

Nichtbakterielle Osteitis

M. Borte¹; A. Nimtz-Talaska²; A. Hauenherm¹; U. Krätschmer³; W. Handrick⁴

¹Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig, Fachbereich Pädiatrische Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie; ²Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt (Oder); ³Praxis für diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin, Frankfurt (Oder); ⁴Institut für Medizinische Diagnostik Oderland, Frankfurt (Oder)

Schlüsselwörter

Nichtbakterielle Osteitis, Röntgen, MRT, Knochenbiopsie, Naproxen

Zusammenfassung

Das heute 15 Jahre alte Mädchen klagte ab dem neunten Lebensjahr über wiederholt auftretende Schmerzen im linken Oberschenkel und Schwierigkeiten beim Laufen. Die bildgebende Diagnostik ergab Hinweise auf entzündliche Prozesse in diesem Bereich, aber auch in anderen Knochen. Um einen Tumor auszuschließen, erfolgte eine Biopsie des linken Femurs. Die Untersuchung des Biopsats führte zu der Diagnose „chronisch-fibrosierende und sklerosierende Osteomyelitis“. Bakteriologische Untersuchungen waren negativ. Die Patientin wurde mehrfach mit Antibiotika und längere Zeit mit Naproxen behandelt. Der weitere klinische Verlauf und die Befunde einer nochmaligen bildgebenden Diagnostik (MRT, Szintigrafie) führten zur Diagnose „nichtbakterielle Osteitis“. Die Naproxen-Therapie wurde fortgesetzt. Kontrolluntersuchungen zeigten eine weitgehende Rückbildung der entzündlichen Veränderungen. Zurzeit ist die Patientin beschwerdefrei. Die nichtbakterielle Osteitis ist eine seltene entzündliche Erkrankung unbekannter Ätiologie, die sich zunächst wie eine Osteomyelitis oder ein Knochentumor manifestieren kann. Typischerweise finden sich meist multiple Knochenläsionen. Sie ist immer eine Ausschlussdiagnose.

Keywords

Non-bacterial osteitis, x-ray, MRI, bone biopsy, naproxen

Summary

Beginning at the age of 9 years this girl (today 15 years old) complained of recurrent pain of her left thigh and impaired mobility. Imaging investigations demonstrated signs of inflammation in this region, but also lesions in other bones. By bone histopathology a chronic fibrotic and sclerosing osteomyelitis could be diagnosed. No organisms were identified on culture. The patient was treated several times with antibiotics and naproxen. The clinical course and the results of additional imaging investigations (MRI, bone scans) resulted finally in the diagnosis "nonbacterial osteitis". The therapy with naproxen was continued. Imaging controls demonstrated a considerable improvement of the inflammatory alterations. At present the patient is in clinical remission. Nonbacterial osteitis is a rare inflammatory condition of unknown etiology that can mimic bacterial osteomyelitis or bone malignancy. This disease presents mostly with multiple bone lesions and is always a diagnosis of exclusion.

Es kommt noch immer vor, dass Patienten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der nichtbakteriellen Osteitis (NBO) als bakterielle Osteomyelitis (ohne Erregernachweis) diagnostiziert und über längere Zeit (u. U. über viele Monate) mit Antibiotika behandelt werden.

Mit der folgenden Kasuistik möchten wir auf diese Problematik hinweisen.

Fallbericht

Das heute 15 Jahre alte Mädchen erkrankte im Alter von neun Jahren akut mit zunehmenden Schmerzen im Bereich der unteren Extremitäten (Sprung- und Kniegelenke, Oberschenkel), Bauchschmerzen und Fieber bis 40 °C.

Zur Klärung der Symptomatik erfolgte die stationäre Aufnahme in eine Kinderklinik. Die Gelenkschmerzen bestanden auch bei Aufnahme, in den betroffenen Regionen fanden sich aber weder Rötungen noch Schwellungen. Auffällig waren ein erhöhter CRP-Wert (103 mg/l), eine Leukozytose (17,3 Gpt/l) mit Neutrophilie (0,80), aber ohne Linksverschiebung, und eine beschleunigte BSR (38/90 mm). Die Patientin erwies sich als HLA-B27-positiv.

Die Blutkulturen blieben steril. Die bildgebende Diagnostik ergab keinen pathologischen Befund.

