akuten hämatogenen Osteomyelitis durch, in der eine Antibiotikagabe über 20-30 Tage erfolgte. Dabei wurden im Vergleich zur bisher üblichen länger andauernden antibiotischen Therapie gleich gute Ergebnisse erzielt (Peltola, Paakkonen et al. 2010). Der Fortschritt der Therapie wird anhand der klinischen Parameter und des Verlaufs der Entzündungswerte im Blut beurteilt. Außerdem kann ein bildgebendes Verfahren als Verlaufskontrolle angewendet werden. Bei Pyarthros, subperiostaler Eiteransammlung, Sequesterbildung, nekrotischen Knochenarealen oder fehlendem Ansprechen auf Antibiotika ist, zusätzlich zur antibiotischen Therapie, ein chirurgisches Eingreifen indiziert. Es beinhaltet sowohl die Entleerung von Eiter als auch das Débridement der nekrotischen Knochenanteile (Blickman, van Die et al. 2004; Steer and Carapetis 2004; Jansson, Jansson et al. 2009; Karmazyn 2010).

Eine chronische bakterielle Osteomyelitis erfordert hingegen immer eine chirurgische Therapie. Diese hat als Ziel, die nekrotische Knochenmasse zu entfernen und durch vitales und gut vaskularisiertes Umgebungsgewebe günstige Heilungsbedingungen zu schaffen. Dazu müssen Sequester, nekrotischer Knochen und nekrotisches Weichteilgewebe ausgeräumt werden (Lew and Waldvogel 2004; Rao, Ziran et al. 2011).

## 1.7.2. Nichtbakterielle Osteitis

Die Behandlung der nichtbakteriellen Osteitis ist nicht standardisiert (Eleftheriou, Gerschman et al. 2010). Trotzdem besteht in einigen Punkten eine generelle Übereinkunft: Die Therapie ist in erster Linie symptomatisch (Jansson, Golla et al. 2004). Nach den Konsensusempfehlungen der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie sind nichtsteroidale Antiphlogistika wie Naproxen, Indometacin und Diclofenac die Mittel der ersten Wahl (Jansson, Belohradsky et al. 2005; Jansson, Borte et al. 2006; Jansson 2009; Beck, Morbach et al. 2010; Wipff, Adamsbaum et al. 2011). Sie werden entweder nach Bedarf während der Schübe oder als Dauertherapie gegeben, um Schübe zu verhindern. Ca. 80 % aller Patienten sprechen darauf gut an. Wenn es darunter allerdings zu keiner oder nur zu einer ungenügenden Besserung kommt, können weitere therapeutische Optionen erwogen werden. Hierbei scheint zum einen eine orale Glukokortikoid-Therapie erfolgreich zu sein, z. B. in Form eines oralen dreitägigen Prednisolonstoßes. Allerdings muss die Gabe aufgrund der Nebenwirkungen sorgfältig abgewogen werden. Zum anderen wird aber auch über den Einsatz von Bisphosphonaten, TNF $\alpha$ -Antagonisten, Azithromycin, Interferon, Sulfasalazin, Azathioprin, Methotrexat, intravenöse Immunglobuline oder Colchicin berichtet. (Schilling and Wagner 2000; Huber, Lam et al. 2002; Jansson, Golla et al. 2002; Jansson, Golla et al. 2004; El-Shanti and Ferguson 2007; Catalano-Pons, Comte et al. 2008; Gikas, Islam et al. 2009; Beck, Morbach et al. 2010; Wipff, Adamsbaum et al. 2011). Antibiotische Therapien haben am Spontanverlauf der Erkrankung nichts geändert (Schilling 1998; Jansson, Golla et al. 2002). Ebenso zeigten auch chirurgische Eingriffe wie Kürretage oder Teilresektion keinen langfristigen Erfolg (Jansson, Golla et al. 2004).

## 1.8. Differenzialdiagnosen

### 1.8.1. Bakterielle Osteomyelitis

Eine wichtige Differenzialdiagnose stellt die nichtbakterielle Osteitis dar. Die Ähnlichkeit der klinischen Präsentation und der diagnostischen Befunde ist Thema dieser Arbeit. Eine weitere wichtige Differenzialdiagnose ist die septische Arthritis. Viele Kinder mit einer akuten hämatogenen Osteomyelitis entwickeln Muskelspasmen und weigern sich, das angrenzende Gelenk zu bewegen. Daher kann es schwierig sein, diese beiden Diagnosen zu unterscheiden. Zudem existieren die beiden Krankheitsbilder oft nebeneinander (Steer and Carapetis 2004), da die anatomischen Gegebenheiten, wie schon beschrieben, dafür prädisponieren. Lokalisierter Knochenschmerz in Verbindung mit Fieber sollte eher an eine akute hämatogene Osteomyelitis denken lassen. Eine deutliche Bewegungseinschränkung

im Gelenk und fehlende Druckschmerzhaftigkeit über den Metaphysen spricht hingegen eher für eine septische Arthritis (Harik and Smeltzer 2010).

Eine andere wichtige Differenzialdiagnose ist ein Malignom. Ähnliche Symptome wie bei der bakteriellen Osteomyelitis können in der Kindheit auch von einem Osteosarkom, einem Ewing-Sarkom, einem metastasierten Neuroblastom oder einem Wilms-Tumor verursacht werden. Auch die Histiozytose kann sich ähnlich präsentieren. Mit Knochenschmerzen kann sich z.B. auch eine Leukämie manifestieren. Deshalb sollte bei unklarem Röntgenbild eine Biopsie vorgenommen werden, um diese Differenzialdiagnosen ausschließen zu können (Maxson and Darville 1997; Steer and Carapetis 2004).

### **1.8.2. Nichtbakterielle Osteitis**

Als Differenzialdiagnose der nichtbakteriellen Osteitis kommt zu allererst die bakterielle Osteomyelitis in Frage (Jansson 2009). Weitere wichtige Differenzialdiagnosen betreffen die Gruppe der Malignome wie Ewing-Sarkom, Osteosarkom, Langerhans-Zell-Histiozytose, Hypophosphatasie, Leukämie und Lymphome (Girschick, Mornet et al. 2007; Jansson, Jansson et al. 2009). Andere benigne Erkrankungen wie fibröse Dysplasie, Osteoidosteom, nichtossifizierendes Osteofibrom, ossifizierendes Osteofibrom und aseptische Knochennekrosen können ebenfalls ähnliche Symptome aufweisen (Jansson 2009). Da besonders in der frühen Phasen die radiologische Bildgebung oft unspezifisch ist, ist es wichtig, mit mikrobiologischer und histologischer Untersuchung bakterielle Osteomyelitiden und neoplastische Ursachen auszuschließen (Khanna, Sato et al. 2009).

## 1.9. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die bakterielle Osteomyelitis und die nichtbakterielle Osteitis im Vergleich. Sie betrachtet den klinischen Langzeitverlauf der nichtbakteriellen Osteitis mit radiologischer Ganzkörperdiagnostik 10 Jahre nach Erstmanifestation. Die Arbeit besteht aus einer epidemiologischen (ESPED-Studie) und einer klinisch-radiologischen Studie (Langzeitbeobachtung).

### 1.9.1. ESPED Erhebung

Ziel der ESPED Studie war es, die deutschlandweite Inzidenz, die klinische Präsentation, die diagnostischen Befunde, die Komplikationen und die Therapie der bakteriellen Osteomyelitis und der nichtbakteriellen Osteitis zu erfassen und auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu vergleichen. Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Inzidenz der bakteriellen Osteomyelitis bzw. nichtbakteriellen Osteitis im Kindesalter in Deutschland?
- Unterscheiden sich die beiden Krankheiten hinsichtlich ihrer Epidemiologie?
- Lassen sich die beiden Erkrankungen durch ihre klinische Präsentation voneinander unterscheiden?
- Welche radiologischen Verfahren wurden angewendet und welche Aussagekraft kann diesen zugeschrieben werden?
- Lassen sich die beiden Krankheiten durch ihre laborchemischen, histologischen und mikrobiologischen Befunde unterscheiden?
- Wie hoch ist der Anteil der bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis?
- Welche Komplikationen traten auf?
- Wie verlief die Art und Durchführung der Therapie?

Da sich die bakterielle Osteomyelitis ohne Keimnachweis und die nichtbakterielle Osteitis mithilfe einer mikrobiologischen Untersuchung nicht unterscheiden lassen, ist ein Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen von besonderem Interesse für die Differentialdiagnostik. Die BO ist eher durch einen unifokalen und die NBO häufiger durch einen multifokalen Verlauf gekennzeichnet. Daher stellt sich die Frage, inwiefern sich die Untergruppen „mit Keimnachweis“ und „ohne Keimnachweis“ innerhalb der BO bzw. „unifokaler“ und „multifokaler“ Verlauf innerhalb beider Erkrankungen voneinander unterscheiden. Hierbei scheint vor allem die Betrachtung der multifokalen, bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis von Bedeutung zu sein, da diese Gruppe durch den negativen Keimnachweis und den multifokalen Verlauf den Hauptmerkmalen der NBO gleicht.

## 1.9.2. Langzeitbeobachtung

Die Studie zur Langzeitbeobachtung der nichtbakteriellen Osteitis hatte zum Ziel, die klinische Präsentation und die zugehörigen radiologischen Befunde nach mindestens zehn Jahren Krankheitsverlauf zu erfassen. Hierbei sollte Folgendes untersucht werden:

- Bei wie vielen Patienten ist eine NBO mindestens zehn Jahre nach Erstmanifestation noch aktiv?
- Wie stellte sich der klinische Krankheitsverlauf dar?
- Wie entwickelten sich im Krankheitsverlauf die Anzahl der klinisch symptomatischen Läsionen und lässt sich darüber eine Aussage über die jetzige Krankheitsaktivität machen?
- Wie waren die klinisch symptomatischen Läsionen lokalisiert und hat dies einen Einfluss auf die Prognose?
- Bei wie vielen Patienten traten bei Erstmanifestation oder im Verlauf assoziierte Erkrankungen auf und welche prognostische Aussage haben diese Erkrankungen?
- Lassen sich die klinisch bekannten Läsionen in der Ganzkörper-magnetresonanztomographie nachweisen?
- Lassen sich auch bei Patienten mit ausgeheilter Krankheit die bekannten Herde darstellen?
- Lassen sich innerhalb der bekannten Herde radiologisch aktive bzw. nichtaktive Läsionen einem Beschwerdebild zuordnen?
- Werden in der radiologischen Untersuchung auch im Langzeitverlauf klinisch stumme, unbekannte Läsionen sichtbar?
- Wie stellen sich die Wirbelkörperläsionen hinsichtlich ihrer Klinik, radiologischen Befunde und Komplikationen dar?

## 2. Material und Methoden

### 2.1. ESPED Studie

Die Datenerhebung zur bakteriellen Osteomyelitis bzw. nichtbakteriellen Osteitis erfolgte mithilfe der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED). Diese wurde 1992 gegründet und als Forschungsstelle für Pädiatrische Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin angegliedert. Sie dient der Erfassung epidemiologischer Daten von seltenen pädiatrischen Krankheiten in Deutschland. Ihr Sitz ist am Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine Querschnittserhebung. Sie umfasste den Zeitraum vom 1. Juli 2006 bis 31. Dezember 2010, wobei die Erhebung in zwei Abschnitte getrennt wurde. Im ersten Abschnitt vom 1. Juli 2006 bis 31. Dezember 2008 wurden Kinder erfasst, bei denen in allen deutschen Kinderkliniken und Spezialambulanzen eine nichtbakterielle Osteitis oder ein SAPHO Syndrom diagnostiziert wurden. Für den zweiten Abschnitt im Zeitraum vom 01. Januar 2009 bis 31. Dezember 2010 wurde die Studie auf die Erfassung der bakteriellen Osteomyelitis ausgeweitet. Für den zweiten Abschnitt der Studie wurden dann insgesamt die bakterielle akute und subakute Osteomyelitis, der Brodie Abszess, die plasmazelluläre Osteomyelitis und NBO/CRMO/CNBO/SAPHO eingeschlossen. Über beide Studienabschnitte wurden zusätzlich alle pädiatrischen orthopädischen Schwerpunktabteilungen sowie Abteilungen der Kinderchirurgie mit einbezogen.

Für die Durchführung der Studie lag ein positiver Bescheid der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vor.

#### 2.1.1. Falldefinition und Ausschlusskriterien

Als Falldefinition wurde festgelegt:

- Kinder und Jugendliche im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren
- Erstdiagnose einer Osteomyelitis (je nach Studienabschnitt nur NBO oder BO/NBO)
- Definiert durch lokale Zeichen oder Symptome einer Entzündung und radiologischem (Röntgen, MRT, CT) oder szintigraphischem Nachweis einer Knochenläsion
- Ambulant oder stationär behandelt

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten mit onkologischer Grunderkrankung
- Patienten mit Diabetes mellitus
- Patienten mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt
- Patienten mit Hämolyse oder Sichelzellerkrankung
- Patienten mit penetrierender Verletzung
- Patienten mit im zeitlichen Zusammenhang stehenden, möglicherweise auslösenden Frakturen oder Operationen

### 2.1.2. Studienablauf

Jeden Monat versandte das ESPED-Büro in Düsseldorf Meldekarten an alle pädiatrischen und orthopädischen Kliniken und Abteilungen in Deutschland (ca. 350). Jedes Zentrum verfügte über mindestens einen ESPED-Beauftragten, der dafür verantwortlich war, alle Neudiagnosen im vergangenen Monat mit dieser Erkrankung zu melden. Daraufhin wurden diese gemeldeten Kinder durch die beantworteten Meldekarten im ESPED-Büro registriert und entsprechende Fragebögen verschickt. Wenn in einem Monat diese Erkrankung nicht auftrat, wurde dies ebenfalls vermerkt. Die Informationen über das jeweilige Kind wurden mithilfe eines zweiseitigen, detaillierten Fragebogens erhoben, den der behandelnde Arzt ausfüllte. Anschließend wurden diese Fragebögen in das ESPED-Büro zurückgesendet und dort gesammelt. Sollte der Fragebogen nicht zurückgeschickt worden sein, wurde nach ca. 4 Wochen nachgefragt. Zur Auswertung wurden die Fragebögen dann an das Dr. von Haunersche Kinderspital nach München geschickt. Bei unvollständigen oder unklaren Fragebögen wurde bei den zuständigen Ärzten nachgefragt.

### 2.1.3. Fragebogen

Der Fragebogen bestand aus zwei Seiten, in denen zu allererst die Daten der Klinik und des ausfüllenden Arztes vermerkt wurden. Dazu wurde die Nummer der berichtenden Klinik als IDNO Nummer angegeben, die vorher durch das ESPED-Büro vergeben wurde. Jedem Fragebogen wurde eine fortlaufende Fallnummer zugeordnet, die als LNR-Nummer auf dem Fragebogen sichtbar ist. Außerdem wurden der Monat und das Jahr der Meldung festgehalten. Zusätzlich wurden Name und Kontaktdaten des zuständigen Arztes angegeben, um bei evtl. Rückfragen einen Ansprechpartner zu haben.

Der Fragebogen für den ersten Studienabschnitt erfasste nur die nichtbakterielle Osteitis: Zu den Patientendaten wurden das Geburtsdatum und das Vorstellungsdatum mit Tag, Monat und Jahr sowie das Geschlecht erfragt. Zur Anamnese waren das Datum der ersten

Knochenschmerzen mit radiologischem Nachweis, das Datum der erstmaligen Behandlung und das Datum der Diagnosestellung der nichtbakteriellen Osteitis anzugeben. Außerdem war anzukreuzen, ob der Patient aktuell Beschwerden hatte oder nicht. Der Abschnitt „Klinisches Bild und Diagnostik“ enthielt Fragen, ob eine Röntgendiagnostik, eine MRT-Untersuchung oder eine Skelettszintigraphie durchgeführt worden war und ob dort eine Läsion sichtbar war. Weiterhin wurde nach der Anzahl und der Lokalisation der Läsionen gefragt. Es wurden sowohl Angaben zu klinischen Symptomen wie symmetrische Herde, Fieber, Inappetenz, Gewichtsverlust und Lymphadenopathie als auch zu assoziierten Erkrankungen wie palmoplantare Pustulose, schwere Akne, Psoriasis und Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen ermittelt. Diese assoziierten Erkrankungen wurden auch für die Familie erfragt. Als Komplikationen konnten Hyperostose, Wirbelkörperfrakturen/Vertebra plana mit konsekutiver Skoliose oder pathologische Fraktur angegeben werden. Es wurden Auffälligkeiten im Blutbild/Differentialblutbild und die Werte der Entzündungsparameter C-reaktives Protein und BKS abgefragt. Weiterhin wurde nach einer mikrobiologischen Untersuchung durch Blut- oder Knochenkultur und evtl. isolierten Erregern gefragt, ebenfalls nach einer histologischen Untersuchung oder einer Knochenmarksbiopsie. Bezüglich der Therapie wurden NSAID und Antibiotika oder eine Freitextantwort erfragt.

Der Fragebogen wurde für den zweiten Studienabschnitt auf die zusätzliche Erfassung der bakteriellen Osteomyelitis ausgeweitet. In diesem Fragebogen wurden wenige Änderungen durchgeführt.

#### **2.1.4. Statistische Auswertung**

Statistische Mittel wurden durch den Median mit der ersten Quartile für 25 % ( $Q_1$ ) und der dritten Quartile für 75 % ( $Q_3$ ) angegeben, da für die untersuchten Werte keine Normalverteilung vorlag. Für den Vergleich von kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der Exakte Test nach Fisher herangezogen. Für metrische Variablen wurde zum Vergleich von zwei Gruppen bei Nichtnormalverteilung der U-Test nach Mann und Withney verwendet. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant erachtet.

Da auf einigen Fragebögen nicht alle Angaben vollständig gemacht wurden, wurde das Patientenkollektiv für die einzelnen Merkmale entsprechend reduziert. Die Angaben in Prozent wurden demzufolge auf das gültige Kollektiv bezogen. Für die Berechnungen wurde bis auf einzelne fehlende Werte immer das Gesamtkollektiv herangezogen. Parameter, die nicht über den kompletten Studienzeitraum erhoben wurden, wurden mit kleineren Fallzahlen extra gekennzeichnet. Die Auswertung erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics 19.0.0 und Microsoft Office Excel 2007.

### **2.1.5. Klinische Definitionen**

Ein klinisch guter Allgemeinzustand wurde angenommen, wenn kein Fieber, keine Lymphadenopathie, kein Gewichtsverlust und keine Inappetenz vorlagen. Hinsichtlich der Laboruntersuchungen wurde als unauffälliges Blutbild definiert, wenn in der Laboruntersuchung weder eine Anämie, noch eine Leukozytose oder eine Linksverschiebung diagnostiziert wurde.

## **2.2. Klinische Langzeitbeobachtung und radiologische Ganzkörper-Diagnostik nach 10 Jahren**

Die Studie zur klinischen Langzeitbeobachtung und radiologischen GK-Diagnostik nach 10 Jahren nach Erstmanifestation wurde im Zeitraum von Dezember 2010 bis April 2011 durchgeführt. Dabei wurden die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in der derzeit gültigen Fassung berücksichtigt.

Der Antrag zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft und genehmigt.

### **2.2.1. Patientengut**

Es handelte sich um Patienten aus dem Patientenkollektiv der Rheumaambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München, die dort aufgrund einer nichtbakteriellen Osteomyelitis aktuell oder in der Vergangenheit betreut wurden. Als Einschlusskriterium für die vorliegende Studie wurde festgelegt, dass die Erstmanifestation der Erkrankung bei den Patienten mindestens 10 Jahre zurücklag. Nach Durchsicht der Akten kamen gemäß dem Einschlusskriterium 35 Patienten in Frage, die über die Studie informiert wurden. Von diesen erklärten sich 20 Patienten zur Teilnahme bereit. Diese Zahl entsprach der Patientenanzahl, die im Studienplan geschätzt worden war. Es konnten alle 20 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Bei zwei Patienten konnte wegen Klaustrophobie und bei einer Patientin aufgrund von Metallimplantaten keine MRT-Untersuchung erfolgen, sodass bei insgesamt 17 Patienten eine vollständige Durchführung der Studie möglich war.

## 2.2.2. Studienablauf

Die in Frage kommenden Patienten wurden schriftlich ausführlich über die Ziele und das Vorgehen bei der Studie informiert. Sie wurden gebeten, bei Interesse Kontakt mit der Studienleitung aufzunehmen. Neue Adressen von verzogenen Patienten wurden mithilfe der Einwohnermeldeämter ermittelt. Gleichzeitig mit dem Anschreiben wurde ein achtseitiger Fragebogen verschickt, der von den Patienten im Vorfeld ausgefüllt werden sollte. Dieser war folgendermaßen aufgebaut:

- 1) Familienanamnese:
  - Schuppenflechte, schwere Akne, Gelenkrheuma, palmoplantare Pustulose, Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, Osteomyelitis, andere Autoimmunerkrankungen
- 2) Eigene Krankengeschichte
  - Schuppenflechte, schwere Akne, Gelenkrheuma, palmoplantare Pustulose, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Osteomyelitis, andere Erkrankungen
  - Datum erstmaliger Schmerzen, Fieber im Schub, Zeitraum von Schmerzbeginn bis Arztbesuch und Diagnosestellung, maximale Intensität des Schmerzes, aktuelle Beschwerden
  - Anzahl und Lokalisation der Herde bei Erstmanifestation und im Verlauf
  - Anzahl der Schübe, Dauer der Schübe, Bewegungseinschränkung
  - Medikamentöse und operative Therapie/Probebiopsie
  - Bildgebende Diagnostik

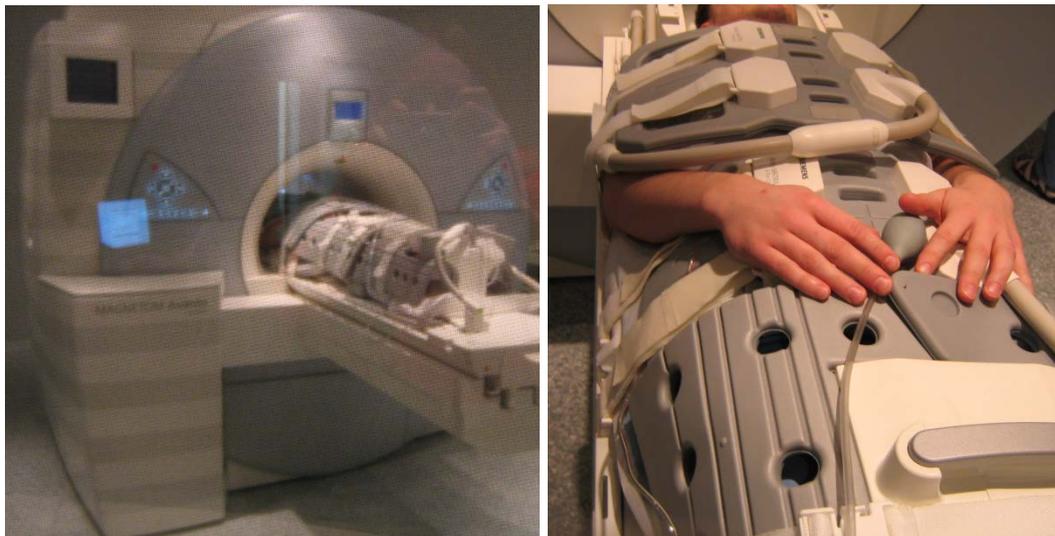
Die Patienten wurden zunächst zu einer Untersuchung ins Dr. von Hauersche Kinderspital einbestellt. Bei diesem Termin wurden eine Anamnese, die Besprechung des Fragebogens sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es wurde besonderes Augenmerk auf das derzeitige Beschwerdebild, den Krankheitsverlauf und bekannte Läsionen gelegt. Außerdem wurden mögliche Einschränkungen durch die Erkrankung im Alltag und orthopädische Probleme wie Skoliose oder Kyphose erfragt. Bei der klinischen Untersuchung waren hauptsächlich die Erhebung des Gelenk- und Skelettstatus von Interesse unter besonderer Berücksichtigung der Wirbelsäule sowie mögliche Hautmanifestationen.