Es wurde die Diagnose „Sepsis ohne Erregernachweis“ gestellt und die Patientin mit verschiedenen Antibiotika (Cefotiam, Gentamicin, Ciprofloxacin, Metronidazol, Clindamycin) sowie antipyretisch und antiphlogistisch behandelt.

Der CRP-Wert stieg zunächst weiter an (max. 319 mg/l am vierten Behandlungstag) und fiel dann ab (am zwölften Tag: 18 mg/l). Während dieser Zeit besserte sich der Allgemeinzustand des Kindes, die Gelenk- und Muskelschmerzen verschwanden und das Kind konnte in ambulante Betreuung entlassen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Handrick
Institut für Medizinische Diagnostik Oderland
Am Kleistpark 1, 15230 Frankfurt (Oder)
Tel.: 03 35/55 81-148/-101
Fax: 03 35/55 81-173
E-Mail: W.Handrick@Institut-Oderland.de

Non-bacterial osteitis – a case report arthritis + rheuma 2011; 31: 53–56

In der folgenden Zeit traten alle zwei bis drei Monate Schmerzen im linken Kniegelenk auf (jeweils für zwei bis drei Tage). Im Alter von 11 9/12 Jahren klagte das Mädchen wieder über kontinuierliche Schmerzen beim Laufen. Die bildgebende Diagnostik (Röntgen, MRT) führte zu der Verdachtsdiagnose „Tumor im Bereich des linken distalen Femurs“.

Es folgte die Aufnahme in eine andere Kinderklinik. Bei Aufnahme fand sich eine geringe Schwellung im Bereich des linken distalen Femurs. Die Laborbefunde waren unauffällig (CRP 3,2 mg/l, BSR 2 mm). Im Röntgenbild zeigte sich eine Auftreibung der linken distalen Femur-Diaphyse.

Ein PET-CT ergab eine diffuse kortikale Nuklid-Anreicherung am distalen Femur, fokale Mehranreicherungen im kleinen Becken, im Bereich der Kostotransversalgelenke der oberen und mittleren Brustwirbelsäule sowie zervikal und am Schultergürtel.

Die 3-Phasen-Knochenszintigrafie zeigte einen deutlich gesteigerten Knochenstoffwechsel im linken Femur. Es erfolgte eine offene Probebiopsie in diesem Bereich. Die Untersuchung des Biopsats ergab den Befund einer chronisch-fibrosierenden und sklerosierenden Osteomyelitis. Man behandelte daraufhin mit Cefotaxim und Clindamycin (drei Wochen) sowie mit Naproxen. Nach Entlassung erhielt das Mädchen über weitere drei Wochen Clindamycin. Im weiteren Verlauf bestand zunächst weitgehende Beschwerdefreiheit. Aus diesem Grund (und bei regredientem, allerdings noch nicht unauffälligem MRT-Befund) wurde im Alter von 12 7/12 Jahren die Naproxen-Therapie beendet. Bei einer MRT-Kontrolle acht Wochen später fanden sich auffällige Befunde nicht nur im Bereich des distalen Femurs, sondern auch der proximalen Tibia.

Einige Monate später (im Alter von 13 2/12 Jahren) traten wieder rezidivierende Schmerzen im linken Oberschenkel auf. Es erfolgte erneut eine Therapie mit Antibiotika und Naproxen. Unter dieser Behandlung besserten sich die Beschwerden.

Zwei Monate später wurde das Mädchen in einer dritten Kinderklinik erneut stationär aufgenommen. Basierend auf Anamnese, klinischer Symptomatik und den Ergebnissen der bildgebenden Diagnostik

(Ganzkörper-Skelettszintigrafie, MRT) wurde die Diagnose „chronische nichtbakterielle Osteomyelitis“ gestellt und eine Dauertherapie mit Naproxen begonnen. Seit dieser Zeit ist das Mädchen beschwerdefrei. Bei einer MRT-Kontrolle im Alter von 13 8/12 Jahren in dieser Klinik zeigte sich, dass sich die multifokale NBO weitgehend, aber noch nicht komplett zurückgebildet hatte. Die Naproxen-Therapie wird deshalb auch fortgesetzt. Das Mädchen bleibt weiter in ambulanter kinder-rheumatologischer Betreuung.

Diskussion

Unter dem Begriff „nichtbakterielle Osteitis“ bzw. „chronische nichtbakterielle Osteitis (CNO)“ fasst man heute verschiedene Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zusammen. Die zwei bekanntesten dieser Syndrome sind die chronisch-rekurrenente multifokale Osteomyelitis (CRMO), die vor allem bei Kindern vorkommt und das Synovitis-Akne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteitis (SAPHO)-Syndrom (überwiegend bei Erwachsenen).