An einem zweiten Termin fand im klinischen Institut für Radiologie der LMU in Großhadern die Ganzkörper-MRT-Untersuchung statt. Die Aufklärung dafür erfolgte durch die zuständigen Radiologen. Auf eine Kontrastmittelgabe wurde verzichtet. Bei der Untersuchung war vor allem von Interesse, wie sich die bekannten Läsionen darstellen

ließen. Es sollte gezeigt werden, ob die Herde, die vor mehr als 10 Jahren diagnostiziert wurden, noch nachweisbar waren oder sich komplett zurückgebildet hatten. Es wurde auf radiologisch aktive und nichtaktive Läsionen, Sequester, Sklerose, Hyperostose, Vertebra plana, Kompressionsfrakturen oder Myelonkompression und Beteiligung benachbarter Gelenke geachtet. Zusätzlich war von Interesse, ob bisher unbekannte, klinisch stumme Entzündungsherde nachgewiesen werden konnten und wie sich deren Lokalisation bzw. Stabilität darstellte. Die Durchführung der Ganzkörper-MRTs sowie deren schriftliche Befundung und wissenschaftliche Auswertung erfolgte durch die korrespondierenden Radiologen des radiologischen Instituts der LMU.

### 2.2.3. Untersuchungstechnik der Ganzkörpermagnetresonanztomographie

Für die Durchführung der Ganzkörpermagnetresonanztomographie wurde ein 3T-Scanner (Magnetom Verio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) verwendet. Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete koronare T1-gewichtete TSE und STIR-Sequenzen auf vier Körperebenen und sagittale STIR- und T1-gewichtete Sequenzen der Wirbelsäule. Die Untersuchungszeit betrug ca. 45-60 min.



**Abbildung 5.** Untersuchungssetting der GK-Magnetresonanztomographie

Für die radiologische Befundung wurde zu Grunde gelegt, dass sich eine radiologisch aktive Läsion durch ein hypointenses Signal in der T1-Wichtung und ein hyperintenses Signal in der STIR-Sequenz als Zeichen eines akuten entzündlichen Prozesses darstellt. Eine

radiologische nichtaktive Läsion ist durch ein hypointenses Signal in der T1 Wichtung und eine fehlende Signalalteration in der STIR-Wichtung gekennzeichnet.

#### **2.2.4. Statistische Auswertung**

Für statistische Mittel wurden bei Normalverteilung Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Im Falle von nichtnormalverteilten Werten wurde der Median mit der ersten Quartile für 25 % ( $Q_1$ ) und der dritten Quartile für 75 % ( $Q_3$ ) angeführt. Zum Vergleich von kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der Exakte Test nach Fisher herangezogen. Bei metrischen Variablen wurde zum Vergleich von zwei Gruppen der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet bzw. bei nichtnormalverteilten Werten der U-Test nach Mann und Withney. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant erachtet. Für die statistische Auswertung wurden IBM SPSS Statistics 19.0.0 und Microsoft Office Excel 2007 benutzt.

#### **2.2.5. Klinische Definitionen**

Für die Verteilung in die jeweiligen Gruppen wurden folgende Kriterien herangezogen: Patienten wurden in die Gruppe „klinisch aktive Krankheit“ eingeteilt, wenn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung von Schmerzen an den bekannten Stellen berichtet wurde. Wenn keine der NBO zugeordneten Beschwerden angegeben wurden, erfolgte die Einteilung in die Gruppe „Krankheit nicht aktiv“. Um eine genauere Differenzierung des aktuellen Beschwerdebilds zu erreichen, wurde die Visuelle Analogskala mit einer Intensitätsstärke von 0-10 herangezogen, wobei 0 Schmerzfreiheit und 10 den stärksten vorstellbaren Schmerz repräsentiert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. ESPED Studie

#### 3.1.1. Inzidenzerhebung

##### 3.1.1.1. Rücklauf und Fehlmeldungen

Insgesamt wurden für den Erhebungszeitraum 771 Kinder mit Erstmanifestation einer Osteomyelitis/Osteitis gemeldet. Von den 771 Meldungen wurde in 77 Fällen keine Rückantwort gesendet, was einer Rücklaufquote von 90 % entspricht.

17 Meldungen mussten als Doppelmeldungen und 140 als Fehlmeldungen ausgeschlossen werden. Unter den Fehlmeldungen befanden sich 58 Fragebögen mit zu jungen Patienten, 6 Fragebögen mit zu alten Patienten, 27 Bögen mit falscher Diagnose und 8 Fragebögen mit fehlendem radiologischen Nachweis. 11 Fragebögen mussten ausgeschlossen werden, da die Diagnosestellung vor Studienbeginn erfolgte und 5 Fragebögen aufgrund einer den Ausschlusskriterien gemäßen Grunderkrankung (z.B. Sichelzellanämie). 8 weitere Fragebögen mussten wegen eines vorangegangenen Traumas oder einer Operation aus dem Patientenkollektiv genommen werden. Bei 2 Patienten lag keine Erstmanifestation vor und 12 Patienten waren aus anderen Gründen fehlgemeldet (Patient nicht eruierbar, falscher Karteneintrag). 5 Meldungen wurden nachträglich nicht berücksichtigt, da eine neurologische Grunderkrankung (z.B. spastische Tetraparese) vorlag. 9 Fragebögen mussten aufgrund von Unvollständigkeit zusätzlich ausgeschlossen werden, hierbei wurden als Kriterien fehlende Diagnose oder fehlende Angabe von Knochenherden herangezogen.

##### 3.1.1.2. Inzidenzrate

Schließlich waren für den Meldezeitraum 526 Meldungen auswertbar. Davon entfielen 281 Meldungen auf die BO und 245 Meldungen auf die NBO. Eine Übersicht über die einzelnen Jahre gibt folgende Tabelle:

	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Meldungen insgesamt</b>	30	55	62	195	184
<b>bakterielle Osteomyelitis</b>				144	137
<b>nichtbakterielle Osteitis</b>	30	55	62	51	47

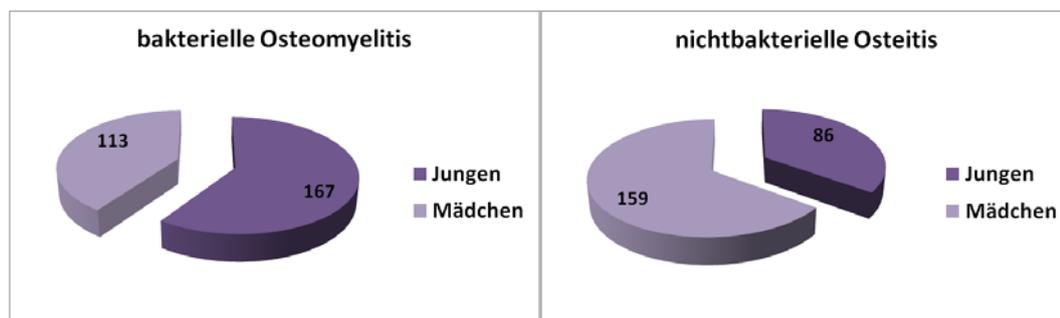
**Tabelle 2.** Einzelne Meldungen pro Jahr und Krankheit

Das ergab eine durchschnittliche Anzahl von 140 Meldungen pro Jahr für die bakterielle Osteomyelitis und 55 pro Jahr für die nichtbakterielle Osteitis. Laut dem statistischen Bundesamt leben 12.816.542 Kinder und Jugendliche zwischen 1-18 Jahren in Deutschland (Bevölkerung vom 31.12.2009; Stand 16.06.2011; Statistisches Bundesamt; Wiesbaden 2011). Bezogen auf die ermittelte Zahl der Erkrankungsfälle entspricht das einer Inzidenz von 1,09 pro 100.000 für die bakterielle Osteomyelitis und von 0,43 pro 100.000 für die nichtbakterielle Osteitis.

### 3.1.2. Epidemiologie

#### 3.1.2.1. Geschlechtsverteilung

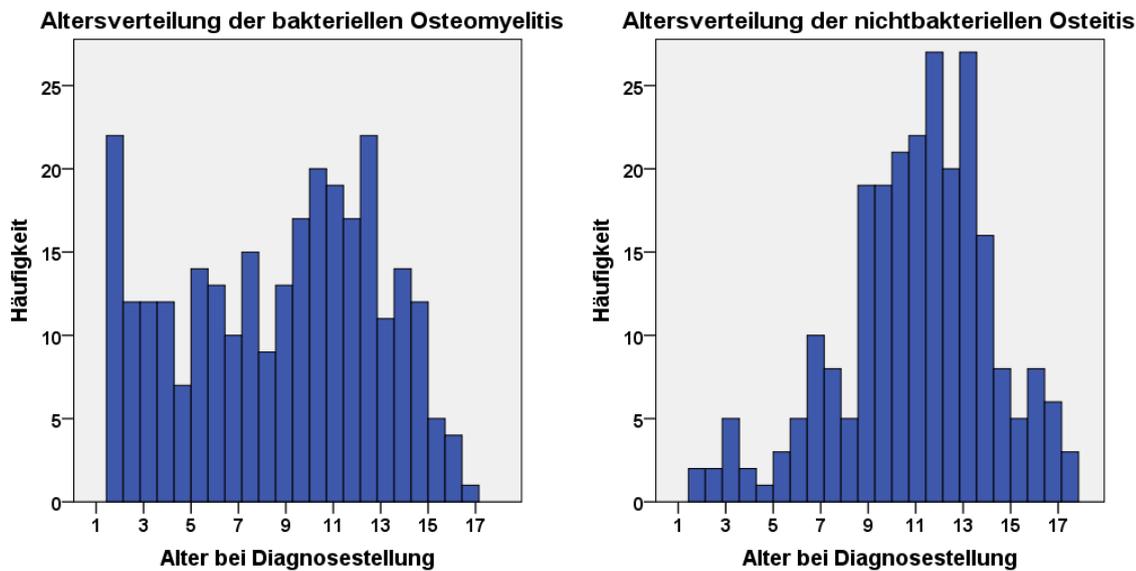
Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung befanden sich unter den Patienten mit bakterieller Osteomyelitis 113 (40,4 %) Mädchen und 167 (59,6 %) Jungen. Für die nichtbakterielle Osteitis waren dagegen 159 (64,9 %) Mädchen und 86 (35,1 %) Jungen zu verzeichnen. Jungen erkrankten häufiger an einer bakteriellen Osteomyelitis, während bei Mädchen öfter eine nichtbakterielle Osteitis vorzufinden war ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 6.** Geschlechtsverteilung im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

#### 3.1.2.2. Alter

Das Alter bei Diagnosestellung lag bei der bakteriellen Osteomyelitis im Median bei 9,3 Jahren ( $Q_1$ ;  $Q_3$ : 5,3; 12,0), während Patienten mit nichtbakterieller Osteitis ein durchschnittliches Alter von 11,4 Jahren aufwiesen (9,3; 13,2) ( $p < 0,001$ ). Der Anteil der Kinder unter 5 Jahren betrug bei der BO 23,1 % und bei der NBO 4,9 % ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 7.** Altersverteilung bei Diagnosestellung für beide Krankheiten

Bei genauerer Unterteilung in Hinblick auf das Geschlecht lag das Alter bei Diagnosestellung bei der bakteriellen Osteomyelitis für Mädchen im Median bei 8,8 Jahren (5,2; 11,5) und für Jungen bei 9,9 Jahren (5,3; 12,4) ( $p=0,165$ ). Bei der nichtbakteriellen Osteitis stellte sich im Median für das Alter bei Diagnosestellung für Mädchen ein Wert von 11,1 Jahren (9,3; 12,7) und für Jungen ein Wert von 11,8 Jahren (9,5; 13,7) ( $p=0,067$ ) heraus.

### 3.1.2.3. Zeit bis zur Diagnosestellung und vorherige Episoden

Die Parameter in folgendem Abschnitt wurden auf ein Patientenkollektiv von  $n=223$  (BO:  $n=155$ ; NBO:  $n=68$ ) bezogen: Hinsichtlich der Zeit bis zur Diagnosestellung vergingen bei der bakteriellen Osteomyelitis bei 19 (7,0 %) Patienten mehr als 4 Wochen, wohingegen der Anteil mit verzögerter Diagnosestellung bei der nichtbakteriellen Osteitis mit 75 (35,9 %) Kindern höher lag ( $p<0,001$ ).

Vormalige Episoden, die passend zur Diagnose waren, traten bei der bakteriellen Osteitis bei 10 (6,5 %) Kindern und bei der nichtbakteriellen Osteitis bei 15 (22,1 %) Kindern auf ( $p=0,001$ ). Der Median der Anzahl der vorherigen Episoden betrug bei der bakteriellen Osteomyelitis 1 ( $Q_1$ ;  $Q_3$ : 1; 2) und bei der nichtbakteriellen Osteitis 2 (1; 3) ( $p=0,367$ ).

### 3.1.3. Klinik

#### 3.1.3.1. Lokale Befunde

Die klinische Untersuchung ergab in Hinblick auf lokale Befunde folgende Ergebnisse: Lokale Schmerzen, lokale Rötung und Bewegungseinschränkungen wurden bei der bakteriellen Osteomyelitis statistisch signifikant häufiger beobachtet.

Die genauen Werte werden in der nachstehenden Tabelle beschrieben:

	bakterielle Osteomyelitis n=281	nichtbakterielle Osteitis n=104	P-Wert BO vs. NBO
lokale Schmerzen	97%	90%	p=0,017
lokale Schwellung	62%	55%	p=0,269
lokale Rötung	44%	20%	p<0,001
eingeschränkte Beweglichkeit	87%	63%	p<0,001

Tabelle 3. Lokale Symptome im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

#### 3.1.3.2. Systemische Befunde

Bei der Betrachtung der systemischen Befunde traten die Parameter „guter Allgemeinzustand“ statistisch signifikant häufiger bei der NBO und „Fieber“ bei der bakteriellen Osteomyelitis auf. Für Lymphadenopathie, Inappetenz oder Gewichtsverlust konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Krankheiten erkannt werden.

	bakterielle Osteomyelitis n=281	nichtbakterielle Osteitis n=245	P-Wert BO vs. NBO
guter AZ	28%	67%	p<0,001
Fieber	69%	22%	p<0,001
Lymphadenopathie	8%	8%	p=0,823
Gewichtsverlust	3%	7%	p=0,075
Inappetenz	21%	14%	p=0,062

Tabelle 4. Systemische Befunde im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

### 3.1.3.3. Assoziierte Erkrankungen und Familienanamnese

Bei der bakteriellen Osteomyelitis lagen bei keinem (0 %) Patienten assoziierte Erkrankungen (PPP, schwere Akne und Psoriasis) vor, während diese in der Gruppe der nichtbakteriellen Osteitis bei 31 (12,7 %) Patienten festgestellt wurden (BO: n=281; NBO: n=245) ( $p < 0,001$ ). Bei genauerer Betrachtung zeigte sich eine palmoplantare Pustulose bei der NBO bei 20 (8,3 %) ( $p < 0,001$ ), schwere Akne bei der NBO bei 10 (4,2 %) ( $p < 0,001$ ) und Psoriasis bei der NBO bei 6 (2,5 %) ( $p = 0,009$ ) Kindern. Chronisch Entzündliche Darm-erkrankungen (CED) wurden bei der NBO bei 3 (1,2 %) Kindern und bei der BO bei 1 (0,4 %) Kind angegeben ( $p = 0,341$ ).

Bezüglich der Familienanamnese wurden für beide Krankheiten Psoriasis, BO/NBO und CED abgefragt (BO: n=281; NBO: n=245). Hierbei trat Psoriasis in der Familienanamnese bei der BO bei 1 (0,4 %) und bei der NBO bei 11 (4,8 %) Kindern auf ( $p = 0,001$ ). CED in der Familie wurden bei der bakteriellen Osteomyelitis bei 2 (0,7 %) und bei der nichtbakteriellen Osteitis bei 6 (2,6 %) Patienten diagnostiziert ( $p = 0,149$ ). Über BO/NBO in der Familie wurde von 0 Kindern mit BO und von 2 (1,9 %) Kindern mit NBO (n=104) berichtet ( $p = 0,072$ ). Bei der nichtbakteriellen Osteitis wurden dagegen zusätzlich weitere Parameter erfasst (NBO: n=124): Palmoplantare Pustulose in der Familie wurde bei 3 (2,4 %) Kindern und schwere Akne in der Familie bei 1 (0,8 %) Kind festgestellt. Rheuma in der Familie wurde von 8 (6,5 %) Kindern mit nichtbakterieller Osteitis geschildert.

### 3.1.4. Bildgebung

Als häufigste Bildgebung wurde sowohl bei der bakteriellen Osteomyelitis als auch bei der nichtbakteriellen Osteitis die Magnetresonanztomographie eingesetzt, gefolgt von Nativ-Röntgen und Skelettszintigraphie. Eine Ganzkörpermagnetresonanztomographie oder Ganzkörperskelettszintigraphie wurde signifikant häufiger bei Patienten mit NBO durchgeführt.

Von den 396 Patienten, bei denen ein konventionelles Röntgenbild gemacht wurde, wurde in 51 % mindestens eine Läsion erkannt (BO: 79=39,3 %; NBO: 122=62,6 %;  $p < 0,001$ ). In der MRT wurde von 506 durchgeführten Untersuchungen in 98 % der Fälle mindestens ein Herd sichtbar (BO: 271=100 %; NBO: 226=96,2 %;  $p = 0,001$ ), während die Skelettszintigraphie bei 92 % von 166 Patienten mindestens eine Läsion aufdeckte (BO: 37=94,9 %; NBO: 116=92,1 %;  $p = 0,735$ ).

	bakterielle Osteomyelitis n=281	nichtbakterielle Osteitis n=245	p-Wert BO vs. NBO
durchgeführtes Röntgenbild	72%	80%	p=0,022
durchgeführte MRT	96%	96%	p=0,586
durchgeführte Skelettszintigraphie	14%	52%	p<0,001
durchgeführte GK-MRT*	1%	43%	p<0,001
durchgeführte GK-Skelettszintigraphie*	10%	27%	p=0,001
*BO: n=155 NBO: n= 68			

**Tabelle 5.** Bildgebende Diagnostik im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

Im Röntgenbild wurde im Median 1 Herd (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>: 0; 1) diagnostiziert (BO: 0; NBO: 1; p<0,001), während in der MRT im Median 1 (0; 1) (BO: 1; NBO: 2; p<0,001) und in der Skelettszintigraphie 1 Läsion (1; 2) (BO: 1; NBO: 2; p=0,060) erkannt wurde.

In der MRT zeigten sich folgende Befunde:

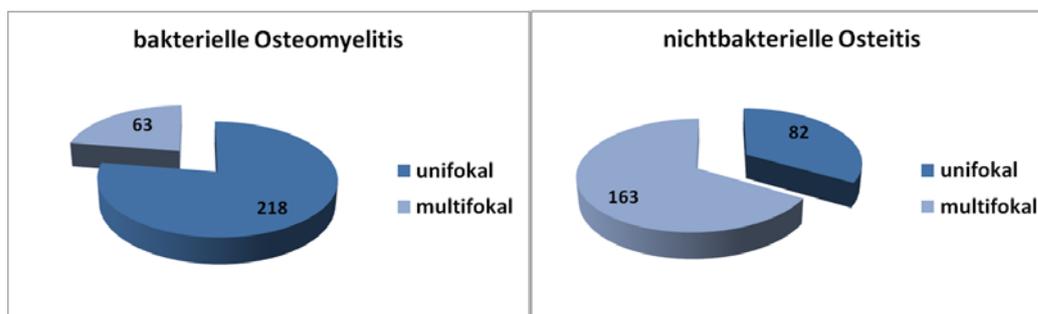
	MRT-Untersuchung bakterielle Osteomyelitis n=271	MRT-Untersuchung nichtbakterielle Osteitis n=97	p-Wert BO vs. NBO
Herde mit Kontrastmittelaufnahme	69%	64%	p=0,259
Herde mit pos. T1/T2 Signal	41%	55%	p=0,019
Weichteilbeteiligung	62%	46%	p=0,009
Arthritiszeichen	21%	12%	p=0,071

**Tabelle 6.** Befunde der MRT-Untersuchung im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

### 3.1.5. Herdverteilung und Lokalisation

In der Gruppe der bakteriellen Osteomyelitis stellten sich hinsichtlich des Verteilungsmusters 218 (77,6 %) Patienten mit einer unifokalen und 63 (22,4 %) Patienten

mit einer multifokalen Herdverteilung dar. Für die nichtbakterielle Osteitis wurden 82 (33,5 %) unifokale und 163 (66,5 %) multifokale Verläufe festgestellt. Unifokale Verläufen traten häufiger bei der BO auf, während multifokale Herdverteilungen öfter bei der NBO zu finden waren ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 8.** Verteilungsmuster der Läsionen für die beiden Krankheiten

Bezüglich der Herdzahl ergaben sich im Median für die bakterielle Osteomyelitis 1 Läsion ( $Q_1$ ;  $Q_3$ : 0; 1) und für die nichtbakterielle Osteitis 2 Läsionen (1; 4) ( $p < 0,001$ ). Symmetrische Herde wurden für die BO bei 4 (1,4 %) Patienten und für die NBO bei 46 (19,2 %) Patienten angegeben ( $p < 0,001$ ). Die maximale Herdzahl betrug bei der BO 8 und bei der NBO 16. Die Herdlokalisierung stellte sich wie folgt dar:

Herdlokalisierung	BO bezogen auf Patient n=281	NBO bezogen auf Patient n=245	P-Wert BO vs. NBO	BO bezogen auf Gesamtherde n=379	NBO bezogen auf Gesamtherde n=738	P-Wert BO vs. NBO
Wirbelkörper	5%	23%	$p < 0,001$	7%	13%	$p = 0,001$
Untere Extremität	52%	59%	$p = 0,091$	45%	34%	$p = 0,001$
Obere Extremität	6%	12%	$p = 0,011$	4%	6%	$p = 0,200$
Füße	20%	21%	$p = 0,793$	20%	12%	$p < 0,001$
Clavicula	1%	17%	$p < 0,001$	1%	6%	$p < 0,001$
Mandibula	1%	6%	$p = 0,003$	1%	3%	$p = 0,033$
Sternum	1%	7%	$p < 0,001$	1%	3%	$p = 0,017$
Becken	19%	24%	$p = 0,139$	18%	15%	$p = 0,158$
Rippe	1%	5%	$p = 0,005$	1%	2%	$p = 0,039$
Hand	1%	3%	$p = 0,154$	1%	1%	$p = 0,350$

**Tabelle 7.** Herdlokalisierung bezogen auf Patientenzahl und Gesamtherdzahl im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

Bei der Betrachtung der Lokalisation je Patient erwies sich bei der bakteriellen Osteomyelitis die untere Extremität als häufigste Herdlokalisierung, als nächst häufigere Stellen präsentierten sich Fußknochen und Becken. Bei der nichtbakteriellen Osteitis war ebenfalls die untere Extremität am häufigsten betroffen, gefolgt von Beckenherden, Wirbelkörperherden und Läsionen an den Füßen. Läsionen an Wirbelkörper, Mandibula, Clavicula, Rippe, obere Extremität und Sternum waren öfter bei der NBO vorhanden ( $p < 0,005$ ). In Hinblick auf die Betrachtung in Bezug auf die Gesamtherdanzahl zeigten sich bei der bakteriellen Osteomyelitis ebenfalls die untere Extremität, Füße und Becken als häufigste Lokalisationen. Bei der nichtbakteriellen Osteitis war ebenso die untere Extremität am häufigsten betroffen.

### 3.1.6. Komplikationen

Hinsichtlich der Komplikationen traten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Hyperostosen und Wirbelkörperfrakturen bei der NBO häufiger auf, wohingegen herdnahe Arthritiden öfter bei der BO beobachtet wurden. Wirbelkörperfrakturen bzw. Vertebra plana wurden für die BO bei 2 (0,7 %) und für die NBO bei 18 (7,4 %) Kindern angegeben. Hieraus resultierte für die BO in 0 % und bei der NBO in 23,5 % eine konsekutive Skoliose/Kyphose von mehr als  $10^\circ$  ( $p = 1,000$ ).

Komplikationen	bakterielle Osteomyelitis n=281	nichtbakterielle Osteitis n=245	P-Wert BO vs. NBO
Hyperostose	1%	10%	$p < 0,001$
Wirbelkörperfrakturen/ Vertebra plana	1%	7%	$p < 0,001$
Sonstige pathol. Frakturen	1%	1%	$p = 1,000$
Herdnahe Arthritis*	25%	13%	$p = 0,009$
* BO: n=281 NBO: n=103			

Tabelle 8. Komplikationen bei Erstdiagnose im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

### 3.1.7. Labor

In der Laboruntersuchung zeigte sich bei der nichtbakteriellen Osteitis häufiger ein unauffälliges Blutbild. Eine Anämie, Leukozytose, Linksverschiebung sowie erhöhte Entzündungsparameter wurden entsprechend bei der bakteriellen Osteomyelitis öfter beobachtet.

Laborwerte	bakterielle Osteomyelitis n=281	nichtbakterielle Osteitis n=245	P-Wert BO vs. NBO
unauffälliges Blutbild	50%	79%	p<0,001
Anämie	16%	7%	p=0,001
Leukozytose	23%	8%	p<0,001
Linksverschiebung	20%	5%	p<0,001
C-reaktives Protein im Median in mg/dl	5,21	0,60	p<0,001
C-reaktives Protein > 1 mg/dl	85%	40%	p<0,001
C-reaktives Protein > 5 mg/dl	52%	14%	p<0,001
BKS 1. Stunde im Median in mm/h	47	28	p<0,001
BKS > 15 mm/h	91%	69%	p<0,001
BKS > 30 mm/h	70%	46%	p<0,001

Tabelle 9. Laborbefunde im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

### 3.1.8. Mikrobiologische und histologische Diagnostik

Eine mikrobiologische Untersuchung wurde bei der bakteriellen Osteomyelitis bei 246 (87,5 %) Kindern und bei der nichtbakteriellen Osteitis bei 144 (58,8 %) Kindern durchgeführt (p<0,001), wobei bei der BO ein Keimnachweis in 44 % gelang: Darunter befanden sich 102 (84 %) positive Kulturen von *Staphylococcus aureus*, 9 (7 %) Hautkeime, 6 (5 %) *Streptococcus pyogenes* und 6 (5 %) andere Erreger (3 *Salmonella spp.*, 1 *Mycobacterium xenopi*, 1 *Mycobacterium tuberculosis*, 1 *Peptostreptococcus sp.*). In der Gruppe der NBO

waren 5 (2 %) Kinder mit einem positiven Keimnachweis zu finden (1 *Staphylococcus aureus*, 1 *vergrünende Streptokokken*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 Hautkeime). Bei genauerer Betrachtung dieser Fälle wurden die 2 Hautkeime von den behandelnden Ärzten als Kontamination betrachtet. Der Nachweis von *Staphylococcus aureus*, *vergrünenden Streptokokken* und *Pseudomonas aeruginosa* wurde laut den Fragebögen anhand der Klinik und des typischen Verlaufs ebenfalls als Kontamination gewertet.

Eine Blutkultur wurde bei der bakteriellen Osteomyelitis bei 194 (88 %) Patienten und bei der nichtbakteriellen Osteitis bei 88 (59 %) Patienten abgenommen. Davon wurde bei der BO in 36 % der Fälle ein Keim nachgewiesen, während es bei der NBO in der Blutkultur nur in 3 % zu einem positiven Ergebnis kam ( $p < 0,001$ ). Eine Knochenbiopsie erfolgte bei der BO bei 73 (26 %) Kindern und bei der NBO bei 84 (34 %) Kindern. Hiervon wurde bei der BO in 70 % und bei der NBO in 12 % ein Keimnachweis erreicht ( $p < 0,001$ ). Eine Gelenkpunktion wurde bei der BO bei 23 (8 %) Kindern und bei der NBO bei 4 (4 %) Kindern durchgeführt ( $p = 0,145$ ). Hier war der bakteriologische Befund in der Gruppe BO in 57 % positiv, in der Gruppe NBO waren alle Proben aus Gelenken steril ( $p = 0,098$ ). Eine Gewebepunktion wurde bei keinem der Kinder angeordnet.

Mikrobiologie	bakterielle Osteomyelitis n=281	nichtbakterielle Osteitis n=245	P-Wert BO vs. NBO
<b>Mikrobiologische Untersuchung durchgeführt</b>	88%	59%	$p < 0,001$
<b>Keimnachweis</b>	44%	2%	$p < 0,001$
<b>Blutkultur durchgeführt</b>	69%	36%	$p < 0,001$
<b>Knochenbiopsie durchgeführt</b>	26%	34%	$p = 0,038$

**Tabelle 10.** Durchgeführte mikrobiologische Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

Eine histologische Untersuchung wurde bei der BO bei 61 (21,7 %) und bei der NBO bei 120 (49,0 %) Kindern vorgenommen ( $p < 0,001$ ). Ein eitriges bzw. granulozytäres Infiltrat wurde häufiger bei der BO beobachtet ( $p < 0,001$ ), während bei den Parametern lymphozytäres Infiltrat, Sklerose und Fibrose keine Unterschiede in der Häufigkeit zu erkennen waren. Dies ist jedoch nur eingeschränkt zu bewerten, da im Freitext oft nur undifferenzierte Angaben wie „Zeichen einer chronischen Entzündung“ gemacht wurden.

### 3.1.9. Therapie

Eine Therapie mit Antibiotika wurde bei der BO bei 281 (100 %) Kindern und bei der NBO bei 124 (50,8 %) Kindern durchgeführt ( $p < 0,001$ ). Davon erfolgte eine Gabe über mehr als 6 Wochen bei der BO in 32 % und bei der NBO in 30 % ( $p = 0,821$ ) bzw. eine intravenöse Gabe über einen Zeitraum von mehr als 3 Wochen bei der BO in 30 % und bei der NBO in 15 % ( $p = 0,038$ ) (BO:  $n = 274$ ; NBO:  $n = 41$ ). Eine operative Behandlung nach der Diagnosestellung wurde bei der BO bei 77 (27,4 %) Patienten ( $n = 281$ ) und bei der NBO bei 23 (22,1 %) Patienten ( $n = 104$ ) angeordnet ( $p = 0,294$ ).

Der nachstehende Abschnitt bezieht sich auf das Kollektiv  $n = 383$  (BO:  $n = 279$ ; NBO:  $n = 104$ ): Bei genauerer Betrachtung erhielten vor der Diagnosestellung 83 (29,5 %) Kinder mit BO und 33 (31,7 %) Kinder mit NBO eine antibiotische Behandlung ( $p = 0,677$ ), während nach der Diagnosestellung 278 (98,9 %) Kinder mit BO und 30 (28,8 %) Kinder mit NBO antibiotisch therapiert wurden ( $p < 0,001$ ). Vor der Diagnosestellung wurden in der Gruppe BO 95 (33,8 %) Kinder und in der Gruppe NBO 39 (37,5 %) Kinder mit NSAR behandelt ( $p = 0,499$ ). Die Zahlen nach der Diagnosestellung hingegen fielen mit 127 (45,2 %) Kindern aus der Gruppe der bakteriellen Osteomyelitis und 85 (81,7 %) Kindern aus der Gruppe der nicht-bakteriellen Osteitis höher aus ( $p < 0,001$ ). Steroide wurden bei 1 (0,4 %) Kind mit BO und bei 9 (8,7 %) Kinder mit NBO gegeben ( $p < 0,001$ ).

Bei den eingesetzten Antibiotika handelte es sich um folgende Wirkstoffgruppen:

Antibiotika Wirkstoffgruppen	bakterielle Osteomyelitis $n = 279$	nichtbakterielle Osteitis $n = 47$	P-Wert BO vs. NBO
<b>Therapie mit Antibiotika</b>	100%	51%	$p < 0,001$
<b>Clindamycin</b>	71%	53%	$p = 0,013$
<b>Cefuroxim</b>	52%	32%	$p = 0,011$
<b>Cefotaxim</b>	19%	19%	$p = 0,980$
<b>Penicilline</b>	11%	13%	$p = 0,684$
<b>Fosfomycin</b>	9%	2%	$p = 0,149$
<b>Chinolone (Ciprofloxacin)</b>	2%	2%	$p = 1,000$

**Tabelle 11.** Eingesetzte Antibiotika nach Wirkstoffgruppen im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten

Sowohl bei der bakteriellen Osteomyelitis als auch bei der nichtbakteriellen Osteitis wurden Clindamycin und Cefuroxim am häufigsten eingesetzt.

### 3.1.10. Vergleich innerhalb der Untergruppen unifokal/ multifokal bzw. mit Keimnachweis/ohne Keimnachweis

#### 3.1.10.1. Vergleich bakterielle Osteomyelitis mit/ohne Keimnachweis

Innerhalb der bakteriellen Osteomyelitiden ergaben sich im Vergleich zwischen der Gruppe mit Keimnachweis und der Gruppe ohne Keimnachweis statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich Epidemiologie, lokalen und systemischen Symptomen, Herdlokalisation, Komplikationen und Laborbefunden. Die genauen Parameter sind mit ihren zugehörigen Werten folgender Tabelle zu entnehmen. Für diese signifikanten Parameter wurden anschließend die Werte zwischen der bakteriellen Osteomyelitis ohne Keimnachweis und der nichtbakteriellen Osteitis verglichen:

Vergleich BO mit/ohne Keimnachweis	bakterielle Osteomyelitis mit Keimnachweis	bakterielle Osteomyelitis ohne Keimnachweis	p-Wert BO vs. BO	NBO	p-Wert BO ohne Keim vs. NBO
Alter im Median in Jahren	10,1	8,4	p=0,001	11,4	p<0,001
guter AZ	21%	33%	p=0,029	67%	p<0,001
Fieber	76%	63%	p=0,018	22%	p<0,001
Inappetenz	28%	15%	p=0,011	14%	p=0,825
Assoziierte EK	0%	0%	-	13%	p<0,001
unauffälliges BB	41%	57%	p=0,008	79%	p<0,001
Linksverschiebung	27%	14%	p=0,006	5%	p=0,002
CRP > 5 mg/dl	65%	41%	p<0,001	14%	p<0,001
WK-Beteiligung	2%	7%	p=0,035	23%	p<0,001
herdnahe Arthritis	31%	20%	p=0,037	13%	p=0,111
Mibi durchgeführt	100%	78%	p<0,001	59%	p<0,001

**Tabelle 12.** Vergleich BO mit Keimnachweis vs. BO ohne Keimnachweis bzw. NBO vs. BO ohne Keimnachweis  
Legende: AZ=Allgemeinzustand; EK=Erkrankung; WK=Wirbelkörper; Mibi=Mikrobiologische Untersuchung; BB=Blutbild

Für alle Parameter, in denen sich die bakteriellen Osteomyelitiden hinsichtlich des Keimnachweises voneinander unterschieden, konnte ein Unterschied zwischen der bakteriellen Form ohne Keimnachweis und der nichtbakteriellen Form festgestellt werden, mit Ausnahme von Inappetenz (p=0,845) und herdnahe Arthritis (p=0,116).

Eine mikrobiologische Untersuchung wurde innerhalb der BO bei Patienten mit gutem AZ in 73 % und bei Patienten mit schlechtem AZ in 93 % durchgeführt (p<0,001) (Patienten mit Fieber: 93 %; Patienten ohne Fieber: 77 %; p<0,001). Ebenso erfolgte diese Untersuchung innerhalb der BO bei Patienten mit unauffälligem Blutbild in 81 % und bei Patienten mit

auffälligem Blutbild in 94 % ( $p=0,001$ ) (Patienten mit Linksverschiebung: 98 %; Patienten ohne Linksverschiebung: 85 %,  $p=0,008$ ). Dieses Ergebnis ließ sich auch für die Parameter CRP > 1 mg/dl (Patienten mit erhöhtem Entzündungswert: 90 %; Patienten ohne erhöhten Entzündungswert: 74 %;  $p=0,005$ ) und Wirbelkörperbeteiligung (Patienten mit WK: 62 %; Patienten ohne WK: 89 %;  $p=0,014$ ) zeigen. Für Hyperostose und herdnahe Arthritis konnte kein Unterschied in der Häufigkeit der Untersuchung belegt werden. Die Häufigkeit einer herdnahen Arthritis bei BO ohne Keimnachweis unterschied sich ebenfalls nicht signifikant von der NBO.

### ***3.1.10.2. Vergleich bakterielle Osteomyelitis unifokal/multifokal***

Innerhalb der bakteriellen Osteomyelitiden zeigten sich im Vergleich zwischen den Gruppen unifokal/multifokal in der epidemiologischen, klinischen und laborchemischen Präsentation keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nur für die Parameter Wirbelkörperbeteiligung (BO unifokal: 2,8 %; BO multifokal: 11,1 %;  $p=0,005$ ) und Fußbeteiligung (BO unifokal: 15,1 %; BO multifokal: 34,9 %;  $p<0,001$ ) konnten Unterschiede festgestellt werden.

Bei der Wirbelkörperbeteiligung der BO konnte auch im Vergleich unifokal/multifokal - bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv - ein Unterschied belegt werden (unifokal: 4 %; multifokal: 24 %;  $p<0,001$ ). Eine Fußbeteiligung war auch innerhalb der NBO bei multifokalen Verläufen häufiger, jedoch nicht signifikant ( $p=0,059$ ).

Bei der Betrachtung der Untergruppe der bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis zeigte sich im Vergleich zwischen unifokal/multifokal innerhalb der bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis ein ähnliches Ergebnis: Es konnten mit Ausnahme der Wirbelkörperbeteiligung (unifokale BO ohne Keimnachweis: 4,2 %; multifokale BO ohne Keimnachweis: 17,5 %;  $p=0,006$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der epidemiologischen, klinischen oder laborchemischen Präsentation bewiesen werden.

### ***3.1.10.3. Vergleich nichtbakterielle Osteitis unifokal/multifokal***

Innerhalb der nichtbakteriellen Osteitiden zeigten sich im Vergleich zwischen den Gruppen unifokal/multifokal für die epidemiologischen, klinischen und laborchemischen Parameter ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Nur bei den Parametern Wirbelkörperbeteiligung (NBO unifokal: 8,6 %; NBO multifokal: 29,4 %;  $p<0,001$ ) und CRP > 1mg/dl (NBO unifokal: 27,8 %; NBO multifokal: 46,6 %;  $p=0,005$ ) konnten Unterschiede festgestellt werden.

Für die Entzündungsparameter BKS in der ersten Stunde > 30 mm/h und CRP > 5 mg/dl ließ sich die Tendenz erkennen, dass bei multifokalen Verläufen häufiger erhöhte Entzündungs-

parameter zu finden waren. Ein statistischer Unterschied konnte aber nicht nachgewiesen werden (BKS > 30 mm/h: p=0,090; CRP > 5 mg/dl: p=0,254).

#### 3.1.10.4. Vergleich multifokale BO ohne Keimnachweis mit restlichen BO

Im Vergleich zwischen der Gruppe der multifokalen, bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis und der Gruppe der restlichen bakteriellen Osteomyelitiden ergaben sich hinsichtlich der Epidemiologie, der Klinik und den Laborbefunden keine Unterschiede. Nur für den Parameter Wirbelkörperbeteiligung (BO multifokal ohne Keimnachweis: 17,5 %; restliche BO: 2,5 %; p<0,001) konnte eine Signifikanz belegt werden.

#### 3.1.10.5. Vergleich multifokale BO ohne Keimnachweis vs. NBO

Im Vergleich dieser Gruppe der multifokalen, bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis mit der Gruppe der NBO ließen sich in folgenden Parametern signifikante Unterschiede nachweisen:

Vergleich BO multifokal ohne Keimnachweis vs. NBO	BO multifokal ohne Keimnachweis	NBO	p-Wert BO vs. NBO
Alter bei Diagnose	8,8	11,4	p<0,001
Vormalige Episoden	0%	22%	p=0,014
Rötung	44%	20%	p=0,005
guter AZ	38%	67%	p<0,001
Fieber	59%	22%	p<0,001
Assoziierte EK	0%	13%	p=0,012
unauffälliges BB	63%	79%	p=0,023
CRP > 1mg/dl	77%	40%	p<0,001
Clavikula	0%	17%	p=0,005
Mandibula	77%	63%	p=0,011
Hyperostose	0%	10%	p=0,055

**Tabelle 13.** Vergleich multifokale BO ohne Keimnachweis vs. NBO  
 Legende: AZ=Allgemeinzustand; EK=Erkrankungen; BB=Blutbild

Für die übrigen Parameter wie Linksverschiebung (p=1,000) konnten keine Unterschiede festgestellt werden (herdnahe Arthritis: p=0,263; Geschlecht: p=0,071; Hyperostose: p=0,055).

### 3.1.10.6. Zusammenfassung der Vergleiche

Insgesamt stellten sich einige Werte heraus, die in allen Untergruppenvergleichen zwischen BO und NBO signifikante Unterschiede zeigten. Dies war für Alter bei Diagnose, vormalige Episoden, Rötung, guter Allgemeinzustand, Fieber, unauffälliges Blutbild, CRP > 1mg/dl, Clavikulabeteiligung und assoziierte Erkrankungen zu verzeichnen. Auch im Vergleich zwischen den beiden Gesamtgruppen wiesen diese Variablen einen signifikanten Unterschied auf.

Vergleich Zusammenfassung	p-Wert BO ohne Keim vs. NBO	p-Wert BO multifokal ohne Keim vs. NBO	p-Wert BO unifokal ohne Keim vs. NBO
Alter bei Diagnose	xxxx	xxxx	xxxx
Geschlecht	xxxx	x	xxxx
Vormalige Episoden	xxxx	xx	xxx
Rötung	xxxx	xxx	xxxx
guter AZ	xxxx	xxxx	xxxx
Fieber	xxxx	xxxx	xxxx
Assoziierte EK	xxxx	xx	xxxx
unauffälliges BB	xxxx	xx	xxxx
Leukozytose	xxx	x	xxx
Linksverschiebung	xxx	-	xxxx
CRP > 1mg/dl	xxxx	xxxx	xxxx
WK-Beteiligung	xxxx	-	xxxx
Clavikula	xxxx	xxx	xxxx
Mandibula	xxx	-	xx
Hyperostose	xxxx	x	xxx
herdnahe Arthritis	-	-	-
x: < 0,1			
xx: < 0,05			
xxx: < 0,01			
xxxx: < 0,001			

**Tabelle 14.** Zusammenfassung der Vergleiche  
 Legende: AZ=Allgemeinzustand; EK=Erkrankungen; BB=Blutbild

## 3.2. Klinische Langzeitbeobachtung der NBO und radiologische Ganzkörperdiagnostik nach 10 Jahren

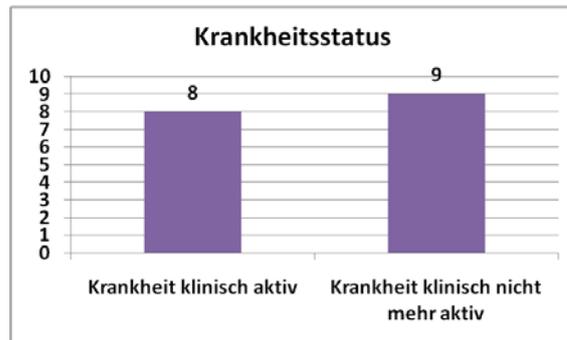
### 3.2.1. Epidemiologie und Krankheitsaktivität

In der vorliegenden Studie wurden 17 Patienten untersucht. In Hinblick auf die Geschlechtsverteilung waren 14 (82 %) Patienten weiblich und 3 (18 %) männlich. Auch unter allen 35 in Frage kommenden Patienten dominierte der Frauenanteil mit 75 %. Das Alter bei Erstmanifestation lag im Median bei 9,0 Jahren ( $Q_1$ ;  $Q_3$ : 6,0; 10,5). Für das Alter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurde ein Wert von 23,0 Jahren berechnet (19,0; 29,0). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 12,0 Jahre (5,0; 16,5).

Patient	Geschlecht	Alter bei Erstmanifestation in Jahren	Alter bei Nachuntersuchung in Jahren	Krankheitsdauer in Jahren
1	w	12	28	16
2	w	8	25	17
3	w	8	19	3
4	w	11	30	10
5	m	4	14	3
6	w	6	16	4
7	w	6	21	7
8	w	9	39	30
9	w	6	19	13
10	w	9	30	14
11	w	11	27	11
12	w	10	23	13
13	w	9	23	6
14	w	9	23	1
15	w	4	15	12
16	m	9	27	17
17	m	34	60	26

**Tabelle 15.** Epidemiologische Daten der Patienten

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ließ sich bei 8 (47 %) von den 17 untersuchten Patienten eine Aktivität der Krankheit feststellen, während 9 (53 %) Patienten über ein Sistieren der Krankheit berichteten. Unter den 9 Patienten mit klinisch nicht mehr aktiver Krankheit gaben 3 Personen nicht krankheitsspezifische Beschwerden an, z.B. Narbenschmerzen bei Wetterwechsel. Unabhängig von der Krankheitsaktivität litten 10 (59 %) Patienten an Bewegungseinschränkungen wie Wirbelsäulenversteifung, Skoliose oder muskulären Verspannungen. In Hinblick auf die aktuelle klinische Symptomatik wurde - wie im Kapitel „Material und Methoden“ definiert - das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt, anhand derer die für den klinischen Langzeitverlauf erhobenen Parameter verglichen wurden:

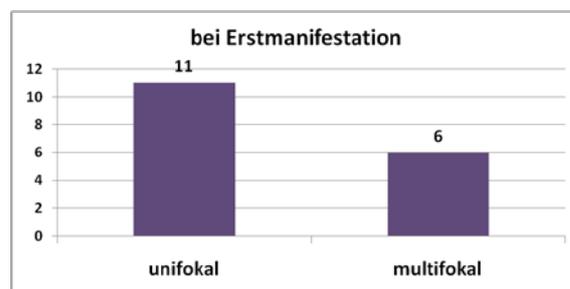


**Abbildung 9.** Einteilung der Gruppen nach der Krankheitsaktivität

Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Alters bei Erstmanifestation konnte kein statistisch signifikanter Unterschied erkannt werden (Krankheit klinisch aktiv: 9,0 Jahre; Krankheit klinisch nicht mehr aktiv: 9,0 Jahre;  $p=0,606$ ). Auch der Vergleich der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Krankheit klinisch aktiv: 26,0 Jahre; Krankheit klinisch nicht mehr aktiv: 23,0 Jahre;  $p=0,370$ ). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung konnte ebenfalls kein Unterschied in der Häufigkeit belegt werden (Krankheit klinisch aktiv: 75 % weiblich; Krankheit klinisch nicht mehr aktiv: 89 % weiblich;  $p=0,576$ ). Für die mittlere Erkrankungsdauer konnte jedoch ein Unterschied festgestellt werden (Krankheit klinisch aktiv: 16,5 Jahre; Krankheit klinisch nicht mehr aktiv: 6,0 Jahre;  $p=0,001$ ).