Es gibt keine exakten Inzidenz- bzw. Prävalenzdaten zur NBO. Aber es besteht kein Zweifel daran, dass diese Erkrankungen häufiger vorkommen als man bisher glaubte. Zumindest in den entwickelten Ländern ist die NBO heute häufiger als bakterielle Osteomyelitiden (28, 40).

Die NBO ist vor allem eine Erkrankung von Schulkindern und Adoleszenten. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt zehn Jahre. Die Angaben zur Geschlechterverteilung sind widersprüchlich. Einige Autoren berichten ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts (7, 12, 17, 28).

Die Pathogenese der NBO ist nicht geklärt. Sie wird heute als eine autoinflammatorische Erkrankung angesehen. Beweise für eine Infektion oder einen Immundefekt gibt es nicht. Auch Autoantikörper und antigenspezifische T-Lymphozyten konnten nicht gefunden werden. Es gibt Hinweise dafür, dass genetische Faktoren eine Rolle spielen (familiäres Vorkommen, z. B. Erkrankung von Geschwistern) (13, 21).

Offensichtlich besteht eine gewisse Assoziation zu autoentzündlichen Erkrankungen der Haut, z. B. Pyoderma gangraen-

nosum, Morbus Behçet, Psoriasis (37) und des Darmes, z. B. Morbus Crohn (31). Solche Erkrankungen finden sich nicht selten auch in der Familien-Anamnese von NBO-Patienten (28, 31).

Charakteristisch sind der unmerkliche Beginn der Symptomatik sowie fokale Schmerzen und oft auch Schwellungen im Bereich des betroffenen Knochens (bei gutem Allgemeinzustand). Nur einzelne Patienten fiebern leicht. Typische Lokalisationen sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen, vor allem der unteren Extremitäten (besonders häufig: die distale Femurmetaphyse). Seltener sind Wirbelkörper (3, 8, 10, 17, 39), Mandibula (8, 9, 11, 39) und andere Knochen (40) betroffen.

Die Anzahl der Knochenherde pro Patient im Krankheitsverlauf wird mit zwei bis 18 angegeben (13). Bei 20 bis 30 Prozent der NBO-Patienten bestehen entzündliche Hautveränderungen wie Psoriasis, palmoplantare Pustulose, Acne conglobata, Pyoderma gangraenosum (13, 16, 37). Auch M. Crohn und Colitis ulcerosa können bei diesen Patienten auftreten (31).

Da es keinen beweisenden Labortest gibt, stellt die Diagnose „NBO“ immer eine Ausschlussdiagnose dar. Letztendlich basiert die Diagnose auf der klinischen Symptomatik, dem Verlauf (Wechsel von Exazerbationen und spontanen Remissionen), den Befunden der bildgebenden und (insbesondere bei monofokalen Verlaufsformen) der histologischen Diagnostik sowie dem Ausschluss anderer Krankheiten mit ähnlicher klinischer Symptomatik (insbesondere von Malignomen).

Wenn Patienten im typischen Alter mit entzündlichen (insbesondere multifokalen) Knochenprozessen, mit einem prolongierten Verlauf (Exazerbationen, Remissionen) und insgesamt gutem Allgemeinzustand erkranken und sich Bakterien nicht nachweisen lassen und Antibiotika, wenn diese dennoch eingesetzt werden, keinen therapeutischen Effekt zeigen, sollte immer auch an eine NBO gedacht werden.

Bezüglich der bildgebenden Diagnostik liegen vor allem Erfahrungen mit dem Röntgen, in zunehmendem Maße aber auch mit CT, MRT und Szintigrafie vor (3, 6, 14, 19). Der Röntgenbefund wird wesentlich von der Krankheitsphase bestimmt. Initial findet man meist Osteolysen,

später eher Osteosklerose und danach Hyperostosen.

Mittels szintigrafischer Methoden gelingt es, auch klinisch stumme Herde nachzuweisen (19). Dies ist wichtig, da ein multifokales Bild eher gegen eine bakterielle Osteomyelitis bzw. einen primären malignen Knochentumor und für eine NBO spricht.

Auch das histologische Bild ist abhängig von der Krankheitsphase. In den frühen Phasen dominieren neutrophile Leukozyten und Osteoklasten, später überwiegen Lymphozyten, Plasmazellen und Osteoblasten. Zum diagnostischen Vorgehen im Einzelfall sei auf das Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie verwiesen (25).