### 3.2.2. Klinischer Krankheitsverlauf

Der folgende Abschnitt bezieht sich auf den klinischen Krankheitsverlauf, d. h. auf die Herde, die durch Schmerzen klinisch aktuell oder im Krankheitsverlauf symptomatisch waren: 11 (65 %) Patienten präsentierten sich bei Erstmanifestation mit nur einer klinisch auffälligen Läsion, während 6 Personen (35 %) gleich zu Beginn über mehrere Herde klagten.



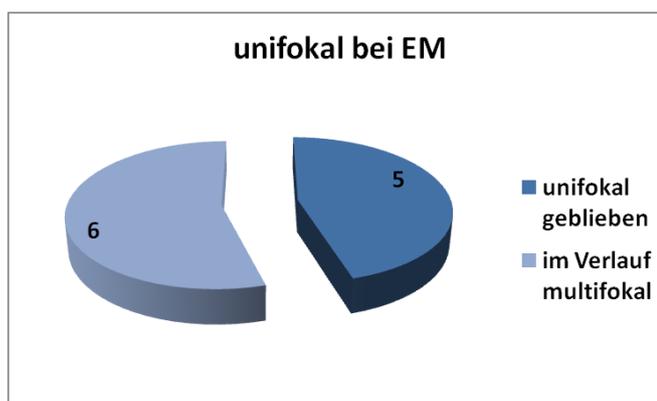
**Abbildung 10.** Herdverteilung bei Erstmanifestation

Über den gesamten Krankheitsverlauf und für alle Patienten betrachtet, kamen insgesamt klinisch bis zu 7 weitere Herde innerhalb max. 14 Jahre hinzu.

Von den 11 Patienten, die zu Beginn nur eine Läsion aufwiesen, entwickelten 6 (55 %) Personen im Verlauf weitere symptomatische Herde. 5 (29 %) von den 17 Patienten zeigten während des gesamten Krankheitsverlaufes eine unifokale Herdverteilung. Die mittlere Herdzahl im Krankheitsverlauf aller zu Beginn unifokalen Patienten betrug 2 (SD: 2).

Patient	unifokal bei EM	multifokal im Verlauf	Anzahl klinischer Herde insg.	Krankheit noch aktiv
1	ja	nein	1	ja
2	ja	nein	1	ja
5	ja	nein	1	nein
12	ja	nein	1	ja
17	ja	nein	1	ja
7	ja	ja	2	nein
16	ja	ja	2	ja
3	ja	ja	2	nein
10	ja	ja	3	nein
6	ja	ja	3	nein
15	ja	ja	8	ja

**Tabelle 16.** Entwicklung des Verteilungsmusters im Krankheitsverlauf für alle Patienten mit unifokaler EM

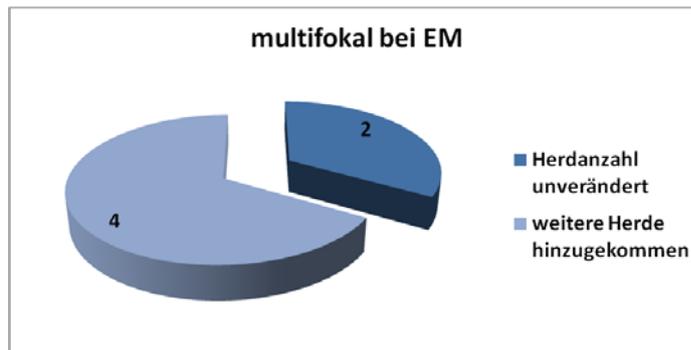


**Abbildung 11.** Herdentwicklung bei allen Patienten mit unifokaler EM

6 (35 %) Patienten präsentierten sich bei Erstmanifestation mit mehreren Läsionen, wovon bei 4 im Verlauf noch weitere Herde hinzukamen. Die mittlere Herdzahl im Krankheitsverlauf aller bei Erstmanifestation multifokalen Patienten lag mit 4 (SD: 2) höher als bei Patienten mit anfangs unifokaler Verteilung ( $p=0,080$ ).

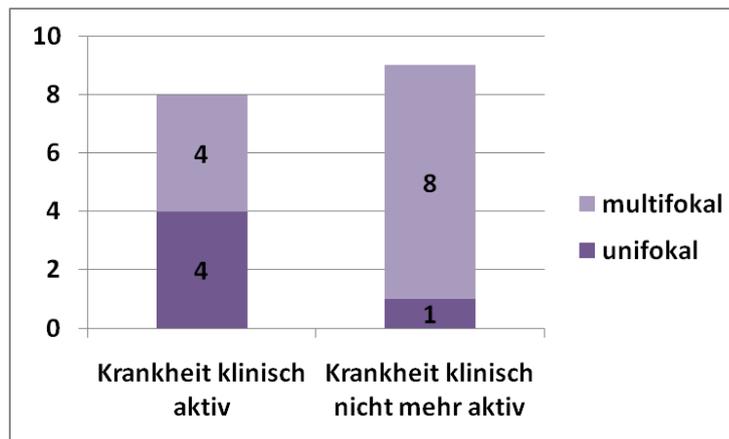
Patient	multifokal bei EM	Herde hinzugekommen	Anzahl klinischer Herde insg.	Krankheit noch aktiv
13	ja	nein	2	nein
14	ja	nein	2	nein
11	ja	ja	4	nein
8	ja	ja	5	ja
4	ja	ja	6	nein
9	ja	ja	7	ja

**Tabelle 17.** Entwicklung des Verteilungsmusters im Krankheitsverlauf für alle Patienten mit multifokaler EM



**Abbildung 12.** Herdverteilung für alle Patienten mit multifokaler EM

Während des gesamten Krankheitsverlaufes präsentierten sich 5 (29 %) Patienten klinisch monofokal, während sich 12 (71 %) Patienten - auf den ganzen Krankheitsverlauf bezogen - klinisch multifokal darstellten. Die Verteilung in den beiden Gruppen ist folgender Grafik zu entnehmen:



**Abbildung 13.** Anzahl der Läsionen während des gesamten Krankheitsverlaufes bei Patienten mit klinisch noch aktiver Erkrankung verglichen mit Patienten mit klinisch nichtaktiver Erkrankung

Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen Krankheit klinisch aktiv/Krankheit klinisch nicht mehr aktiv zeigte, dass bei 80 % der Patienten mit dauerhaft unifokaler Präsentation die Krankheit noch aktiv war. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Verteilungsmuster der Herde in Abhängigkeit von der aktuellen Krankheitsaktivität erkennen ( $p=0,131$ ). Im Vergleich der Verteilung unifokal/multifokal bei Erstmanifestation ließ sich ebenfalls kein Unterschied zeigen ( $p=0,620$ ).

	Krankheit klinisch aktiv	Krankheit klinisch nicht mehr aktiv
unifokal bei EM	6	5
multifokal bei EM	2	4

**Tabelle 18.** unifokale vs. multifokale Manifestation bei EM in Anhängigkeit von der Langzeit-Aktivität

Die Herdzahl insgesamt im Krankheitsverlauf betrug durchschnittlich bei der Gruppe „Krankheit klinisch aktiv“ 3 (SD: 3) und bei der Gruppe „Krankheit klinisch nicht mehr aktiv“ 3 (SD: 2) ( $p=0,613$ ).

### 3.2.3. Herdlokalisierung

Im folgenden Abschnitt wurden die klinisch im Krankheitsverlauf oder aktuell symptomatischen Herde und ihre Lokalisation einzeln betrachtet und hinsichtlich des Auftretens von Beschwerden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verglichen.

Patient	Krankheit aktiv	Herdlokalisierung	Anzahl Läsionen
1	ja	re prox. Tibia	1
2	ja	re med. Clavikula	1
8	ja	BWK 7,8, re u. li ISG, li Clavikula	5
9	ja	BWK 7,8,9, re ISG, Sternum, re Trochanter, re Humeruskopf	7
12	ja	re Clavikula	1
15	ja	BWK 7, LWK 2, Os ilium, Sternum, re u. li prox. Tibia, re u. li Os naviculare	8
16	ja	re Troch. major, re Patella, li dist. Tibia	3
17	ja	Sternum	1
3	nein	re ISG, li prox. Ulna	2
4	nein	Os sacrum, li u. re dist. Femur, re u. li dist. Tibia, re dist. Radius	6
5	nein	li prox. Femur	1
6	nein	li prox. Femur, re u. li dist. Tibia	3
7	nein	re u. li prox. Femur	2
10	nein	BWK 5, re prox. Femur, re Calcaneus	3
11	nein	BWK 8, re u. li prox. Tibia, li dist. Radius	4
13	nein	BWK 4,6	2
14	nein	re prox. Tibia, li dist. Tibia	2

**Tabelle 19.** Herdlokalisierung der klinisch symptomatischen Herde

Es ergaben sich insgesamt 52 klinisch bekannte Herde, unter denen sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 33 beschwerdefreie und 19 klinisch aktive Herde befanden. In Hinblick auf die Lokalisation traten insgesamt 12 Herde an der Tibia, 11 Herde an Wirbelkörpern, 9 Herde am Femur, 6 Herde an Clavikula/Sternum, 6 Herde am Becken, 3 Herde an Radius/Ulna, 3 Herde am Fuß und 1 Herd an der Patella auf.

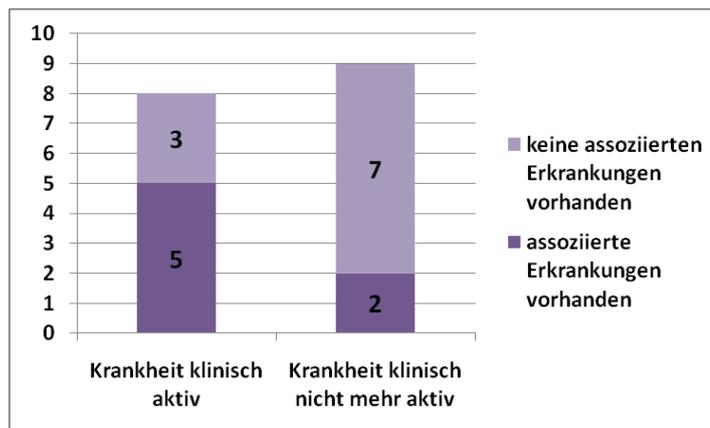
Bei genauerer Betrachtung der Herdlokalisation zeigte sich im Vergleich zwischen den beiden Gruppen „Herd klinisch aktiv/Herd beschwerdefrei“, dass 5 von den 6 Knochenläsionen an Clavikula/ Sternum zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch Beschwerden verursachten: Herde an Clavikula/Sternum waren nach 10 Jahren nach Erstmanifestation statistisch häufiger klinisch noch aktiv ( $p=0,020$ ). Für die übrigen Lokalisationen wie Tibia ( $p=0,172$ ), Radius/Ulna ( $p=0,291$ ), Wirbelkörper ( $p=1,000$ ), Becken ( $p=0,656$ ), Femur ( $p=0,458$ ) und Fuß ( $p=1,000$ ) ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen.

### 3.2.4. Assoziierte Erkrankungen

4 (24 %) Patienten litten bei Erstmanifestation unter assoziierten Erkrankungen, darunter befanden sich 3 Patienten mit PPP und 1 Patient mit Psoriasis in Kombination mit PPP. Von den übrigen 13 Patienten entwickelten im Verlauf 3 weitere Patienten assoziierte Erkrankungen, darunter jeweils einmal Psoriasis, Colitis ulcerosa in Kombination mit Psoriasis und Akne conglobata in Kombination mit PPP. Insgesamt traten assoziierte Erkrankungen bei 6 (35 %) Patienten auf:

Patient	assoziierte Erkrankungen bei EM	assoziierte Erkrankungen im Verlauf	Krankheit aktiv
1	nein	nein	ja
3	nein	nein	nein
4	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein
7	nein	nein	nein
9	nein	nein	ja
12	nein	nein	ja
13	nein	nein	nein
14	nein	nein	nein
10	nein	PPP	nein
16	PPP	nein	ja
2	PPP	nein	ja
17	PPP, Psoriasis	nein	ja
11	PPP	Psoriasis	nein
8	nein	PPP, Akne conglobata	ja
15	nein	Psoriasis, Colitis ulcerosa	ja

**Tabelle 20.** Assoziierte Erkrankungen bei Erstmanifestation und im Krankheitsverlauf



**Abbildung 14.** Assoziierte Erkrankungen insgesamt im Krankheitsverlauf im Vergleich zwischen den Gruppen Krankheit klinisch noch aktiv/ Krankheit klinisch nicht mehr aktiv

Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen Krankheit klinisch aktiv/Krankheit klinisch nicht mehr aktiv zeigte sich, dass sich - auf den gesamten Krankheitsverlauf bezogen - unter den beschwerdefreien Patienten mehr Personen ohne assoziierte Erkrankungen befanden als in der Gruppe mit aktiver Krankheit. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte allerdings nicht belegt werden ( $p=0,153$ ). Für die Verteilung der assoziierten Erkrankungen bei Erstmanifestation konnte zwischen den beiden Gruppen ebenfalls kein Unterschied erkannt werden ( $p=0,576$ ):

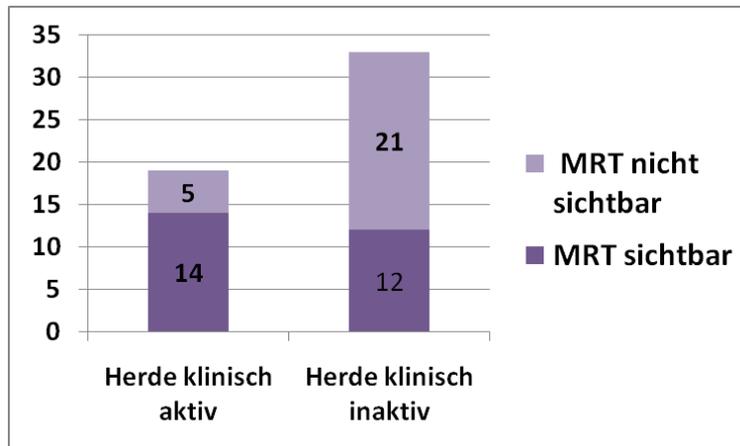
	Krankheit klinisch aktiv	Krankheit klinisch nicht mehr aktiv
assozierte Erkrankungen bei EM	2	1
keine assoziierten Erkrankungen bei EM	6	8

**Tabelle 21.** Auftreten assoziierter Erkrankungen bei Erstmanifestation bei Patienten mit aktiver vs. nichtaktiver NBO

### 3.2.5. Befunde der Ganzkörpermagnetresonanztomographie und deren klinische Korrelation

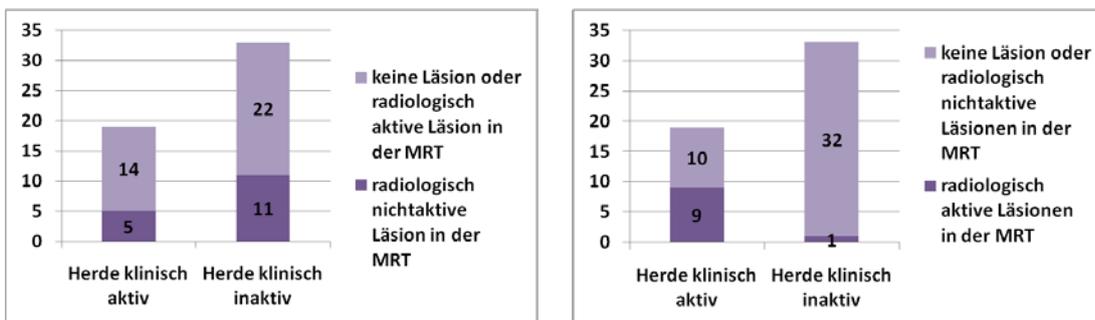
Im folgenden Abschnitt wurden die klinisch bekannten Herde analog dem Kapitel Herdlokalisierung einzeln betrachtet. Dabei handelte es sich bei den insgesamt 52 Läsionen um 19 klinisch aktive und 33 beschwerdefreie Herde. Von den insgesamt 52 klinisch bekannten und früher radiologisch nachweisbaren Herden waren 26 (50 %) in der Ganzkörper-MRT zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sichtbar. Bei den übrigen 26 (50 %) konnten an den bekannten Stellen keine Auffälligkeiten mehr erkannt werden. Im Vergleich zwischen den Gruppen „Herd klinisch aktiv/Herd klinisch inaktiv“ zeigte sich, dass innerhalb der bekannten Herde Auffälligkeiten in der MRT signifikant häufiger auftraten, wenn die

Herde klinisch aktiv waren (klinisch aktive Läsionen: 14=74 %; klinisch inaktive Läsionen: 12=36 %;  $p=0,010$ ). Im Umkehrschluss befanden sich unter den 26 in der MRT nicht sichtbaren Herden 5 klinisch aktive Läsionen und unter den 26 in der MRT sichtbaren Herden 12 klinisch inaktive Läsionen.



**Abbildung 15.** MRT-Befunde der klinisch bekannten Herde in Abhängigkeit von den aktuellen Beschwerden

Unter den in der MRT sichtbaren Läsionen befanden sich 16 (62 %) radiologisch nichtaktive und 10 (38 %) radiologisch aktive Läsionen. In Hinblick auf die klinischen Beschwerden war innerhalb der bekannten Herde für die radiologisch nichtaktiven Herde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit zu erkennen (klinisch aktive Läsionen: 26 %; klinisch inaktive Läsionen: 33 %;  $p=0,598$ ). Bei der entsprechenden Berechnung für radiologisch aktive Herde ergab sich für die bekannten Herde allerdings ein hochsignifikantes Ergebnis (klinisch aktive Läsionen: 47 %; klinisch inaktive Läsionen: 3 %;  $p<0,001$ ).



**Abbildung 16.** Radiologisch aktive und nichtaktive Läsionen jeweils im Vergleich mit der Klinik

Für eine genauere Differenzierung des aktuellen Beschwerdebilds der bekannten Herde wurde eine Visuelle Analogskala (VAS) von 0-10 herangezogen und deren Mediane in der Häufigkeit des Auftretens von Auffälligkeiten in der MRT verglichen. Es konnte ein signifikanter Unterschied für die Häufigkeit von Auffälligkeiten in der MRT belegt werden (MRT auffällig: VAS 2,0; MRT unauffällig: VAS 0,0;  $p=0,013$ ): Unauffällige MRT-Befunde gingen bei bekannten Herden häufiger mit niedrigeren Werten der Visuellen Analogskala einher. Unter den auffälligen MRT-Befunden konnte für die Werte der Visuellen Analogskala kein signifikanter Unterschied zwischen radiologisch aktiven und nichtaktiven Herden gefunden werden (radiologisch aktive Herde: VAS 7,0; radiologisch nichtaktive Herde: VAS 0,0;  $p=0,060$ ).

### 3.2.6. Weitere Befunde der Ganzkörpermagnetresonanztomographie

In der weiteren Befundung zusätzlich zur Betrachtung der klinisch bekannten Herde wurden bei 8 (47 %) Patienten insgesamt 10 klinisch stumme Läsionen entdeckt, die bisher im Krankheitsverlauf klinisch nie aufgefallen waren. Dabei handelte es sich um 5 radiologisch aktive und um 5 radiologisch nichtaktive Herde. Im Vergleich zwischen den Gruppen Krankheit klinisch aktiv/Krankheit klinisch nicht mehr aktiv ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von klinisch stummen Läsionen (Krankheit klinisch aktiv: 25 %; Krankheit klinisch nicht aktiv: 67 %;  $p=0,153$ ). Hinsichtlich der Lokalisation wurden drei klinisch stumme Herde an den Wirbelkörpern festgestellt, von denen 2 radiologisch aktiv waren.

Patient	Krankheit aktiv	klinisch stumme Herde entdeckt
4	nein	aktiv: Mandibula re.
6	nein	nichtaktiv: re prox. Femur
3	nein	nein
10	nein	aktiv: ISG li; nichtaktiv: li prox. Femur
11	nein	aktiv: li Os ileum
13	nein	aktiv: BWK 10; nichtaktiv: BWK 11
14	nein	nichtaktiv: re Talus
5	nein	nein
7	nein	nein
12	ja	nichtaktiv: dist. Tibia re
9	ja	aktiv: BWK 1
15	ja	nein
16	ja	nein
17	ja	nein
1	ja	nein
2	ja	nein
8	ja	nein

**Tabelle 22.** Klinisch stumme Läsionen in der GK-MRT

Bei 4 (24 %) Patienten wurden radiologische Auffälligkeiten in den Gelenken im Rahmen der nichtbakteriellen Osteitis diagnostiziert (Osteoarthrose, Knie- und Sprunggelenksergüsse). Dabei handelte es sich - wie in unten stehender Tabelle beschrieben - bei Patient 1 und 4 um den Knochenläsionen benachbarte Gelenke, während es bei den Patienten 12 und 17 zu Gelenkergüssen fern ab der Knochenläsion kam.

Bei 8 (47 %) Patienten ergaben sich in der MRT-Untersuchung Zufallsbefunde, die nicht mit der Krankheit in Zusammenhang standen. Dabei wurden jeweils einmal eine Sinusitis maxillaris, eine Kompaktinsel, Uterusmyome, Hämangiome, Knochenzysten, residuell blutbildendes Knochenmark und jeweils zweimal Enchondrome und Osteochondrosen festgestellt.

Patient	Zufallsbefunde	Begleitbefunde der NBO ausgenommen WK
1	nein	Osteoarthrose re Knie
2	Osteochondrose BWK	nein
3	nein	nein
4	Blutbildendes KM Tibia bds.	Kniegelenkserguss bds.
5	Enchondrome	nein
6	nein	nein
7	nein	nein
8	Uterusmyome	nein
9	nein	nein
10	Hämangiome	nein
11	nein	nein
12	Sinusitis maxillaris, Enchondrome	Kniegelenkserguss bds. herdfern
13	nein	nein
14	Kompaktinsel BWK 8	nein
15	nein	nein
16	nein	nein
17	Zysten Humeruskopf, Osteochondrose	OSG re Gelenkserguss, Kniegelenkserguss re

**Tabelle 23.** Radiologische Zufallsbefunde und Begleitbefunde der nichtbakteriellen Osteitis

### 3.2.7. Gesonderte Betrachtung der Wirbelkörperläsionen

Unter den insgesamt 11 klinisch bekannten Wirbelkörperläsionen befanden sich 4 klinisch aktive und 7 klinisch inaktive Herde. In Hinblick auf die radiologische Untersuchung waren 10 (91 %) Läsionen in der MRT sichtbar. Diese 10 sichtbaren Herde wurden alle als radiologisch nichtaktive Läsionen eingestuft.