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind neben bakteriellen Infektionen und anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verschiedene maligne (Neuroblastom, Ewing-Sarkom, Osteosarkom, leukämische Infiltrate, Langerhans-Zell-Histiozytose) und benigne Erkrankungen (fibröse Dysplasie, Osteoidosteom, Osteofibrom, aseptische Knochennekrose).

Da es keine kausale Therapie der NBO gibt, verwundert es nicht, dass bisher verschiedene Pharmaka therapeutisch eingesetzt wurden (es fehlen aber kontrollierte Therapiestudien). Gemeinsam ist den bisher eingesetzten Medikamenten, dass sie mehr oder weniger antientzündlich, immunsuppressiv bzw. immunmodulatorisch wirken. Als Medikamente der ersten Wahl gelten nichtsteroidale Antiphlogistika, z. B. Indometacin, Naproxen, Diclophenac, Ibuprofen (1, 4, 39).

Diese Mittel bewirken bei den meisten Patienten eine klinische Besserung (Minderung der Schmerzen, Rückgang der Schwellung und der eingeschränkten Beweglichkeit). Bei unzureichendem Effekt der nichtsteroidalen Antiphlogistika wurden für eine limitierte Zeitperiode auch Kortikosteroide (1, 7, 9, 16, 28), Methotrexat sowie Interferon eingesetzt. Erste Erfahrungen liegen mit dem Einsatz von TNF-alpha-Blockern (11) sowie Biphosphonaten (2, 9, 17, 30, 36, 38) vor. Der günstige Effekt von Azithromycin wird mit dessen antiinflammatorischem und immunmodulierendem Effekt erklärt, es sollte aber heute (wie jedes andere Antibiotikum) aus dem

therapeutischen Arsenal der NBO verbannt werden.

Charakteristisch für den Verlauf der NBO ist der Wechsel von Exazerbationen und Remissionen. Die Gesamtdauer beträgt wenige Monate bis zu 20 Jahre, im Mittel drei bis sechs Jahre. Die Prognose wird allgemein als gut beurteilt, d. h. bei vielen Patienten kommt es früher oder später zur Ausheilung. Neuere Publikationen weisen aber daraufhin, dass bei manchen Patienten weiterhin Schmerzen bestehen bzw. bleibende Folgeschäden auftreten, z. B. Beinlängen-Differenzen, Kyphose, Ankylose (7, 12, 20).

Bezüglich der von uns betreuten Patientin ist Folgendes zu bemerken: Die Patientin erkrankte im typischen Alter. Retrospektiv muss man wohl die akute Symptomatik, die im Alter von neun Jahren zur stationären Aufnahme führte, als Beginn der NBO ansehen. Charakteristisch waren die Gelenk- bzw. Muskelschmerzen und der fehlende Erregernachweis, nicht typisch dagegen waren das relativ hohe Fieber und die ungewöhnlich hohen CRP- und BSR-Werte. Die Symptomatik entsprach in etwa derjenigen, die man früher einem Wissler-Syndrom („Subsepsis allergica Wissler“) zugeordnet hätte.

Bemerkenswert ist im Übrigen die Tatsache, dass die Mutter der Patientin an einer Psoriasis leidet. Der weitere Verlauf war bei der Patientin typisch. Sie bekam mehrfach und insgesamt über eine lange Zeit Antibiotika, wiederholt Clindamycin (Monotherapie bei fehlendem Erregernachweis!). Naproxen hat sich bisher als wirksam erwiesen, die Patientin wird zurzeit auch damit behandelt (die Beendigung dieser Behandlung im Alter von 12 7/12 Jahren war aus heutiger Sicht nicht indiziert). Ein Auslassversuch kann durchgeführt werden bei kompletter klinischer Remission und unauffälligen MRT-Befunden in den vormals befallenen Regionen.