Von den 11 Wirbelkörperherden wurden radiologisch bei 6 (55 %) Läsionen Wirbelkörperdeformitäten diagnostiziert: Hemiblockbildungen, Plattwirbelbildungen, Kyphose und Z.n. Spondylodese.

Diese 11 Läsionen verteilten sich auf 6 Patienten. Die nachstehende Tabelle beschreibt die zusammengehörigen Befunde. In der körperlichen Untersuchung wurde bei Patient 8 eine kypho-skoliotische Deformierung mit Rippenbuckel nach Ausräumung der betroffenen Wirbelkörper festgestellt. Patient 10 zeigte in der klinischen Untersuchung eine Versteifung der Wirbelsäule bei Z.n. Corporektomie und Spondylodese. Bei den restlichen 4 Patienten ließen sich keine klinisch sichtbaren oder anamnestisch beeinträchtigenden Komplikationen der Wirbelkörperläsionen erkennen.

Patient	Krankheit klinisch aktiv	bekannte WK-Herde	radiologische Auffälligkeiten
8	ja	BWK 7,8	Hemiblockbildung BKW 7,8; Kyphoskoliose
9	ja	BWK 7,8,9	Plattwirbelbildung BWK 7; Kyphose
10	nein	BWK 5	Z.n. Spondylodese
11	nein	BWK 8	Vertebra plana BWK 8
13	nein	BWK 4,6	nein
15	ja	BWK 7, LWK 1	Vertebra plana BWK 7

**Tabelle 24.** Klinisch bekannte Wirbelkörperläsionen und zugehörige aktuelle radiologische Auffälligkeiten

## 4. Diskussion

### 4.1. ESPED Studie

Die nichtbakterielle Osteitis ist - im Vergleich zur bakteriellen Osteomyelitis – eine relativ unbekannte Erkrankung. Es gibt eine Reihe von Hinweisen, die zeigen, dass die NBO daher in ihrer Inzidenz unterschätzt und evtl. fälschlicherweise als BO diagnostiziert wird (Jansson, Muller et al. 2009). Besonders der fehlende Keimnachweis bei ca. 50 % aller bakteriellen Osteomyelitiden (Jansson, Jansson et al. 2009; Harik and Smeltzer 2010) und der für die BO eher untypische multifokale Verlauf unterstützen diese Vermutung. Um diese Frage untersuchen zu können, wurden Säuglinge, Patienten nach Verletzungen oder immunsupprimierte Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Für diese hauptsächlich von der BO betroffenen Gruppen (Jansson, Jansson et al. 2009) ist die Pathogenese leicht nachzuvollziehen und sie sind nicht Teil dieser Untersuchung. Bei dem übrigen Anteil scheint eine genauere Betrachtung sinnvoll. Da eine nichtbakterielle Osteitis und eine bakterielle Osteomyelitis ohne Keimnachweis kaum zu differenzieren sind, stellt sich die Frage, anhand welcher Kriterien diese jeweiligen Krankheiten unterschieden werden können. Bei sonst gesunden Kindern mit der Diagnose BO ohne Keimnachweis könnte es sich differenzialdiagnostisch um eine NBO handeln.

In einer deutschlandweiten Querschnittsstudie sollte untersucht werden, wie sich die Inzidenz, das klinische Bild und die diagnostischen Befunde sowohl der bakteriellen Osteomyelitis als auch der nichtbakteriellen Osteitis darstellen. In einem direkten Vergleich sollte die Häufigkeit der Erkrankungen erfasst und die klinischen Symptome, die radiologischen, laborchemischen, mikrobiologischen und histologischen Befunde auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede geprüft werden. Dies stellt die erste systematische Unterscheidung zwischen der BO und der NBO dar.

#### 4.1.1. Inzidenz

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Inzidenz der NBO sowie der BO im direkten Vergleich zu erheben. Besonders für die NBO liegen darüber bislang keine Daten vor. Auch für die BO existieren kaum größere Studien und die Angaben in der Literatur unterscheiden sich stark. Daher wurde für diesen Versuchsaufbau eine bundesweite Erfassung gewählt, um Doppelzählungen zu vermeiden und falsche Zahlen durch regionale Häufungen auszugleichen. Es wurde eine Inzidenz von 1,09 pro 100.000 für die BO ohne vorausgegangenes Trauma oder Grunderkrankung und von 0,43 pro 100.000 für die NBO ermittelt.

Für die bakterielle Osteomyelitis wurden bisherige Zahlen aus Inzidenzanalysen in der Literatur mit 13 pro 100.000 (Riise, Kirkhus et al. 2008) und ca. 1 pro 5000 (Sonnen and Henry 1996) deutlich höher angegeben. Allerdings wurden dabei teilweise unklare Grundpopulationen zugrunde gelegt und auch Kinder unter achtzehn Monaten berücksichtigt, die in dem Kollektiv der vorliegenden Studie aufgrund der prädisponierenden Gefäßversorgung ausgeschlossen wurden. Auf letztere Patientengruppe entfallen ca. 35 % aller akuten bakteriellen Osteomyelitiden (Riise, Kirkhus et al. 2008). Zudem wurden in der hier vorliegenden Arbeit alle onkologischen und vor allem traumatischen bakteriellen Osteomyelitiden ausgeschlossen. Blyth et al. gaben 2001 in Schottland eine Inzidenz von 2,9 pro 100.000 für Kinder unter 13 Jahren an. Sie zeigten außerdem eine Abnahme der Inzidenz von 1970 bis 1990 (Blyth, Kincaid et al. 2001). Das kommt dem Ergebnis dieser Studie nahe, besonders wenn man davon ausgeht, dass die Inzidenz seit 2001 weiter gesunken ist und bei Blyth et al. ebenfalls alle Kinder unter 18 Monaten berücksichtigt wurden. Es ist aber dennoch anzunehmen, dass über die ESPED Erhebung nicht alle Fälle erfasst wurden und die tatsächliche Inzidenz etwas höher liegt.

Für die nichtbakterielle Osteitis wurde in der Literatur bis jetzt in Case-Reports von einigen hundert Fällen berichtet. Diese Untersuchung stellt die erste systematische, bundesweite Studie zur Erfassung der NBO über einen Zeitraum von 5 Jahren dar. Daher ist ein Vergleich mit anderen Ergebnissen nicht möglich. Da sich keine großen Schwankungen in den ermittelten Fallzahlen über die 5 Jahre ergaben, ist hier von einem realistischen Ergebnis auszugehen.

Einschränkend ist allerdings zu erwähnen, dass es auch trotz der bundesweiten Erhebung zu Doppelmeldungen gekommen sein könnte oder dass manche Patienten den Ärzten nicht mehr in Erinnerung geblieben waren und nicht gemeldet wurden. Auch bei Verlegung von Patienten in andere Krankenhäuser sind Doppel- oder Falschmeldungen denkbar. Andererseits muss davon ausgegangen werden, dass der ESPED nur Patienten von Ärzten gemeldet werden, die die Diagnose NBO kennen. Außerhalb des ESPED Verteilers mag die BO eventuell häufiger als NBO diagnostiziert werden. Auch werden nicht zwingend alle Patienten mit einer NBO stationär behandelt. Somit ist im Zweifelsfall eventuell von einer deutlich höheren Inzidenz auszugehen. Weitere Studien werden zeigen, wie sich dieses Ergebnis im Vergleich darstellt.

#### **4.1.2. Epidemiologie und Diagnosestellung**

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung waren, gemäß den Angaben in der Literatur, bei der BO eher Jungen betroffen (Christiansen, Frederiksen et al. 1999; Steer and Carapetis 2004;

Saavedra-Lozano, Mejias et al. 2008). An der NBO waren dagegen eher Mädchen erkrankt, was ebenfalls den Ergebnissen anderer Studien entspricht (Marino, McDonald et al. 1992; Beretta-Piccoli, Sauvain et al. 2000; Jansson, Renner et al. 2007; Catalano-Pons, Comte et al. 2008). Bezüglich des Alters bei Diagnosestellung zeigte sich, dass jüngere Kinder öfter an einer bakteriellen Osteomyelitis erkrankten. In der Literatur finden sich vergleichbare Angaben, dass die BO vor allem junge Kinder und Säuglinge betrifft, sodass die Hälfte der Patienten sogar jünger als 5 Jahre ist (LaMont, Anderson et al. 1987; Jansson, Jansson et al. 2009; Karmazyn 2010). Der Anteil der Kinder unter 5 Jahren betrug bei der bakteriellen Osteomyelitis in der vorliegenden Studie 23 %. Diese Diskrepanz mag darin begründet sein, dass Kinder unter 18 Monaten hier ausgeschlossen wurden, bei denen durch die prädisponierenden Faktoren eine Häufung der Erkrankung zu sehen ist. Eine nichtbakterielle Osteitis war eher bei älteren Kindern zu finden, es wurde ein mittleres Alter von 11,4 Jahren errechnet. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Marino, McDonald et al. 1992; Girschick, Raab et al. 2005; Catalano-Pons, Comte et al. 2008; Gikas, Islam et al. 2009; Beck, Morbach et al. 2010). Die Diagnose wurde bei der NBO häufig mit einer Verzögerung von mehr als 4 Wochen gestellt, was auch in anderen Studien beobachtet wurde (Girschick, Raab et al. 2005; Beck, Morbach et al. 2010). In Anbetracht der Bekanntheit der Diagnose BO und der im Vergleich dazu relativ selten gestellten Diagnose NBO scheint dieses Ergebnis nachvollziehbar. Vormalige Episoden - passend zur Diagnose - traten bei der BO bei 7 % und bei der NBO bei 22 % auf. Dieses Ergebnis war für die NBO zu erwarten, da sie durch einen wiederkehrenden Verlauf gekennzeichnet ist (El-Shanti and Ferguson 2007). Eine genaue Untersuchung liegt für einen Vergleich bis jetzt nicht vor. Für die akute bakterielle Osteomyelitis scheint ein sequentieller Krankheitsverlauf jedoch in aller Regel untypisch. Lediglich bei inadäquater Therapie oder reduzierter Immunantwort ist ein Übergang in eine endogene, sekundär chronische Osteomyelitis mit wiederkehrenden Exazerbationen denkbar (Bohndorf 2005; Dieckmann, Harges et al. 2008; Harik and Smeltzer 2010). Insgesamt entsprachen die ermittelten Ergebnisse über Epidemiologie und Diagnosestellung den Erwartungen, wenn auch vormalige Episoden bei der BO als relativ untypisch gelten.

#### **4.1.3. Klinik und assoziierte Erkrankungen**

Hinsichtlich der klinischen Präsentation waren lokale Schmerzen, wie schon oft in anderen Untersuchungen berichtet, bei beiden Krankheiten in über 90 % als Hauptsymptom zu finden (Spindler, Huenges et al. 1998; Jansson, Renner et al. 2007; Catalano-Pons, Comte et al. 2008; Gikas, Islam et al. 2009). Eine lokale Rötung trat besonders bei der bakteriellen Osteomyelitis auf, wie ebenfalls in anderen Studien beschrieben wurde (Spindler, Huenges et al. 1998; Dietz, Bachmeyer et al. 2004). In Hinblick auf systemische Befunde zeigte sich -

anderen Untersuchungen entsprechend - gehäuft bei der NBO ein guter Allgemeinzustand ohne Fieber (Jansson, Renner et al. 2007; Jansson, Muller et al. 2009). Jedoch wurde bei der nichtbakteriellen Osteitis bei 33 % der Patienten ein herabgesetzter Allgemeinzustand und bei 22 % Fieber beschrieben, was den Erwartungen entgegensteht (Jansson, Golla et al. 2002; Jansson, Belohradsky et al. 2005). Eine genauere Differenzierung, z.B. im Sinne einer Gradanzahl für eine Fieberdefinition, wurde in der vorliegenden Studie aber nicht abgefragt. Somit ist die Aussage dieses Ergebnisses eingeschränkt zu bewerten. In Zusammenschau mit der Tatsache, dass subfebrile Temperaturen bei der NBO beobachtet werden können (Jansson, Golla et al. 2004), ist dieses Ergebnis entsprechend erklärbar. Assoziierte Erkrankungen im Sinne einer palmoplantaren Pustulose, Psoriasis oder schweren Akne traten erwartungsgemäß nur bei Patienten mit NBO auf. Diese zeigten sich bei insgesamt 13 % der Patienten, wovon eine PPP bei 8 % beschrieben wurde. Das ist deutlich geringer, als in anderen Studien mit 25 % angegeben wurde (Schultz, Holterhus et al. 1999; Jansson, Golla et al. 2002; Girschick, Raab et al. 2005). Allerdings wurde bei der vorliegenden Untersuchung auch nur die Situation bei Erstdiagnose, ohne Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf, erfasst. Die Angaben in anderen Studien bezogen sich dagegen teilweise auf die gesamte Prävalenz. Zudem ist dieser Parameter oft nur anamnestisch zu erheben und dadurch schwer vergleichbar. Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen wurden bei der NBO bei 3 Patienten festgestellt, was zuvor in der Literatur als assoziierte Erkrankung bei Kindern mit nichtbakterieller Osteitis beobachtet wurde (Bousvaros, Marcon et al. 1999). Unter den Kindern mit BO befand sich jedoch auch ein Patient mit Morbus Crohn. Bei diesem ist zu diskutieren, ob er durch die evtl. erhaltenen Medikamente als immunsupprimiert und daher eher anfällig für eine akute hämatogene Osteomyelitis zu bewerten ist. Bezüglich der Familienanamnese zeigten sich autoinflammatorische Erkrankungen bei der NBO bei 14 %. Diese wurden in einer früheren Studie mit einer Prävalenz von 40 % häufiger beobachtet (Jansson, Renner et al. 2007). Allerdings ist schwierig zu überprüfen, ob der Parameter in der vorliegenden Untersuchung von den behandelnden Ärzten evtl. nicht erhoben und ungeprüft mit „nein“ angegeben wurde. Für die BO wurde in der Familienanamnese für autoimmune Erkrankungen ein Auftreten bei 1 % beobachtet. Allerdings wurde dieser Parameter für die BO nur für Psoriasis und CED abgefragt und ist somit begrenzt aussagekräftig. Insgesamt traten bei der NBO eine palmoplantare Pustulose seltener und ein schlechter AZ bzw. Fieber häufiger als erwartet auf, allerdings mit den oben erwähnten Einschränkungen.

#### **4.1.4. Bildgebung**

Bei beiden Erkrankungen wurde die MRT als bildgebende Diagnostik am häufigsten eingesetzt, was aufgrund der hohen Sensitivität den Empfehlungen der Literatur entspricht

(Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Karmazyn 2010). Das konventionelle Röntgenbild wurde als zweithäufigste Bildgebung angewandt. Trotzdem sollte das Nativ-Röntgen nicht vernachlässigt werden, um wichtige Differenzialdiagnosen wie Frakturen oder gegebenenfalls Malignome auszuschließen (Steer and Carapetis 2004; Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007). Auffallend ist, dass bei der NBO die Skelettszintigraphie als Ganzkörperdiagnostik zahlenmäßig von der Ganzkörpermagnetresonanztomographie übertroffen wurde. Dies mag daran liegen, dass die MRT keine Strahlenbelastung mit sich bringt und die Szintigraphie im Gegensatz dazu relativ unspezifisch ist. Zudem bietet die Szintigraphie keine detaillierte Information über die anatomischen Gegebenheiten (Lalam, Cassar-Pullicino et al. 2007; Pineda, Espinosa et al. 2009). Trotzdem darf nicht vergessen werden, dass die MRT höhere Kosten als die Szintigraphie verursacht und bei längerer Untersuchungsdauer evtl. eine Sedierung erfordert (Karmazyn 2010).

Bei der BO wurde eine Ganzkörperdiagnostik in nur 10 % durchgeführt, daher sind nicht diagnostizierte multifokale Herdverteilungen nicht auszuschließen. Die errechneten Sensitivitäten für die jeweiligen Verfahren entsprachen den Angaben in der Literatur (Pineda, Espinosa et al. 2009; Karmazyn 2010). Die Befunde in der MRT zeigten bis auf die Weichteilbeteiligung keine Differenzierung zwischen den beiden Krankheiten, was der aktuellen Meinung gleichkommt (Khanna, Sato et al. 2009). Allerdings ist die Aussage nur eingeschränkt zu werten, da die Angaben zum Teil nur unvollständig gemacht wurden.

Insgesamt ist zu betonen, dass eine Ganzkörperdiagnostik bei unklarer Diagnose unbedingt erfolgen sollte, weil ein multifokaler Befund die Diagnose NBO wahrscheinlich macht und unnötige Behandlungen vermeiden kann.

#### 4.1.5. Herdverteilung und Lokalisation

In Hinblick auf die Herdverteilung zeigt diese Studie wie auch andere vorangegangene Untersuchungen, dass eine multifokale Herdverteilung für die NBO zwar typisch ist, jedoch bei ca. einem Drittel der Patienten bei Erstmanifestation auch unifokale Läsionen auftreten können (Girschick, Raab et al. 2005; Jansson, Renner et al. 2007; Catalano-Pons, Comte et al. 2008; Gikas, Islam et al. 2009; Beck, Morbach et al. 2010). Allerdings ist nicht zu beurteilen, inwieweit bei einer Ganzkörperdiagnostik weitere klinisch stumme Herde aufgefallen wären bzw. bei wie vielen Patienten sich im Krankheitsverlauf weitere Herde entwickeln werden. Für die bakterielle Osteomyelitis wurde bei 22 % ein multifokaler Verlauf festgestellt. Dieses Ergebnis ist erstaunlich hoch, da ein multifokaler Verlauf bei der BO als sehr selten gilt und in anderen Analysen bei maximal 6,8 % der Fälle beobachtet wurde (Spindler, Huenges et al. 1998; Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Offiah 2006; Karmazyn 2010). Dabei stellt sich allerdings die Frage, inwieweit zwei benachbart liegende Herde als 1 bzw. 2 Läsionen gedeutet wurden. 70 % der multifokalen, bakteriellen Osteomyelitiden

setzten sich aus nur 2 Herden zusammen, wovon sich 84 % in derselben Region eines Knochens befanden. Diese Vermutung wird auch durch die Tatsache bekräftigt, dass bei der BO in der vorliegenden Studie in nur 1 % der Fälle symmetrische Herde gefunden wurden. Würde man die Fälle mit 2 Herden in demselben Knochen als 1 Läsion werten, würde der Anteil der multifokalen bakteriellen Osteomyelitiden nur 9,6 % ausmachen, was eher den Angaben in der Literatur entspricht (Karmazyn 2010).

Die ermittelten häufigen Lokalisationen der bakteriellen Osteomyelitis wie z.B. untere Extremität und Becken gleichen den Ergebnissen anderer Studien (Scott, Christofersen et al. 1990; Spindler, Huenges et al. 1998; Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Lew and Waldvogel 2004; Steer and Carapetis 2004; Harik and Smeltzer 2010). Die Beteiligung der Fußknochen bei 20 % der Patienten entspricht jedoch nicht den Erwartungen, wird doch in der Literatur für Osteomyelitiden des Calcaneus eine Häufigkeit von 3-10 % angegeben (Scott, Christofersen et al. 1990; Jenzri, Safi et al. 2008). Diese Lokalisation der BO wurde mit weniger stark ausgeprägten Symptomen assoziiert (Jenzri, Safi et al. 2008) und zudem oft mit Stichwunden und Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* in Verbindung gebracht (Joseph and LeFrock 1987). In der hier vorliegenden Studie wurde aber weder dieser Keim isoliert, noch wichen die Symptome von denen der anderen Lokalisationen ab. Saavedra et al. berichteten 2008 in einer Untersuchung an einem großen Kollektiv ebenfalls von einer Fußknochenbeteiligung bei 23 % der untersuchten Patienten (Saavedra-Lozano, Mejias et al. 2008), was mit der Größe des Patientenkollektivs der hier vorliegenden Studie eher vergleichbar ist. Für eine bessere Aussage sollte dies in weiteren Studien überprüft werden. Bei der nichtbakteriellen Osteitis war die untere Extremität ebenfalls am häufigsten betroffen. Dies entspricht den Angaben in der Literatur (Catalano-Pons, Comte et al. 2008; Khanna, Sato et al. 2009). Läsionen an Wirbelkörper, Mandibula, Clavikula, Sternum, Rippe und obere Extremität traten ebenfalls bei der NBO auf, wie auch in anderen Untersuchungen beschrieben wurde (Huber, Lam et al. 2002; Girschick, Raab et al. 2005; Catalano-Pons, Comte et al. 2008; Gikas, Islam et al. 2009). Es gibt in der Literatur in Fallberichten Hinweise, dass unifokale Verläufe häufig die Clavikula betreffen (Dietz, Roos et al. 1989; Girschick, Krauspe et al. 1998; Jansson, Golla et al. 2002). In der vorliegenden Untersuchung war jedoch eine Läsion der Clavikula unter den unifokalen Herdverteilungen in nur 15 % vertreten.

Zusammenfassend wurde bestätigt, dass unifokale Manifestationen bei der NBO auftreten können. Eine multifokale Manifestation für die BO wurde erstaunlich häufig beobachtet, was allerdings - wie oben beschrieben - evtl. nicht überbewertet werden sollte. Die übrigen Lokalisationen entsprachen den Ergebnissen anderer Studien, mit Ausnahme des hohen Anteils der bakteriellen Osteomyelitiden der Füße. Hier sollten weitere Untersuchungen folgen.

#### 4.1.6. Komplikationen

Bei der Betrachtung der Komplikationen waren zum Zeitpunkt der Erstmanifestation Hyperostosen und Wirbelkörperfrakturen bei der nichtbakteriellen Osteitis in ca. 10 % zu finden. Von diesen Komplikationen wird auch in der Literatur berichtet (Jansson, Golla et al. 2002; Jansson, Golla et al. 2004; Catalano-Pons, Comte et al. 2008). Allerdings ist einschränkend zu erwähnen, dass es sich bei den Literaturangaben meist um Betrachtungen über einen längeren Zeitraum handelt und Komplikationen bei Diagnosestellung in der hier vorliegenden Studie ein Hinweis darauf sein könnte, dass es sich um eine Diagnoseverzögerung handelt. Bei der bakteriellen Osteomyelitis traten Hyperostosen, Wirbelkörperfrakturen und sonstige pathologische Frakturen zu etwa 1 % auf, was anderen Untersuchungen entspricht (Steer and Carapetis 2004). Dies stimmt auch mit den Angaben in der Literatur überein, dass Komplikationen bei der BO eher selten und wenn, meist im Sinne einer Chronifizierung zu beobachten sind (Steer and Carapetis 2004; Harik and Smeltzer 2010). Eine herdnahe Arthritis wurde in dieser Studie bei der nichtbakteriellen Osteitis bei 13 % ermittelt. In der Literatur gibt es über eine mögliche Gelenkbeteiligung bei der NBO widersprüchliche Angaben. Prävalenzzahlen reichen von 38 % bzw. 80 % (Girschick, Raab et al. 2005; Beck, Morbach et al. 2010) bis hin zu 0 % (Jansson, Renner et al. 2007). Es wurde sogar von manchen Autoren die Vermutung geäußert, dass die CRMO zum Spektrum der Spondarthritis gehören könnte (Kahn and Chamot 1992; Vittecoq, Said et al. 2000; Schilling and Marker-Hermann 2003). Dazu ist aber einzuschränkend zu erwähnen, dass HLA-B-27-positive, reaktive Arthritiden in der MRT einer Osteomyelitis im Os ileum oder Calcaneus gleichen (Jansson, Golla et al. 2004). So könnte diese Erkrankung, für die eine Arthritis typisch ist, evtl. für eine Osteomyelitis gehalten worden sein. Zudem erscheint bei einem gelenknahen Herd die Differenzierung zwischen der Schwellung einer herdnahen Arthritis von der eigentlichen Schwellung der Knochenregion schwierig (Jansson, Golla et al. 2002). Aus diesen Gründen wirkt die Diskrepanz in den unterschiedlichen Angaben verständlich, zumal bei gelenknahen Osteitiden Reizergüsse bekannt sind, die aber nur in der MRT auffällig sind (Jansson, Golla et al. 2002). Hierfür scheint in weiteren Untersuchungen eine genauere Differenzierung zwischen Klinik und radiologischem Befund notwendig. Für die bakterielle Osteomyelitis wurde in der vorliegenden Studie in 25 % der Fälle eine herdnahe Arthritis beobachtet. Diese Zahl ist höher als erwartet, da Kinder unter 18 Monaten ausgeschlossen wurden, bei denen durch die Gefäßsituation eine Ausbreitung der Entzündung ins Gelenk erleichtert wird (Karmazyn 2010). Hierzu ist ebenfalls einschränkend zu bemerken, dass zwischen einer eitrigen Arthritis im wirklichen Sinne und einem Reizerguss in der MRT differenziert werden muss. Auch bei der bakteriellen Osteomyelitis können gelenksnahe Läsionen zu einer Begleitsynovialitis im entsprechenden Gelenk führen (Bohndorf 2005). Die Ergebnisse sind

demnach nur bedingt aussagekräftig, da nicht sicher davon auszugehen ist, dass beim Ausfüllen der Fragebögen diese Differenzierung vorgenommen wurde.

Insgesamt entsprechen die Ergebnisse über die Komplikationen den Angaben in der Literatur, mit Ausnahme der herdnahen Arthritis, bei der es aus oben genannten Gründen zu deutlichen Unterschieden kam.

#### 4.1.7. Diagnostik

In der Laboruntersuchung zeigten sich bei der bakteriellen Osteomyelitis, wie auch in anderen Studien, in den meisten Fällen erhöhte Entzündungsparameter (Scott, Christofersen et al. 1990; Unkila-Kallio, Kallio et al. 1994; Spindler, Huenges et al. 1998; Darville and Jacobs 2004; Karmazyn 2010). Eine Leukozytose bzw. Linksverschiebung konnte jeweils in ca. 20 % festgestellt werden. Dieses Ergebnis unterstützt die Vermutung, dass eine Leukozytose kein sensitiver Parameter für eine BO ist (Unkila-Kallio, Kallio et al. 1994; Dietz, Bachmeyr et al. 2004). Für die nichtbakterielle Osteitis war häufig ein unauffälliges Blutbild sowie leicht erhöhte Entzündungswerte zu beobachten, wie auch nach den Ergebnissen anderer Untersuchungen zu erwarten war (Girschick, Raab et al. 2005; Catalano-Pons, Comte et al. 2008; Gikas, Islam et al. 2009; Beck, Morbach et al. 2010).

In der mikrobiologischen Diagnostik gelang bei der bakteriellen Osteomyelitis ein Keimnachweis in knapp 50 % der Fälle (Blutkultur 36 %, Knochenbiopsie 70 %), was auch in anderen Studien berichtet wurde (Spindler, Huenges et al. 1998; Christiansen, Frederiksen et al. 1999; Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Goergens, McEvoy et al. 2005; Saavedra-Lozano, Mejias et al. 2008). Als häufigster Erreger der bakteriellen Osteomyelitis wurde *Staphylococcus aureus* isoliert, was ebenfalls den Beobachtungen anderer Studien gemäß ist (Darville and Jacobs 2004; Gutierrez 2005; Peltola, Paakkonen et al. 2010; Masson, Gudnason et al. 2011). Die übrigen Erregernachweise entsprachen nicht den Erwartungen, hier scheint eine nähere Betrachtung sinnvoll: Unter den isolierten Keimen befanden sich 9 Hautkeime. Dabei bleibt jedoch unsicher, ob hier nicht evtl. mitunter Fälle von Kontamination vorlagen. Außerdem wurde der Keim *Salmonella spp.* in 3 Fällen nachgewiesen, der oft bei Patienten aus Risikogruppen zu finden ist (Chambers, Forsythe et al. 2000). Gemäß den Ausschlusskriterien wurden aber Kinder mit Sichelzellanämie nicht berücksichtigt. Daher ist zu vermuten, ob bei den betroffenen Patienten evtl. diese Krankheit – in bisher nicht diagnostizierter Form - vorlag. Erstaunlich war auch, dass der seltene Erreger *Mycobacterium xenopi* bei einem Patienten nachgewiesen wurde, da Mykobakterien eher bei immungeschwächten Patienten beobachtet werden (Harik and Smeltzer 2010). Deshalb stellt sich die Frage, ob bei diesem Kind evtl. eine Immundefizienz vorgelegen haben könnte. Der Keim CA-MRSA wurde nur bei 2 Patienten isoliert, dessen vermehrtes Auftreten in anderen Studien bisher als ernstzunehmendes Problem

beschrieben wurde (Saavedra-Lozano, Mejias et al. 2008; Gerber, Coffin et al. 2009; Harik and Smeltzer 2010; Karmazyn 2010). Dies scheint in Deutschland zumindest für die BO bis jetzt keine Schwierigkeiten zu bereiten, wie auch in 2 aktuellen Studien über Finnland und Island berichtet wurde (Peltola, Paakkonen et al. 2010; Masson, Gudnason et al. 2011). Generell betrachtet bleibt dennoch die Frage ungeklärt, weshalb ein Keimnachweis in nur knapp 50 % der bakteriellen Osteomyelitiden gelingt. Eine vorher begonnene, kalkulierte Antibiotikatherapie könnte dies erklären (Floyed and Steele 2003). Ebenso scheint aber auch die Vermutung berechtigt, dass bei einem Teil der Fälle die Entzündung ohne Erreger zustande kam und es sich vielmehr um eine nichtbakterielle Osteitis handelt (Jansson, Jansson et al. 2009). Bei der nichtbakteriellen Osteitis blieben die untersuchten Kulturen erwartungsgemäß steril. Die wenigen nachgewiesenen Erreger wurden aufgrund des typischen Verlaufs und der Klinik als Kontamination gewertet. Der negative Keimnachweis kann daher nicht mit letzter Sicherheit bewiesen werden. Eine mikrobiologische Untersuchung wurde zudem in ca. 40 % der nichtbakteriellen Osteitiden nicht durchgeführt, obwohl bei 29 % der Fälle eine unifokale Läsion vorlag. Das ist verwunderlich, da bei einer unifokalen Läsion die Unterscheidung zu einer bakteriellen Osteomyelitis schwierig ist und diese mittels einer mikrobiologischen Untersuchung ausgeschlossen werden sollte. Ein guter AZ würde hier die Diagnose NBO wahrscheinlich machen. Dieser lag aber bei den gerade beschriebenen Fällen in 38 % nicht vor.

In der histologischen Untersuchung wurde ein eitriges bzw. granulozytäres Infiltrat häufiger bei der bakteriellen Osteomyelitis gefunden. Für die restlichen Parameter wie lymphozytäres Infiltrat, Sklerose und Fibrose wurden keine Unterschiede beobachtet. Dies gleicht den Aussagen in der Literatur, dass eine histologische Untersuchung keine Differenzierung erlaubt (Jansson, Jansson et al. 2009). Zudem wurden bei den Angaben im Fragebogen oft nur unspezifische Anmerkungen wie Zeichen einer chronischen Entzündung gemacht. Daher ist das Ergebnis nur eingeschränkt zu bewerten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein positiver Keimnachweis nach wie vor in über der Hälfte der Fälle ausbleibt. Die Gründe dafür sind weiter zu erforschen. Eine mikrobiologische Diagnostik sollte unbedingt erfolgen, besonders bei unklaren, unifokalen Läsionen und herabgesetztem Allgemeinzustand. Wie auch in 2 aktuellen Studien beschrieben, scheint bei der bakteriellen Osteomyelitis der *CA-MRSA* doch kein so großes Problem darzustellen, wie zunächst angenommen.

#### 4.1.8. Therapie

Als Therapie wurden bei der bakteriellen Osteomyelitis in 100 % Antibiotika gegeben, gemäß den Empfehlungen in der Literatur (Darville and Jacobs 2004; Steer and Carapetis

2004; Jansson, Jansson et al. 2009; Karmazyn 2010). Dabei erfolgte eine Gabe insgesamt über mehr als 6 Wochen in 32 %, wobei eine intravenöse Gabe über mehr als 3 Wochen in 30 % stattfand. Es wird in der Literatur auch von kürzeren Therapien mit gleichem Erfolg bei Kindern mit BO und positivem Keimnachweis berichtet. Dort wurde gezeigt, dass eine Gabe über 20 Tage mit einer 2-4 tägigen intravenösen Gabe ausreichend war (Jagodzinski, Kanwar et al. 2009; Peltola, Paakkonen et al. 2010). Es wurden sowohl Clindamycin als auch Cefuroxim am häufigsten eingesetzt, was der anerkannten Meinung der Literatur gleichkommt (Dietz, Bachmeyr et al. 2004; Lew and Waldvogel 2004; Rao, Ziran et al. 2011). Eine Operation erfolgte bei 28 % der Kinder mit bakterieller Osteomyelitis, wobei eine Operation häufiger durchgeführt wurde, wenn ein positiver Keimnachweis vorlag. In der Literatur finden sich zahlreiche Studien über die antibiotische Therapie, hinsichtlich der chirurgischen Interventionen sind aber wenige Untersuchungen zu finden. Übereinstimmend sind jedoch die Empfehlungen zur operativen Indikation: Hier werden Pyarthros, subperiostale Eiteransammlung, Sequesterbildung, nekrotische Knochenanteile oder fehlendes Ansprechen auf Antibiotika genannt (Blickman, van Die et al. 2004; Steer and Carapetis 2004; Jansson, Jansson et al. 2009; Karmazyn 2010).

Bei der nichtbakteriellen Osteitis erhielten vor der Diagnosestellung 38 % der Kinder Antibiotika. Dies zeigt, dass die Ärzte bei unklarer Diagnose die antibiotische Therapie bei Verdacht auf eine bakterielle Osteomyelitis beginnen. In 65 % wurde diese nach der Diagnosestellung wieder abgebrochen. Erstaunlich ist jedoch, dass auch nach der Diagnosestellung bei insgesamt 29 % der Kinder eine antibiotische Therapie weitergeführt oder neu begonnen wurde. Hierbei stellt sich die Frage, inwieweit z.B. das mitunter als immunmodulatorisch eingesetzte Antibiotikum Azithromycin gegeben wurde und deswegen die Angabe „Antibiotikagabe“ bejaht wurde (Schilling and Wagner 2000). Nach der Diagnosestellung wurden bei der nichtbakteriellen Osteitis NSAR in 82 % gegeben. Obwohl keine randomisierten Studien existieren, wurde dieser Empfehlung als Therapie der ersten Wahl nachgekommen (Jansson, Belohradsky et al. 2005; Jansson, Borte et al. 2006; Catalano-Pons, Comte et al. 2008; Beck, Morbach et al. 2010; Wipff, Adamsbaum et al. 2011). Bei den restlichen 18 % ohne NSAR wurden in 58 % Antibiotika verabreicht. Hier ist unklar, inwieweit diese Fälle für eine bakterielle Osteomyelitis gehalten wurden und nur im Nachhinein der Verdacht auf eine nichtbakterielle Osteitis geäußert wurde.

#### 4.1.9. Vergleiche zwischen den einzelnen Untergruppen

Abschließend wurden Untergruppen gebildet und miteinander verglichen, um der Frage nachzugehen, in welchen Kriterien sich BO und NBO unterscheiden bzw. ob bei einem Teil der bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis statt einer BO evtl. eine NBO vorgelegen haben könnte. Im vorherigen Vergleich zwischen der bakteriellen Osteomyelitis und der nichtbakteriellen Osteitis allgemein zeigten sich in vielen untersuchten Parametern deutliche Unterschiede. Daraus ist zu schließen, dass es sich um zwei verschiedene Krankheitsentitäten handelt und diese anhand von bestimmten Kriterien differenziert werden könnten.

Bei der Betrachtung der einzelnen Untergruppen fiel innerhalb der bakteriellen Osteomyelitiden ein Unterschied hinsichtlich Alter, Allgemeinzustand, Fieber, Inappetenz, Auffälligkeiten im Blutbild, Linksverschiebung, CRP > 5 mg/dl, Wirbelkörperbeteiligung und herdnaher Arthritis auf. Dies könnte zu der Annahme führen, dass sich die Patienten mit BO ohne Keimnachweis von denen mit Keimnachweis unterscheiden und evtl. sogar der Gruppe der NBO ähnlich sind. Bei der Gegenüberstellung der NBO mit der Gruppe BO ohne Keimnachweis hinsichtlich dieser Parameter konnte allerdings ebenfalls ein Unterschied in allen Parametern festgestellt werden, mit Ausnahme von herdnaher Arthritis und Inappetenz. Daraus lässt sich schließen, dass diese beiden Gruppen zwei unterschiedlichen Krankheitsbildern angehören. Der Grund für den Unterschied innerhalb der bakteriellen Osteomyelitiden ist bei näherer Betrachtung in der Häufigkeit der mikrobiologischen Untersuchung zu finden. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand, Fieber und auffälligeren laborchemischen Befunden öfter ein Keimnachweis versucht wurde. Da bei stärker erkrankten Kindern häufiger eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt wurde, entsteht der Eindruck, Kinder mit positivem Keimnachweis hätten stärkere Symptome. Erstaunlicherweise hatte der Parameter Wirbelkörperbeteiligung auch einen Einfluss auf die Häufigkeit der Untersuchung, bei der bakteriellen Osteomyelitis der Wirbelkörper wurde seltener eine mikrobiologische Untersuchung angefordert. Ein Erklärungsgrund dafür könnte sein, dass ein chirurgischer Eingriff an einem Wirbelkörper weniger gern durchgeführt wird.

Die bakteriellen Osteomyelitiden insgesamt, die bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis und die nichtbakteriellen Osteitiden unterschieden sich nicht innerhalb ihrer unifokalen bzw. multifokalen Präsentation. Nur die Wirbelkörperbeteiligung hatte in allen Kollektiven Einfluss auf den Parameter unifokal/multifokal. Das mag darin begründet sein, dass bei allen Patienten insgesamt betrachtet und bei den NBO-Patienten Wirbelkörperherde häufiger in multifokaler Verteilung auftraten. Bei Wirbelkörperläsionen scheinen demnach häufiger mehrere Wirbel betroffen zu sein. Bei der NBO war zusätzlich zu erkennen, dass Patienten mit multifokalen Verläufen erhöhte Entzündungsparameter aufwiesen.

Die Gruppe der multifokalen, bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis ist von besonderem Interesse. Da sie sich in der mikrobiologischen Untersuchung nicht von der nichtbakteriellen Osteitis unterscheidet und mit dem multifokalen Verlauf dem typischen Merkmal der NBO gleicht, ist interessant, ob diese Gruppe evtl. der NBO zugeordnet werden kann. Dies konnte aber nicht bestätigt werden, da sich diese Gruppe bis auf den Parameter Wirbelkörperbeteiligung nicht von den restlichen bakteriellen Osteomyelitiden unterscheidet. Im Vergleich mit der NBO zeigten sich entsprechend in den Parametern Alter bei Diagnose, vormalige Episoden, Rötung, guter AZ, Fieber, assoziierte Erkrankungen, unauffälliges Blutbild, CRP > 1 mg/dl, Clavikula- und Mandibulabeteiligung und Hyperostose hoch signifikante Unterschiede. Daher ist nicht nachzuweisen, dass es sich bei der Gruppe der multifokalen, bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis um nichtbakterielle Osteitiden handelt. Da aber diese beiden Gruppen in den Hauptmerkmalen Keimnachweis und Multifokalität übereinstimmen, ist die Vermutung dennoch plausibel, dass bei einem Teil dieser Gruppe eine NBO vorliegen könnte. Weitere Untersuchungen und die zunehmende Bekanntheit der NBO mit ihrer Benignität werden in Zukunft darüber wohl weitere Ergebnisse liefern.

Zusammenfassend stellten sich einige Parameter heraus, die in allen Vergleichen Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen zeigten. Diese Merkmale eignen sich vermutlich gut für eine Differenzierung der Krankheiten. Dabei scheinen ein höheres Alter, stattgefunden vormalige Episoden passend zur Diagnose, eine nicht vorhandene Rötung, ein guter Allgemeinzustand, keine oder nur subfebrile Temperaturen, ein unauffälliges Blutbild, niedrige Entzündungswerte, eine Clavikulabeteiligung und das Vorhandensein von assoziierten Erkrankungen für eine nichtbakterielle Osteitis zu sprechen. Bei jüngeren Kindern, erstmaligem Auftreten, Unifokalität, einer Rötung, einem herabgesetzten Allgemeinzustand, erhöhten Entzündungswerten und Fehlen von assoziierten Erkrankungen ist dagegen eher von einer bakteriellen Osteomyelitis auszugehen. Bei Beachtung dieser Kriterien könnten so viele unnötige und invasive Prozeduren und Behandlungen vermieden werden. Die richtige Diagnosestellung zwischen den beiden Differenzialdiagnosen bleibt dennoch in manchen Fällen schwierig, nähere Erkenntnisse hinsichtlich einer genetischen Disposition wären als Hilfestellung wünschenswert.

## 4.2. Klinische Langzeitbeobachtung der NBO und radiologische Ganzkörperdiagnostik nach 10 Jahren

Der Krankheitsverlauf der nichtbakteriellen Osteitis gilt in aller Regel als gutartig und selbstlimitierend (Huber, Lam et al. 2002; El-Shanti and Ferguson 2007). Vor Abschluss der Pubertät wird bei den meisten Kindern eine Ausheilung beobachtet, ca. 20 % zeigen einen verlängerten Verlauf (Jansson, Golla et al. 2004; Jansson, Belohradsky et al. 2005; Khanna, Sato et al. 2009). Über den Langzeitverlauf der NBO ist jedoch nur wenig bekannt und Untersuchungen an einem großen Kollektiv fehlen (Huber, Lam et al. 2002; Jansson, Golla et al. 2004). Meistens beruhen die Prognosen auf Fallberichten oder Fallserien mit kurzer Beobachtungsdauer (Schultz, Holterhus et al. 1999; Huber, Lam et al. 2002). Die wenigen Studien haben bis jetzt gezeigt, dass die Symptome trotz der Benignität der Erkrankung einen prolongierten Verlauf annehmen können (Catalano-Pons, Comte et al. 2008). Über die radiologischen Befunde im Langzeitverlauf der NBO gibt es, besonders über die GK-MRT, nach aktuellem Wissensstand bis jetzt keine Erkenntnisse. In Bezug auf die radiologische Diagnostik generell mittels GK-MRT in Zusammenhang mit der nichtbakteriellen Osteitis wurde in zwei Arbeiten über die Therapie mit Naproxen und über Kinder mit Hypophosphatasie berichtet (Beck, Morbach et al. 2010; Beck, Morbach et al. 2010). Letztere stellt eine Erbkrankheit dar, bei der eine chronische, nichtbakterielle Osteitis auftreten kann (Beck, Morbach et al. 2010).

In der hier vorliegenden Studie über den Langzeitverlauf sollte die klinische Krankheitsaktivität nach mindestens 10 Jahren seit Beginn der Erkrankung untersucht und die radiologischen Befunde mittels einer GK-MRT dargestellt werden. Hierbei war von Interesse, inwieweit die Krankheitsaktivität auch radiologisch nachzuweisen war bzw. ob bei klinisch abgeheilter Krankheit alte Läsionen zurückbleiben.

### 4.2.1. Epidemiologie und Krankheitsaktivität

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass die Erkrankung bei ungefähr 50 % der Patienten noch aktiv war, wobei die durchschnittliche Dauer zwischen Krankheitsbeginn und Nachbeobachtung 14 Jahre betrug. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, bei der das Follow-Up allerdings schon nach 3,5 Jahren erfolgte (Schultz, Holterhus et al. 1999; Catalano-Pons, Comte et al. 2008). In einer weiteren Untersuchung wurden dagegen nur 25 % der Patienten mit aktiver Krankheit beobachtet. Dort lagen zwischen Nachuntersuchung und Beginn der Erkrankung im Mittel 12,4 Jahre (Huber, Lam et al. 2002). Aus diesen Ergebnissen kann angenommen werden, dass die Krankheit bei einem Teil der Patienten einen prolongierten Verlauf nehmen kann, teils auch über einen

Zeitraum von mehr als 10 Jahren. Wie hoch dieser Anteil genau ist, sollte in weiteren Studien an einem größeren Kollektiv überprüft werden, da die Angaben in den bisherigen Arbeiten stark voneinander abweichen. Unter den hier untersuchten Patienten befanden sich mehr Frauen als Männer. Dies gleicht aber den Ergebnissen anderer Langzeitstudien (Huber, Lam et al. 2002; Girschick, Raab et al. 2005; Catalano-Pons, Comte et al. 2008) und liegt wahrscheinlich darin begründet, dass insgesamt mehr weibliche Patienten von der Erkrankung betroffen sind (Marino, McDonald et al. 1992; Beretta-Piccoli, Sauvain et al. 2000; Jansson, Renner et al. 2007). Es gibt in der Literatur Hinweise, dass ein späterer Krankheitsbeginn prognostisch ungünstig sein könnte (Huber, Lam et al. 2002; Jansson, Belohradsky et al. 2005). Dies wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht beobachtet. Weder das Alter bei Erstmanifestation noch das Alter bei Nachuntersuchung hatten einen Einfluss darauf, ob die Krankheit noch aktiv war oder nicht.