Literatur

1. Abril JC, Ramirez A. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with indometacin. *J Pediatr Orthop* 2007; 27: 587–591.
2. Amital H, Rubinow A. SAPHO syndrome and pamidronate revisited: reply. *Rheumatology* 2005; 44: 137–138.
3. Anderson SE et al. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis of childhood first presenting with isolated primary spinal involvement. *Skelet Radiol* 2003; 32: 328–336.
4. Asano T et al. Synovitis acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome in a 14-year-old boy: an immunohistochemical study of infiltrating lymphocytes in acneous skin regions. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 466–468.
5. Borte M. Chronisch rezurrente multifokale Osteomyelitis. In: Wahn V et al., Hrsg. *Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. München: H. Marseille 2001; 634–637.
6. Buck FM et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) with symmetric involvement of both femora: X-ray, bone scintigram, and MR imaging findings in one case. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 422–426.
7. Catalano-Pons C et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology* 2008; 47: 1397–1399.
8. Chun CSY. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the spine and mandible: case report and review of the literature. *Pediatrics* 2004; 113: e380–e384.
9. Compeyrot-Lacassagne S et al. Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. *J Rheumatol* 2007; 34: 1585–1589.
10. Deogaonkar K et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of the literature. *Eur Spine J* 2008; 17 (S2): S248–S252.
11. Deutschmann A et al. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor- α blockade. *Pediatrics* 2005; 116: 1231–1233.
12. Duffy CM et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review of orthopaedic complications at maturity. *J Pediatr Orthoped* 2002; 22: 501–505.
13. El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Clin Orthop Rel Res* 2007; 462: 11–19.
14. Fritz J et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology* 2009; 252: 842–851.
15. Gikas PD et al. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. *J Orthop Sci* 2009; 14: 505–516.
16. Girschick HJ et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 733–738.
17. Gleeson H et al. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol* 2008; 35: 707–712.
18. Handrick W et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – report of eight patients. *Pediatr Surg Int* 1998; 14: 195–198.
19. Hobolth L et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis demonstrated by Tc-99 m methylene diphosphonate bone scan. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 61–63.
20. Huber AM et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002; 141: 198–203.

21. Jansson A et al. Die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO). Übersicht und erste Befunde einer genetisch-rheumatologischen Studie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150: 477–489.
22. Jansson A, Renner E, Belohradsky BH. Die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis. *Päd* 2004; 10: 246–252.
23. Jansson A et al. Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis und andere nichtbakterielle Osteitiden. *Dtsch Ärztebl* 2004; 101: A584–589.
24. Jansson A. Chronische Osteomyelitis im Kindesalter – nicht immer eine Infektion! *Hauer-Journal* 2005; 19: 14–16.
25. Jansson A et al. Nicht-bakterielle Osteitis des Kindes- und Erwachsenenalters. Konsensusstatement des 8. Wörlitzer Expertengesprächs 2005 für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154: 831–834.
26. Jansson A et al. Nicht-bakterielle Osteitiden bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. *Klinik Diagnostik Therapie. Kinder- und Jugendmedizin* 2006; 6: 299–303.
27. Jansson A. Nichtbakterielle Osteitis im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatr Prax* 2007; 70:107–116.
28. Jansson AF. Nicht-bakterielle Osteitis. Diagnose und Differenzialdiagnosen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009; 157: 664–669.
29. Jellicoe P, Hopyan S. Can chronic multifocal osteomyelitis predispose to lymphoma of bone? A case report. *J Pediatr Orthop B* 2008; 17: 329–332.
30. Miettunen PMH et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J* 2009; 7: 2.
31. Morbach H et al. Association of chronic non-bacterial osteomyelitis with Crohn's disease but not with CARD15 gene variants. *Rheumatol Int* 2009; Jul 5 (Epub ahead of print).
32. Ozbek Z et al. Conjunctival involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Cornea* 2008; 27: 117–119.
33. Sakran W et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in infancy: a case report. *Clin Pediatr* 2003; 42: 741–744.
34. Schreiber S et al. SAPHO-Syndrom bei einem 15-jährigen Jungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154: 169–173.
35. Seidl T et al. Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis. Kasuistik einer 25-jährigen Patientin mit sternospondylärem Befall. *Orthopäde* 2003; 32: 535–540.
36. Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Biphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr* 2008; 152: 571–575.
37. Tlougan BE et al. 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* 2009; 26: 497–505.
38. Valls-Roc M et al. SAPHO syndrome and pamidronate revisited. *Rheumatology* 2005; 44: 137.
39. Walls T, Bate J, Moshal K. Vertebral collapse in an 8-year-old girl. *J Pediatr Child Health* 2006; 42: 212–214.
40. Wedman J van Weissenbruch R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 65–68.
41. Witzig M et al. Rückenschmerzen und „Handekzem“. *Dtsch med Wochenschr* 2003; 128: 1765–1768.