Hinsichtlich der Komplikationen waren bei 59 % der Patienten Bewegungseinschränkungen zu beobachten. Huber et al. berichteten in einer Studie mit vergleichbar langem Nachbeobachtungszeitraum von knapp 50 % der Patienten, die Knochendeformitäten aufwiesen (Huber, Lam et al. 2002). Duffy et al. stellten an einem Patientenkollektiv von 12 Patienten ebenfalls eine hohe Rate an orthopädischen Komplikationen fest (Duffy, Lam et al. 2002). Andere Untersuchungen mit zum Teil kürzerer Nachbeobachtung kamen mit 20 % (Catalano-Pons, Comte et al. 2008) und 7 % (Schultz, Holterhus et al. 1999) zu niedrigeren Ergebnissen. Dies könnte daran liegen, dass Komplikationen erst im späteren Verlauf auftraten und somit in dem letzten Follow-Up nicht erfasst wurden. Zudem ist anzunehmen, dass in der vorliegenden Untersuchung Patienten mit aktiver Erkrankung bzw. mit Bewegungseinschränkungen eher an einer Studienteilnahme interessiert waren. Dies würde bedeuten, dass sowohl der Anteil der Patienten mit aktiver Krankheit als auch der Anteil an Bewegungseinschränkungen zu hoch eingeschätzt wurde. In Bezug auf das Auftreten von Spondylarthropathien berichteten Vittecoq et al., dass die meisten Patienten in ihrer Studie nach ca. 10 Jahren entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule entwickelt hatten (Vittecoq, Said et al. 2000). Dies wurde von Huber et al. nicht bestätigt, dort war eine Sakroileitis nur in 13 % zu finden (Huber, Lam et al. 2002). Auch in der hier vorliegenden Arbeit lag eine Sakroileitis in nur 12 % vor. Die Diskrepanz mag darin begründet sein, dass Vittecoq et al. auch Fälle betrachteten, bei denen die Erkrankung im Erwachsenenalter begann, während in dieser Untersuchung und bei Huber et al. der Schwerpunkt auf Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn gelegt wurde. Das lässt vermuten, dass Patienten, die als Erwachsene an einer CRMO erkranken, evtl. ein höheres Risiko für spätere entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen aufweisen (Huber, Lam et al. 2002).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten prolongierte Symptome und orthopädische Komplikationen auftreten. Da sich die wenigen

Studien hinsichtlich des genauen Anteils deutlich unterscheiden, sollten hierüber weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

#### 4.2.2. Klinischer Krankheitsverlauf

In der vorliegenden Studie präsentierten sich 65 % der Patienten bei Erstmanifestation mit nur einer Läsion. Es ist bekannt, dass bei der nichtbakteriellen Osteitis anfangs eine unifokale Herdverteilung vorliegen kann (Jansson, Renner et al. 2007; Gikas, Islam et al. 2009). Dieser Anteil liegt mit zwei Dritteln aber höher, als er in anderen Studien mit 38 % (Catalano-Pons, Comte et al. 2008) bzw. 43 % (Huber, Lam et al. 2002) angegeben wurde. Von den Patienten mit anfangs unifokaler Läsion entwickelten 55 % weitere Herde, sodass auf den ganzen Krankheitsverlauf gesehen 29 % eine unifokale Verteilung zeigten. Ein insgesamt unifokaler Verlauf wurde bei Catalano et al. für nur 10 % beobachtet. Der Unterschied zwischen dem hier vorliegenden Ergebnis und der Untersuchung von Catalano könnte dadurch zustande kommen, dass in dieser Arbeit nur der klinische Verlauf untersucht wurde. Eventuell lagen bei einem Teil der Fälle bereits bei Erstmanifestation multifokale Läsionen vor, die sich klinisch unauffällig darstellten und nur radiologisch diagnostiziert worden wären.

Es wurde in der Literatur die Vermutung geäußert, dass das Vorliegen von mehreren Herden bei Erstmanifestation einen prolongierten Verlauf begünstigen könnte (Huber, Lam et al. 2002). Das wurde, zumindest klinisch betrachtet, in dieser Arbeit nicht bestätigt. Es konnte kein Zusammenhang für die Herdverteilung bei Krankheitsbeginn mit der aktuellen Aktivität der Erkrankung festgestellt werden. Jedoch zeigte sich, dass 4 von den 5 Patienten mit klinisch unifokalem Langzeitverlauf noch Beschwerden hatten. Hierbei ist zu erwähnen, dass der eine Patient mit ausgeheilter Krankheit einen besonders kurzen Verlauf mit einem einmaligen Schub von nur einer Woche aufwies. Mit Ausnahme dieses Patienten gaben alle Untersuchten mit unifokaler Läsion noch Beschwerden an. Dies könnte evtl. einen Risikofaktor für einen längeren Krankheitsverlauf darstellen. Hinsichtlich der Entstehung neuer Herde beobachteten Carr et al., dass sich weitere Läsionen bis zu 2 Jahre nach Beginn der Symptome entwickeln können (Carr, Cole et al. 1993). In der hier vorliegenden Untersuchung lagen jedoch bei einem Patienten zwischen dem Auftreten von zwei neuen Läsionen und dem Krankheitsbeginn 14 Jahre.

Einschränkend ist allerdings zu erwähnen, dass die Angaben über den Krankheitsverlauf nur auf die Klinik bzw. auf die lokale Diagnostik bezogen sind. Über weitere, möglicherweise bei Krankheitsbeginn schon vorhandene, klinisch stumme Läsionen kann keine Aussage getroffen werden.

Zusammenfassend konnte bestätigt werden, dass sich ein Teil der Patienten mit nichtbakterieller Osteitis anfangs mit nur einer Läsion präsentiert. Ein unifokaler Verlauf

scheint dabei prognostisch ungünstig zu sein. Auch nach vielen Jahren ist ein Auftreten von neuen Herden noch möglich. Weitere Studien werden zeigen, ob sich diese Vermutungen auf andere Untersuchungen übertragen lassen.

#### 4.2.3. Herdlokalisation und assoziierte Erkrankungen

Die aufgetretenen Herdlokalisationen entsprachen den Beobachtungen anderer Untersuchungen (Huber, Lam et al. 2002; Catalano-Pons, Comte et al. 2008). Eine genauere Betrachtung der Verteilung für einen Vergleich mit anderen Ergebnissen scheint angesichts des relativ kleinen Patientenkollektivs nicht sinnvoll. Sicher bietet die ESPED Studie eine bessere Aussage, über deren Ergebnis bereits ausführlich diskutiert wurde. In der vorliegenden Studie war vielmehr von Interesse, ob die primäre Lokalisation der Läsionen einen Zusammenhang auf die jetzige Krankheitsaktivität erkennen lässt und somit eine Prognose für den weiteren Verlauf erlaubt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei 5 von 6 Patienten mit Läsionen an Clavikula oder Sternum die Krankheit noch aktiv war. Diese Lokalisation könnte einen prognostisch ungünstigen Faktor für den weiteren Krankheitsverlauf darstellen. Es stellt sich allerdings die Frage, ob hierbei eventuell eine andere Krankheitsentität wie z.B. das SAPHO-Syndrom vorgelegen haben könnte. Für die übrigen Lokalisationen ließ sich kein Zusammenhang mit der aktuellen Krankheitssituation feststellen.

Assoziierte Erkrankungen wurden in der vorliegenden Studie bei insgesamt 35 % der Patienten beobachtet. Allerdings ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor mindestens 10 Jahren die Diagnose NBO noch unbekannter war. Daher war die Wahrscheinlichkeit größer, dass die Diagnose wegen assoziierter Erkrankungen gestellt wurde. Eine palmoplantare Pustulose, die oft mit dem Krankheitsbild NBO in Verbindung gebracht wird (Jansson, Belohradsky et al. 2005; Jansson, Jansson et al. 2009), konnte bei 24 % beobachtet werden. Dieses Ergebnis entspricht dem einer anderen Studie (Girschick, Raab et al. 2005). Über die Prävalenz wurde bereits in der ESPED Studie diskutiert, bei der ein wesentlich größeres Kollektiv betrachtet wurde. Interessant ist hierbei vielmehr, dass die assoziierten Erkrankungen nicht schon zwingend bei Krankheitsbeginn manifest waren, sondern sich zu 50 % erst im Verlauf entwickelten. Ein Auftreten der PPP vor, während oder nach der Manifestation der Knochenerkrankung wurde bereits beobachtet (Jansson, Belohradsky et al. 2005). Unter den beschwerdefreien Patienten befanden sich mehr Patienten ohne assoziierte Erkrankungen als in der Gruppe mit aktiver Krankheit. Dies konnte jedoch weder für den Zeitpunkt zu Krankheitsbeginn noch für den gesamten Krankheitsverlauf signifikant belegt werden. Auch in der Literatur gibt es Hinweise, dass das Auftreten einer palmoplantaren Pustulose mit einem schwereren Krankheitsverlauf verbunden ist (Jansson, Belohradsky et al. 2005; Khanna, Sato et al. 2009).

Insgesamt konnte eine klinisch auffällige Läsion an Clavikula und Sternum als prognostisch ungünstiger Faktor dargestellt werden. Die Vermutung, dass das Vorhandensein einer palmoplantaren Pustulose ebenfalls ein Risikofaktor für einen prolongierten Verlauf sei, wurde auch hier bekräftigt. Dies sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

#### **4.2.4. Befunde der Ganzkörper-MRT und deren klinische Korrelation**

Über den radiologischen Langzeitverlauf bei Patienten mit nichtbakterieller Osteitis ist bis jetzt nichts bekannt. Die Ganzkörperdiagnostik mittels MRT wurde daher durchgeführt, um die Befunde bei Patienten nach mindestens 10 Jahren seit Krankheitsbeginn zu erheben. Da hierbei speziell der Langzeitverlauf von Interesse war, wurde folgende Fragestellung gewählt: Wenn sich ein Patient im Verlauf der Erkrankung mit einem bestimmten Beschwerdebild eines klinisch vorbekannten Herdes vorstellt, werden entsprechende Herde auch radiologisch festgestellt? Und können bei Patienten, die im Krankheitsverlauf keine Beschwerden mehr angeben, an den bekannten Stellen alte Läsionen radiologisch nachgewiesen werden? Hierfür wurden die klinisch bekannten Herde mit ihrer aktuellen Beschwerdesituation betrachtet und untersucht, ob die radiologischen Befunde damit übereinstimmen. Radiologisch sichtbare, aber klinisch bisher nicht in Erscheinung getretene Herde spielten dabei keine Rolle. In der GK-Untersuchung stellten sich diese bekannten Herde entweder unauffällig, radiologisch aktiv oder radiologisch nichtaktiv dar. Von den im bisherigen Krankheitsverlauf klinisch auffälligen 52 Herden bereiteten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 33 keine Beschwerden mehr. Hiervon konnte bei zwei Dritteln keine radiologische Auffälligkeit, bei 3 % ein radiologisch aktiver und bei einem Drittel ein radiologisch nichtaktiver Herd festgestellt werden. 19 bekannte Herde verursachten auch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch Beschwerden. Davon konnte bei der Hälfte ein radiologisch aktiver Herd, bei einem Viertel ein radiologisch nichtaktiver Herd und bei einem Viertel keine radiologische Auffälligkeit erkannt werden. Bei einem Viertel der Herde, die noch schmerzhaft waren, konnte in der MRT demnach keine Auffälligkeit festgestellt werden. Bei den 3 betroffenen Patienten zeigten sich zusätzlich weitere schmerzhaft Herde, die sich auch radiologisch darstellen ließen. Daher sind diese Schmerzangaben als glaubhaft zu werten. Eventuell könnte aber in Betracht gezogen werden, ob sich bei diesen Patienten durch die langjährigen Schmerzen ein chronisches, regionales Schmerzverstärkungssyndrom entwickelt hat. Dies würde auch erklären, weshalb unter den radiologisch auffälligen Herden kein Unterschied in der Visuellen Analogskala zwischen radiologisch aktiven und nichtaktiven Herden gezeigt werden konnte. Aus diesen Ergebnissen ist zusammenfassend zu folgern, dass das Auftreten radiologisch aktiver Herde in der MRT bei vorher bekannten Herden mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit mit einem entsprechenden Beschwerdebild korreliert. Dagegen ließ sich für klinisch

vorbekannte Herde keinerlei Zusammenhang zwischen dem Befund eines radiologisch nichtaktiven Herdes und dem Vorhandensein von klinischen Symptomen an derselben Stelle nachweisen. Ein radiologisch unauffälliger Befund bei vorher bekannten Herden ist eher mit einer lokalen Beschwerdefreiheit assoziiert.

Für die Empfehlung zur radiologischen Kontrolle im Krankheitsverlauf ist Folgendes zu bedenken: Bei auftretenden Schmerzen im Krankheitsverlauf erbringt eine MRT-Kontrolle der bekannten Herde demnach nur in 50 % ein entsprechendes Ergebnis. Sie sollte daher nur erfolgen, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ableitet. Im Falle von Beschwerdefreiheit im weiteren Krankheitsverlauf zeigt eine MRT-Kontrolle in zwei Dritteln auch einen radiologisch unauffälligen Befund an der bekannten Stelle. Dies zeigt, dass Läsionen der nichtbakteriellen Osteitis sowohl klinisch als auch radiologisch vollständig ausheilen können. Warum ca. ein Drittel der Herde als nichtaktive Läsionen dargestellt werden kann, bleibt unklar. Es ist vorstellbar, dass die Zeit, die seit den letzten Beschwerden vergangen ist, die Größe der Läsion oder die individuelle Veranlagung dabei eine Rolle spielen.

#### **4.2.5. Weitere Befunde der Ganzkörper-MRT**

In der vorliegenden Studie wurden radiologisch 10 weitere, bisher nicht bekannte klinisch stumme Herde nachgewiesen, von denen sich 50 % radiologisch aktiv darstellten. Obwohl Läsionen der nichtbakteriellen Osteitis meistens Schmerzen, Schwellung, Überwärmung und Bewegungseinschränkung verursachen, sind asymptomatische Herde bei dieser Erkrankung bekannt (Huber, Lam et al. 2002). Es könnte vermutet werden, dass diese stummen Herde häufiger bei Patienten nachgewiesen wurden, bei denen die Krankheit auch durch andere, klinisch auffällige Herde noch aktiv ist. Dieser Zusammenhang ließ sich aber nicht feststellen. Bei der Zielsetzung dieser Studie war auch die Frage interessant, inwieweit der radiologische Befund bei klinisch stummen Herden Risiken hinsichtlich der Knochenstabilität aufdecken würde. Hierbei waren aufgrund der häufigen Komplikationen vor allem Wirbelkörperläsionen von Interesse. Unter den stummen Herden befanden sich 3 Wirbelkörperläsionen, von denen sich 2 radiologisch aktiv darstellten. Hier sollte eine Verlaufskontrolle stattfinden.

Insgesamt betrachtet erscheint es erstaunlich, dass bei Patienten, die seit 10 Jahren beschwerdefrei sind, klinisch stumme Herde mit einem radiologisch aktiven Befund festgestellt wurden. Bisher wurde angenommen, dass die Entwicklung neuer Herde nach einem so langen beschwerdefreien Intervall nicht mehr zu erwarten wäre. Abril et al. berichteten beispielsweise in Zusammenhang mit einer Therapie mit Indomethacin, dass bei beschwerdefreien Patienten bis zu dem letzten Follow-Up nach 4 Jahren keine neue Läsionen auftraten (Abril and Ramirez 2007). Eventuell sollte in Erwägung gezogen werden,

dass die MRT auch ein falsch positives Ergebnis liefern könnte. Andererseits ist dank der modernen Technik eine hochauflösende Untersuchung möglich, die auch sehr kleine Herde darstellen kann. Diese wurden evtl. durch die früher übliche Ganzkörperskelettszintigraphie nicht erfasst. Möglicherweise haben Herdlokalisierung oder Herdgröße einen Einfluss darauf, ob klinisch Beschwerden auftreten oder nicht. Insgesamt scheint die MRT-Untersuchung aber zu zeigen, dass die Krankheit, zumindest radiologisch betrachtet, auch bei seit langem beschwerdefreien Patienten noch aktiv sein kann. Dieses Ergebnis widerspricht jedoch den Erwartungen und sollte in weiteren Arbeiten untersucht werden.

Als Begleitbefunde im Rahmen der nichtbakteriellen Osteitis wurden bei 2 Patienten gelenksnahe Ergüsse diagnostiziert. Diese sind als Reizergüsse zu werten, die bei der nichtbakteriellen Osteitis bekannt sind (Jansson, Golla et al. 2002). Bei 2 weiteren Patienten handelte es sich jedoch um Gelenkergüsse, die sich fern ab der Knochenläsion befanden. Hierzu wurde von manchen Autoren die Vermutung geäußert, dass die CRMO zum Spektrum der Spondarthritiden gehören könnte (Kahn and Chamot 1992; Vittecoq, Said et al. 2000; Schilling and Marker-Hermann 2003). Von Arthritiden wurde in zwei Studien berichtet, dort war aber immer die Rede von angrenzenden Gelenken (Girschick, Raab et al. 2005; Beck, Morbach et al. 2010). In der klinischen Untersuchung fielen diese Gelenkergüsse nicht auf. Die GK-MRT bietet hier im Gegensatz zur bisher üblichen Skelettszintigraphie die Möglichkeit, den ganzen Körper zu betrachten und gleichzeitig eine hochauflösende Untersuchung der Gelenke durchzuführen (Lenk, Fischer et al. 2004). Da diese Methode noch nicht verbreitet ist, ist es durchaus denkbar, dass in der sonst üblichen lokalen MRT Begleitarthritiden fernab der Knochenläsion nicht bemerkt wurden. Weitere Studien werden zeigen, ob es sich hier nur um einen Zufallsbefund handelt oder ob diese Ergüsse auch in anderen Untersuchungen beobachtet werden können. Die Zufallsbefunde, die nicht in Verbindung mit der NBO zu sehen waren, bestanden aus Enchondromen, Uterusmyomen, Hämangiomen und orthopädischen Auffälligkeiten.

Zusammenfassend betrachtet wurden 10 klinisch stumme Herde nachgewiesen. Dabei traten diese in der Gruppe der aktiven Krankheit genauso häufig auf wie in der Gruppe der beschwerdefreien Patienten. Es scheint so, als ob die Krankheit, zumindest radiologisch betrachtet, auch bei Patienten mit langer Beschwerdefreiheit noch aktiv sei. Dies sollte in weiteren Studien überprüft werden. Zusätzlich zu den Reizergüssen wurden auch Gelenkergüsse diagnostiziert, die weit ab der Knochenläsion liegen. Ob es bei der nichtbakteriellen Osteitis tatsächlich zu Begleitarthritiden kommt, wird sich in nachfolgenden Untersuchungen zeigen.

#### 4.2.6. Gesonderte Betrachtung der Wirbelkörperläsionen

Läsionen der Wirbelkörper bedürfen einer gesonderten Betrachtung, da sie bei ca. 25 % der Patienten auftreten und häufig Komplikationen wie Wirbelkörperdeformitäten, Skoliose oder Kyphose verursachen (Hospach, Langendoerfer et al. 2010). Diese Lokalisation wurde in der vorliegenden Studie bei 35 % der Patienten beobachtet. Die Zahl ist höher als erwartet, sollte aber bei diesem relativ kleinen Kollektiv nur eingeschränkt bewertet werden. Interessant ist vor allem, dass sich 10 der 11 bekannten Läsionen in der MRT darstellen ließen, obwohl nur 4 Herde schmerzhaft waren. Diese Herde wurden allesamt als radiologisch nichtaktiv eingestuft. Hierbei scheint die radiologische Differenzierung innerhalb der bekannten Herde zwischen aktiv und nichtaktiv in Korrelation mit der Klinik schwierig. Es wäre jedoch auch denkbar, dass Wirbelkörperläsionen durch die häufig auftretenden Deformitäten auch dann Beschwerden verursachen, wenn keine aktive Entzündung vorliegt. Allerdings scheint die Überlegung nicht auf alle Wirbelkörperherde zuzutreffen, da für diese Lokalisation auch 3 klinisch stumme Läsionen diagnostiziert wurden. Dies machte für die vorliegende Untersuchung immerhin fast ein Drittel aller stummen Herde aus. Klinisch stumme Läsionen an der Wirbelsäule sind in der Literatur bereits beschrieben worden (Hospach, Langendoerfer et al. 2010). Hinsichtlich der Komplikationen wurden in der MRT bei 55 % der bekannten Läsionen Wirbelkörperdeformitäten festgestellt. In der klinischen Untersuchung fielen diese nur bei 2 von den 6 betroffenen Patienten auf. Die hohe Rate an Komplikationen, die in der klinischen Untersuchung zum Teil unauffällig erscheinen können, sowie der Anteil der stummen Wirbelkörperläsionen machen deutlich, dass hierauf besonders geachtet werden sollte.

## 5. Zusammenfassung

Die nichtbakterielle Osteitis ist eine noch relativ unbekannte Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis mit meist gutartigem Verlauf. Die wichtigste Differentialdiagnose einer Knochenentzündung im Kindesalter stellt die bakterielle Osteomyelitis dar, die schon lange bekannt ist und daher häufig diagnostiziert wird. Bei der BO handelt es sich hauptsächlich um ein hochakutes Geschehen, während Kinder mit NBO eher einen subakuten Krankheitsverlauf aufweisen. Ziel dieser Arbeit war es, mithilfe der ESPED Studie die Inzidenz und die klinische Manifestation bzw. diagnostische Befunde der beiden Erkrankungen im Vergleich zu erfassen und auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu prüfen. Dabei sollte außerdem untersucht werden, ob die bakterielle Osteomyelitis in ihrer Inzidenz überschätzt wird und es sich - bei ansonsten gesunden Kindern - zu einem Teil vielmehr um nichtbakterielle Osteitiden handeln könnte. Da über den klinischen und radiologischen Langzeitverlauf der NBO wenig bekannt ist, sollte dieser in der Arbeit zusätzlich betrachtet werden.

Bei der Untersuchung der ESPED Studie wurde eine Inzidenz von 1,09 pro 100.000 für die BO und von 0,43 pro 100.000 für die NBO ermittelt. Es wurde außerdem deutlich, dass es sich um zwei verschiedene Krankheitsbilder handelt, die anhand vieler Parameter differenziert werden können. Hierbei scheinen ein höheres Alter, stattgefundene vormalige Episoden passend zur Diagnose, eine nicht vorhandene Rötung, ein guter Allgemeinzustand, keine oder nur subfebrile Temperaturen, ein unauffälliges Blutbild, niedrige Entzündungswerte, eine Clavikulabeteiligung, Multifokalität und das Vorhandensein von assoziierten Erkrankungen für eine nichtbakterielle Osteitis zu sprechen. Bei jüngeren Kindern, erstmaligem Auftreten, einer Rötung, einem herabgesetzten Allgemeinzustand, erhöhten Entzündungswerten und Fehlen von assoziierten Erkrankungen ist dagegen eher von einer bakteriellen Osteomyelitis auszugehen. In der vorliegenden Arbeit konnte nicht gezeigt werden, dass die - der nichtbakteriellen Osteitis klinisch ähnlichen - multifokalen, bakteriellen Osteomyelitiden ohne Keimnachweis hinsichtlich der untersuchten Parameter der NBO zugeordnet werden können.

In Bezug auf den Langzeitverlauf der nichtbakteriellen Osteitis stellte sich heraus, dass ungefähr die Hälfte der untersuchten Patienten nach mindestens 10 Jahren noch deutliche Beschwerden angibt und unter Komplikationen wie z.B. Bewegungseinschränkungen leidet, obwohl die Krankheit in den meisten Fällen als selbstlimitierend gilt und mit einem milden Verlauf assoziiert wird. Hinsichtlich der Prognose scheinen ein monofokaler Langzeitverlauf, das Auftreten einer palmoplantaren Pustulose und klinisch auffällige Läsionen an Clavikula und Sternum ungünstige Faktoren zu sein, die evtl. einer intensiveren Therapie bedürfen. Aus den Ergebnissen der radiologischen Befunde mittels GK-MRT kann gefolgert werden, dass eine MRT-Kontrolle bei Schmerzen der vorbekannten Herde im Krankheitsverlauf in

50 % einen entsprechenden Befund erbringt und deshalb nur bei therapeutischer Konsequenz durchgeführt werden sollte. Im Falle von Beschwerdefreiheit zeigt eine MRT-Kontrolle im Verlauf bei zwei Dritteln ein unauffälliges Bild an den bekannten Stellen. Warum in einem Drittel nichtaktive Läsionen nachgewiesen werden können, bleibt unklar. Auch bei seit langem beschwerdefreien Patienten scheint die Krankheit, zumindest radiologisch betrachtet, noch aktiv zu sein.

Insgesamt stellt die nichtbakterielle Osteitis bei Kindern eine Erkrankung von nicht zu unterschätzender Häufigkeit dar und sollte bei jeder Knochenentzündung differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Hierbei können die in der Arbeit ermittelten Unterscheidungskriterien eine wertvolle Hilfestellung leisten und somit eine zeitnahe Diagnosestellung ermöglichen. Dies wäre wünschenswert, um den Kindern mit nichtbakterieller Osteitis unnötige diagnostische und therapeutische Verfahren zu ersparen.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ACW-Syndrom	Anterior-Chest-Wall Syndrom
ANBO	Akute Nichtbakterielle Osteitis
AZ	Allgemeinzustand
BB	Blutbild
BKS	Blutkörperchensenkung
BO	bakterielle Osteomyelitis
CA-MRSA	community acquired methicillin resistant S. aureus
CT	Computertomographie
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen
CNBO	Chronisch Nichtbakterielle Osteitis
CRMO	Chronisch Rekurrende Multifokale Osteomyelitis
CRP	C-reaktives Protein
EK	Erkrankungen
EM	Erstmanifestation
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
GK-MRT	Ganzkörpermagnetresonanztomographie
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LMU	Ludwigs-Maximilians-Universität
MRT	Magnetresonanztomographie
NBO	Nichtbakterielle Osteitis
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPP	Palmoplantare Pustulose
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TNF $\alpha$ -Antagonisten	Tumornekrosefaktor $\alpha$ -Antagonisten
TSE	Turbo Spin-Echo
VAS	Visuelle Analogskala

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Einteilung der bakteriellen Osteomyelitis .....	2
Abbildung 2. Aufbau des Knochens (Menche 2007).....	5
Abbildung 3. Querschnitt des Knochens (Menche 2007) .....	6
Abbildung 4. Osteolytische Läsion bei CRMO (Khanna, Sato et al. 2009).....	19
Abbildung 5. Untersuchungssetting der GK-Magnetresonanztomographie .....	32
Abbildung 6. Geschlechtsverteilung im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten .....	35
Abbildung 7. Altersverteilung bei Diagnosestellung für beide Krankheiten.....	36
Abbildung 8. Verteilungsmuster der Läsionen für die beiden Krankheiten .....	40
Abbildung 9. Einteilung der Gruppen nach der Krankheitsaktivität .....	50
Abbildung 10. Herdverteilung bei Erstmanifestation .....	50
Abbildung 11. Herdentwicklung bei allen Patienten mit unifokaler EM .....	51
Abbildung 12. Herdverteilung für alle Patienten mit multifokaler EM.....	52
Abbildung 13. Anzahl der Läsionen während des gesamten Krankheitsverlaufes .....	52
Abbildung 14. Assoziierte Erkrankungen insgesamt im Krankheitsverlauf .....	55
Abbildung 15. MRT-Befunde der klinisch bekannten Herde .....	56
Abbildung 16. Radiologisch aktive und nichtaktive Läsionen jeweils im Vergleich mit der Klinik.....	56

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Erregerspektrum der bakteriellen Osteomyelitis .....	14
Tabelle 2. Einzelne Meldungen pro Jahr und Krankheit.....	34
Tabelle 3. Lokale Symptome im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten .....	37
Tabelle 4. Systemische Befunde im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten .....	37
Tabelle 5. Bildgebende Diagnostik im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten.....	39
Tabelle 6. Befunde der MRT-Untersuchung im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten .....	39
Tabelle 7. Herdlokalisation bezogen auf Patientenzahl und Gesamtherdanzahl im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten .....	40
Tabelle 8. Komplikationen bei Erstdiagnose im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten .....	41
Tabelle 9. Laborbefunde im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten .....	42
Tabelle 10. Durchgeführte mikrobiologische Untersuchungen im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten .....	43
Tabelle 11. Eingesetzte Antibiotika nach Wirkstoffgruppen im Vergleich zwischen den beiden Krankheiten .....	44
Tabelle 12. Vergleich BO mit Keimnachweis vs. BO ohne Keimnachweis bzw. NBO vs. BO ohne Keimnachweis .....	45
Tabelle 13. Vergleich multifokale BO ohne Keimnachweis vs. NBO .....	47
Tabelle 14. Zusammenfassung der Vergleiche.....	48
Tabelle 15. Epidemiologische Daten der Patienten .....	49
Tabelle 16. Entwicklung des Verteilungsmusters im Krankheitsverlauf für alle Patienten mit unifokaler EM .....	51
Tabelle 17. Entwicklung des Verteilungsmusters im Krankheitsverlauf für alle Patienten mit multifokaler EM.....	52
Tabelle 18. unifokale vs. multifokale Manifestation bei EM in Anhängigkeit von der Langzeit-Aktivität .....	53
Tabelle 19. Herdlokalisation der klinisch symptomatischen Herde .....	53
Tabelle 20. Assoziierte Erkrankungen bei Erstmanifestation und im Krankheitsverlauf .....	54
Tabelle 21. Auftreten assoziierter Erkrankungen bei Erstmanifestation bei Patienten mit aktiver vs. nichtaktiver NBO .....	55
Tabelle 22. Klinisch stumme Läsionen in der GK-MRT .....	57
Tabelle 23. Radiologische Zufallsbefunde und Begleitbefunde der nichtbakteriellen Osteitis .....	58
Tabelle 24. Klinisch bekannte Wirbelkörperläsionen und zugehörige aktuelle radiologische Auffälligkeiten .....	59

## 9. Literaturverzeichnis

- Abril, J. C. and A. Ramirez (2007). "Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with indomethacin: a preliminary report of five cases." J Pediatr Orthop **27**(5): 587-591.
- Adler, C. P. (2005). Knochenkrankheiten: Diagnostik makroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts, Springer.
- Beck, C., H. Morbach, et al. (2010). "Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment." Arthritis Res Ther **12**(2): R74.
- Beck, C., H. Morbach, et al. (2010). "Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia." Rheumatol Int.
- Beretta-Piccoli, B. C., M. J. Sauvain, et al. (2000). "Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature." Eur J Pediatr **159**(8): 594-601.
- Bjorksten, B. and L. Boquist (1980). "Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis." J Bone Joint Surg Br **62**(3): 376-380.
- Bjorksten, B., K. H. Gustavson, et al. (1978). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris." J Pediatr **93**(2): 227-231.
- Blickman, J. G., C. E. van Die, et al. (2004). "Current imaging concepts in pediatric osteomyelitis." Eur Radiol **14 Suppl 4**: L55-64.
- Blyth, M. J., R. Kincaid, et al. (2001). "The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children." J Bone Joint Surg Br **83**(1): 99-102.
- Bohndorf, K. (2004). "Infection of the appendicular skeleton." Eur Radiol **14 Suppl 3**: E53-63.
- Bohndorf, K. (2005). Handbuch diagnostische Radiologie : [Entzündliche Erkrankungen, Knochen- und Gelenktumoren]. Berlin, Springer.
- Bousvaros, A., M. Marcon, et al. (1999). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children." Dig Dis Sci **44**(12): 2500-2507.
- Byrd, L., M. Grossmann, et al. (1991). "Chronic multifocal osteomyelitis, a new recessive mutation on chromosome 18 of the mouse." Genomics **11**(4): 794-798.
- Carr, A. J., W. G. Cole, et al. (1993). "Chronic multifocal osteomyelitis." J Bone Joint Surg Br **75**(4): 582-591.
- Catalano-Pons, C., A. Comte, et al. (2008). "Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis." Rheumatology (Oxford) **47**(9): 1397-1399.
- Ceroni, D., A. Cherkaoui, et al. (2010). "Kingella kingae osteoarticular infections in young children: clinical features and contribution of a new specific real-time PCR assay to the diagnosis." J Pediatr Orthop **30**(3): 301-304.
- Chambers, J. B., D. A. Forsythe, et al. (2000). "Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group." J Pediatr Orthop **20**(5): 682-685.
- Chamot, A. M., C. L. Benhamou, et al. (1987). "[Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]." Rev Rhum Mal Osteoartic **54**(3): 187-196.

- Chometon, S., Y. Benito, et al. (2007). "Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children." *Pediatr Infect Dis J* **26**(5): 377-381.
- Christiansen, P., B. Frederiksen, et al. (1999). "Epidemiologic, bacteriologic, and long-term follow-up data of children with acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: a ten-year review." *J Pediatr Orthop B* **8**(4): 302-305.
- Chung, T. (2002). "Magnetic resonance imaging in acute osteomyelitis in children." *Pediatr Infect Dis J* **21**(9): 869-870.
- Ciorny, G., 3rd, J. T. Mader, et al. (2003). "A clinical staging system for adult osteomyelitis." *Clin Orthop Relat Res*(414): 7-24.
- Concia, E., N. Prandini, et al. (2006). "Osteomyelitis: clinical update for practical guidelines." *Nucl Med Commun* **27**(8): 645-660.
- Cotten, A., R. M. Flipo, et al. (1995). "SAPHO syndrome." *Radiographics* **15**(5): 1147-1154.
- Darge, K., D. Jaramillo, et al. (2008). "Whole-body MRI in children: current status and future applications." *Eur J Radiol* **68**(2): 289-298.
- Darville, T. and R. F. Jacobs (2004). "Management of acute hematogenous osteomyelitis in children." *Pediatr Infect Dis J* **23**(3): 255-257.
- De Boeck, H. (2005). "Osteomyelitis and septic arthritis in children." *Acta Orthop Belg* **71**(5): 505-515.
- Deogaonkar, K., A. Ghandour, et al. (2008). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature." *Eur Spine J* **17 Suppl 2**: S248-252.
- Dieckmann, R., J. Harges, et al. (2008). "[Treatment of acute and chronic osteomyelitis in children]." *Z Orthop Unfall* **146**(3): 375-380.
- Dietz, H. G., A. Bachmeyr, et al. (2004). "[Osteomyelitis in children]." *Orthopade* **33**(3): 287-296.
- Dietz, H. G., R. Roos, et al. (1989). "[Chronic osteomyelitis of the clavicle]." *Klin Padiatr* **201**(3): 199-201.
- Dihlmann, W., L. Hering, et al. (1988). "[The acquired hyperostosis syndrome. Synthesis of 13 personal observations of sternocostoclavicular hyperostosis and 300 cases from the literature. 1]." *Rofo* **149**(4): 386-391.
- Duffy, C. M., P. Y. Lam, et al. (2002). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review of orthopaedic complications at maturity." *J Pediatr Orthop* **22**(4): 501-505.
- Earwaker, J. W. and A. Cotten (2003). "SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings." *Skeletal Radiol* **32**(6): 311-327.
- El-Shanti, H. I. and P. J. Ferguson (2007). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update." *Clin Orthop Relat Res* **462**: 11-19.
- Eleftheriou, D., T. Gerschman, et al. (2010). "Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood." *Rheumatology (Oxford)* **49**(8): 1505-1512.
- Floyed, R. L. and R. W. Steele (2003). "Culture-negative osteomyelitis." *Pediatr Infect Dis J* **22**(8): 731-736.
- Freyschmidt, J. and A. Sternberg (1998). "The bullhead sign: scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulotic arthroosteitis." *Eur Radiol* **8**(5): 807-812.

- Gerber, J. S., S. E. Coffin, et al. (2009). "Trends in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children's hospitals in the United States." Clin Infect Dis **49**(1): 65-71.
- Giedion, A., W. Holthusen, et al. (1972). "[Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis]." Ann Radiol (Paris) **15**(3): 329-342.
- Gikas, P. D., L. Islam, et al. (2009). "Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis." J Orthop Sci **14**(5): 505-516.
- Girschick, H. J., R. Krauspe, et al. (1998). "Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs." Eur J Pediatr **157**(1): 28-33.
- Girschick, H. J., E. Mornet, et al. (2007). "Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy." BMC Pediatr **7**: 3.
- Girschick, H. J., P. Raab, et al. (2005). "Chronic non-bacterial osteomyelitis in children." Ann Rheum Dis **64**(2): 279-285.
- Goergens, E. D., A. McEvoy, et al. (2005). "Acute osteomyelitis and septic arthritis in children." J Paediatr Child Health **41**(1-2): 59-62.
- Golla, A., A. Jansson, et al. (2002). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22." Eur J Hum Genet **10**(3): 217-221.
- Gustavson, K. H. and H. F. Wilbrand (1974). "Chronic symmetric osteomyelitis. Report of a case." Acta Radiol Diagn (Stockh) **15**(5): 551-557.
- Gutierrez, K. (2005). "Bone and joint infections in children." Pediatr Clin North Am **52**(3): 779-794, vi.
- Harik, N. S. and M. S. Smeltzer (2010). "Management of acute hematogenous osteomyelitis in children." Expert Rev Anti Infect Ther **8**(2): 175-181.
- Hospach, T., M. Langendoerfer, et al. (2010). "Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate." Eur J Pediatr **169**(9): 1105-1111.
- Huber, A. M., P. Y. Lam, et al. (2002). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up." J Pediatr **141**(2): 198-203.
- Jagodzinski, N. A., R. Kanwar, et al. (2009). "Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children." J Pediatr Orthop **29**(5): 518-525.
- Jansson, A., B. H. Belohradsky, et al. (2005). Nichtbakterielle Osteitiden: Akne und andere Hautmanifestationen. Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. G. Plewig, P. Kaudewitz and C. A. Sander, Springer Berlin Heidelberg. **19**: 259-268.
- Jansson, A., M. Borte, et al. (2006). "Nicht-bakterielle Osteitis des Kindes- und Erwachsenenalters." Monatsschrift Kinderheilkunde **154**(8): 831-834.
- Jansson, A., A. Golla, et al. (2004). "Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis und andere nichtbakterielle Osteitiden: Klinik, Diagnostik, Therapie, Prognose und genetische Untersuchungen." Dtsch Arztebl **101**(9): 584-.

- Jansson, A., A. Golla, et al. (2002). "Die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) Übersicht und erste Befunde einer genetisch-rheumatologischen Studie." Monatsschrift Kinderheilkunde **150**(4): 477-489.
- Jansson, A., V. Jansson, et al. (2009). "[Pediatric osteomyelitis]." Orthopade **38**(3): 283-294.
- Jansson, A., E. D. Renner, et al. (2007). "Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients." Rheumatology (Oxford) **46**(1): 154-160.
- Jansson, A. F. (2009). "Nichtbakterielle Osteitis." Monatsschrift Kinderheilkunde **157**(7): 664-669.
- Jansson, A. F. and V. Grote (2011). "Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study." Acta Paediatr.
- Jansson, A. F., T. H. Muller, et al. (2009). "Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults." Arthritis Rheum **60**(4): 1152-1159.
- Jenzri, M., H. Safi, et al. (2008). "[Hematogenous osteomyelitis of the calcaneus in children: 26 cases]." Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot **94**(5): 434-442.
- Joseph, W. S. and J. L. LeFrock (1987). "Infections complicating puncture wounds of the foot." J Foot Surg **26**(1 Suppl): S30-33.
- Jurik, A. G. (2004). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis." Semin Musculoskelet Radiol **8**(3): 243-253.
- Kahn, M. F. and A. M. Chamot (1992). "SAPHO syndrome." Rheum Dis Clin North Am **18**(1): 225-246.
- Karmazyn, B. (2010). "Imaging approach to acute hematogenous osteomyelitis in children: an update." Semin Ultrasound CT MR **31**(2): 100-106.
- Khanna, G., T. S. Sato, et al. (2009). "Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis." Radiographics **29**(4): 1159-1177.
- Lalam, R. K., V. N. Cassar-Pullicino, et al. (2007). "Magnetic resonance imaging of appendicular musculoskeletal infection." Top Magn Reson Imaging **18**(3): 177-191.
- LaMont, R. L., P. A. Anderson, et al. (1987). "Acute hematogenous osteomyelitis in children." J Pediatr Orthop **7**(5): 579-583.
- Lenk, S., S. Fischer, et al. (2004). "[Possibilities of whole-body MRI for investigating musculoskeletal diseases]." Radiologe **44**(9): 844-853.
- Lew, D. P. and F. A. Waldvogel (1997). "Osteomyelitis." N Engl J Med **336**(14): 999-1007.
- Lew, D. P. and F. A. Waldvogel (2004). "Osteomyelitis." Lancet **364**(9431): 369-379.
- Magrey, M. and M. A. Khan (2009). "New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome." Curr Rheumatol Rep **11**(5): 329-333.
- Majeed, H. A. and H. El-Shanti (1993). "Majeed Syndrome."
- Mandell, G. A., S. J. Contreras, et al. (1998). "Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis." J Nucl Med **39**(10): 1778-1783.
- Marino, C., E. McDonald, et al. (1992). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in adult women." N Y State J Med **92**(8): 360-362.
- Masson, A. T., T. Gudnason, et al. (2011). "[Bacterial osteomyelitis and arthritis in Icelandic children 1996-2005]." Laeknabladid **97**(2): 91-96.
- Maxson, S. and T. Darville (1997). "Acute hematogenous long-bone osteomyelitis." Seminars in pediatric infectious diseases **8**(4): 220-233.

- Menche, N. (2007). Biologie Anatomie Physiologie: Kompaktes Lehrbuch für Pflegeberufe, Urban & Fischer bei Elsev.
- Monsour, P. A. and J. B. Dalton (2010). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible: case reports and review of the literature." Dentomaxillofac Radiol **39**(3): 184-190.
- Niethard, F. U., J. Pfeil, et al. (2009). Orthopädie und Unfallchirurgie: 78 Tabellen ; [inklusive Video CD-ROM], Thieme Georg Verlag.
- Offiah, A. C. (2006). "Acute osteomyelitis, septic arthritis and discitis: differences between neonates and older children." Eur J Radiol **60**(2): 221-232.
- Peltola, H., M. Paakkonen, et al. (2010). "Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases." Pediatr Infect Dis J **29**(12): 1123-1128.
- Pineda, C., R. Espinosa, et al. (2009). "Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy." Semin Plast Surg **23**(2): 80-89.
- Pineda, C., A. Vargas, et al. (2006). "Imaging of osteomyelitis: current concepts." Infect Dis Clin North Am **20**(4): 789-825.
- Probst, F. P. (1976). "Chronic multifocal cleido-metaphyseal osteomyelitis of childhood. Report of a case." Acta Radiol Diagn (Stockh) **17**(4): 531-537.
- Probst, F. P., B. Bjorksten, et al. (1978). "Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis." Ann Radiol (Paris) **21**(2-3): 115-125.
- Rao, N., B. H. Ziran, et al. (2011). "Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery." Plast Reconstr Surg **127** Suppl 1: 177S-187S.
- Reiser, M. (2006). Radiologie : ... 104 Tab. Stuttgart, Thieme.
- Riise, O. R., E. Kirkhus, et al. (2008). "Childhood osteomyelitis-incidence and differentiation from other acute onset musculoskeletal features in a population-based study." BMC Pediatr **8**: 45.
- Saavedra-Lozano, J., A. Mejias, et al. (2008). "Changing trends in acute osteomyelitis in children: impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections." J Pediatr Orthop **28**(5): 569-575.
- Saint-Martin, C., I. Kurelovic, et al. (1997). "[Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A diagnosis to be called to mind]." J Radiol **78**(2): 111-114.
- Schilling, F. (1998). "[Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)]." Rofo **168**(2): 115-127.
- Schilling, F. and S. Kessler (2000). "[SAPHO syndrome: clinico-rheumatologic and radiologic differentiation and classification of a patient sample of 86 cases]." Z Rheumatol **59**(1): 1-28.
- Schilling, F. and E. Marker-Hermann (2003). "[Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: enteropathic CRMO]." Z Rheumatol **62**(6): 527-538.
- Schilling, F. and A. D. Wagner (2000). "[Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report]." Z Rheumatol **59**(5): 352-353.

- Schmidt, G., D. Dinter, et al. (2010). "The uses and limitations of whole-body magnetic resonance imaging." Dtsch Arztebl Int **107**(22): 383-389.
- Schmidt, G. P., M. F. Reiser, et al. (2007). "Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging." Skeletal Radiol **36**(12): 1109-1119.
- Schmidt, G. P., B. Wintersperger, et al. (2007). "High-resolution whole-body magnetic resonance imaging applications at 1.5 and 3 Tesla: a comparative study." Invest Radiol **42**(6): 449-459.
- Schultz, C., P. M. Holterhus, et al. (1999). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children." Pediatr Infect Dis J **18**(11): 1008-1013.
- Scott, R. J., M. R. Christofersen, et al. (1990). "Acute osteomyelitis in children: a review of 116 cases." J Pediatr Orthop **10**(5): 649-652.
- Sia, I. G. and E. F. Berbari (2006). "Infection and musculoskeletal conditions: Osteomyelitis." Best Pract Res Clin Rheumatol **20**(6): 1065-1081.
- Solheim, L. F., B. Paus, et al. (1980). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A new clinical-radiological syndrome." Acta Orthop Scand **51**(1): 37-41.
- Sonnen, G. M. and N. K. Henry (1996). "Pediatric bone and joint infections. Diagnosis and antimicrobial management." Pediatr Clin North Am **43**(4): 933-947.
- Sonozaki, H., M. Kawashima, et al. (1981). "Incidence of arthro-osteitis in patients with pustulosis palmaris et plantaris." Ann Rheum Dis **40**(6): 554-557.
- Spindler, T., R. Huenges, et al. (1998). "[Acute hematogenous osteomyelitis in childhood--correlation of clinical aspects, diagnostic parameters, therapy and prognosis]." Klin Padiatr **210**(2): 56-60.
- Steer, A. C. and J. R. Carapetis (2004). "Acute hematogenous osteomyelitis in children: recognition and management." Paediatr Drugs **6**(6): 333-346.
- Tlougan, B. E., J. O. Podjasek, et al. (2009). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: a report of seven cases and review of the literature." Pediatr Dermatol **26**(5): 497-505.
- Unkila-Kallio, L., M. J. Kallio, et al. (1994). "Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children." Pediatrics **93**(1): 59-62.
- Vittecoq, O., L. A. Said, et al. (2000). "Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term." Arthritis Rheum **43**(1): 109-119.
- Weckbach, S. (2009). "Whole-body MR imaging for patients with rheumatism." Eur J Radiol **70**(3): 431-441.
- Willert, H. G. and A. Enderle (1977). "[Multifocal symmetrical chronic osteomyelitis]." Arch Orthop Unfallchir **89**(1): 109-113.
- Wipff, J., C. Adamsbaum, et al. (2011). "Chronic recurrent multifocal osteomyelitis." Joint Bone Spine.
- Zimmerli, W. and U. Fluckiger (2004). "[Classification and microbiology of osteomyelitis]." Orthopade **33**(3): 267-272.

## 10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle Frau PD Dr. med. Annette Jansson für die Bereitstellung des Themas, die allzeit freundliche und hilfreiche Betreuung und die fachliche Beratung während der Erstellung dieser Arbeit, die durch ihren Einsatz und ihre tatkräftige Unterstützung die Durchführung der Studie und der Arbeit an sich erst möglich gemacht hat.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser sowie den Mitarbeitern des radiologischen Instituts des Klinikums Großhadern gilt ebenfalls großer Dank bei der Durchführung des radiologischen Teils der Studie.

Außerdem gilt mein Dank auch Herrn Dr. med. Veit Grote, der mich bei der Durchführung der ESPED Studie und der statistischen Auswertung sehr unterstützt hat und stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

Ferner möchte ich mich beim gesamten Team der Rheumaambulanz bedanken, das mir bei der Terminvergabe und Einbestellung der Patienten freundlichst geholfen hat.

Frau Beate Heinrich vom ESPED Zentrum sowie allen beteiligten Ärzten an der ESPED Studie möchte ich danken, da ohne sie eine solche deutschlandweite Studie nicht möglich wäre.

Zudem bedanke ich mich bei den Patienten, die sehr großes Interesse an der Studienteilnahme zeigten.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir die Erstellung dieser Arbeit sowie mein Studium generell ermöglicht und mich in jeder Hinsicht unterstützt haben.