

Die Panostitis beim Hund – eine kryptogenetische Skeletterkrankung im Blickwinkel einer neuen ätiopathogenetischen Hypothese.

Teil 1: Klinische und diagnostische Aspekte.

P. Schawalder¹, H. U. Andres¹, K. Jutzi¹, C. Stoupis², C. Bösch³

¹Abteilung Chirurgie und Orthopädie, Departement für klinische Veterinärmedizin und ²Institut für diagnostische Radiologie der Universität Bern, ³MR-Center des Inselspitals, Bern.

Zusammenfassung

Die Panostitis, eine kryptogenetische Skeletterkrankung beim Junghund, wird im Blickwinkel einer neuen empirischen ätiopathogenetischen Hypothese untersucht. Auf Grund langjähriger klinischer Beobachtungen muss das Auftreten der Krankheit in einem engen Zusammenhang stehen mit dem kommerziellen Aufkommen der verschiedenen «eiweissangereicherten Hochenergiefutter». Diese Mutmassung lässt sich hypothetisch auch erklären und die Krankheit demzufolge mit dem Begriff «Ossäres Kompartmentsyndrom» umschreiben. Ein Proteinüberschuss verursacht durch seine osmotische Wirkung ein intraossäres Ödem, das im starren, nicht dehnbaren Kompartiment Knochen zu einer medullären Druckerhöhung und zur Kompression der Blutgefässe führt. Die resultierende ossäre Ischämie verursacht unzulängliche metabolische Verhältnisse (ungenügende Sauerstoffversorgung, mangelhafte Nährstoffzufuhr, lokale Azidose, unzureichender Metabolitenabtransport, lokal entgleiste biochemische Vorgänge usw.), führt zu lokal entzündlichen Prozessen und leitet somit einen Circulus vitiosus ein.

Eine gleichzeitige physische Überbeanspruchung des Hundes und ein dadurch erhöhter Metabolismus verschärft das Krankheitsgeschehen.

Im Rahmen einer Pilotstudie wurden klinische, radiologische und szintigraphische, wie auch thermographische Untersuchungen und ein kausaler Therapieversuch mit Benzopyron durchgeführt. Darüber hinaus wurden ebenfalls modernste Verfahren wie die Osteomedullographie, die Kernspintomographie und die intraossäre Druckmessung angewendet, um die Ätio-

Canine panosteitis: an idiopathic bone disease investigated in the light of a new hypothesis concerning pathogenesis.

Part I: Clinical aspects.

Panosteitis, an idiopathic bone disease of young dogs, was investigated in the light of a new, empirically based hypothesis governing its pathogenesis. Extensive clinical observations suggest a close relationship between the incidence of this disease and the commercialization of various protein-rich, high-calorie dog foods. The theory of an «osseous compartment syndrome» provides a hypothetical pathogenesis, which corroborates this finding.

An excessive accumulation of protein causes intraosseous edema due to its osmotic effects. Because bone is a rigid compartment, this leads to an increase in intramedullary pressure and compression of blood vessels. Subsequent osseous ischemia leads to a deficient metabolic state (decreased oxygenation, inadequate influx of nutritive substances, local acidosis, decreased removal of metabolites, disruption of local biochemical processes, etc.), and a vicious circle is created due to the resulting local inflammation.

The disease is aggravated by increased metabolism due to excessive physical activity.

Within the context of a pilot study, clinical, radiographic, scintigraphic and thermographic examinations and a therapeutic trial with benzopyron were carried out. In addition, more modern investigative tools, including osteomyelography, magnetic resonance tomography and intraosseous pressure measurements were used to provide objective data concerning the pathogenesis of panosteitis. In most cases, clinical remission was seen within days of monotherapy with the proteolytic substance, benzopyron (Cumartrin®). This finding appears to corroborate our hypothesis.

pathogenese der Panostitis wissenschaftlich zu ergründen. Die Tatsache, dass durch die alleinige proteolytische Wirkung des Wirkstoffs Benzopyron (Cumartrin®) die Panostitis in der Regel innerhalb von Tagen klinisch zur Abheilung gebracht werden kann, scheint die Richtigkeit unserer Hypothese (Schawalder et al., 2000a,) zu untermauern.

Schlüsselwörter: Panostitis – Ätiopathogenese – Intraossärer Druck – Diagnostische Möglichkeiten – Benzopyron.

Key words: panosteitis – pathogenesis – intraosseous pressure – diagnostic methods – benzopyron.

Einleitung

Der Anlass zur Durchführung der vorliegenden Arbeit beruht auf einer rein empirischen Hypothese, die auf über 15 jährigen klinischen Beobachtungen und Pilotstudien beruht, dass das vermehrte Auftreten der Panostitis mit dem kommerziellen Aufkommen verschiedener «Hochenergiefutter» im Zusammenhang zu stehen scheint. Besonders der übermässige Eiweissgehalt von verschiedenen Fertigfuttern schien anamnestisch bezüglich der Panostitis, nebst allerdings noch anderen Faktoren, eine vordergründige und oft ausschlaggebende Rolle zu spielen. Darauf basiert unsere ätiopathogenetische Hypothese:

Die im Körper im Überfluss anfallenden wasserlöslichen Eiweisse sind osmotisch aktiv. Im nicht dehnbaren, starren Kompartiment «Knochen» ist das eiweissbedingte, durch Osmose zustandekommende intraossäre Ödem zwangsläufig mit einer intraossären Druckerhöhung vergesellschaftet. Der intraossäre und vor allem der intramedulläre Druckanstieg, der besonders an den langen, grossen, d. h. proximalen Röhrenknochen entsprechend ausgeprägt zustandekommen kann, führt zu einer Kompression der medullären Blutgefässe. Die daraus resultierende Ischämie mit all ihren Konsequenzen (ungenügende Sauerstoffversorgung, mangelhafte Nährstoffzufuhr, lokale Azidose, unzureichender Metabolitenabtransport, lokal entgleiste biochemische Vorgänge u. s. w.) führen zu lokal entzündlichen Prozessen und leiten damit einen «Circulus vitiosus» ein. Physische Überbeanspruchung (animiertes Herumtollen und Spielen, vor allem bei überschäumendem Temperament, zu intensive kynologisch-sportliche Aktivitäten, usw.) führt darüber hinaus auch zu einem Mehrverbrauch von Sauerstoff auch im Bereich der Knochen. Diese notwendige, vermehrte Sauerstoffversorgung ist aber unter den ödembedingten, eventuell schon sekundär veränderten, ischämi-

schen Verhältnissen nicht mehr genügend gewährleistet. Dadurch verschlechtert sich die lokale ossäre Situation im Bereich des diaphysären Knochenmarks wiederum.

Durch den anabol wirkenden Effekt jeder energetisch überschüssigen und proteinreichen Fütterung wird bekannterweise das Körperwachstum schon in einer frühjuvenilen Phase beschleunigt. Das dadurch entstehende relative Übergewicht, die wachstumsbedingte Verlängerung der funktionellen Hebelarme und die ebenfalls vermehrte Muskel- und Fettbildung führen, basierend auf physikalischen Gesetzen, zur erhöhten Belastung und Beanspruchung des noch juvenilen, sich in Entwicklung befindenden Skeletts.

Als Fricker et al. (1988) ihre Überlegungen zur Pathophysiologie und Pathogenese der Arthrose veröffentlichten und darauf basierend vorschlugen, die degenerativen Gelenkserkrankungen (Arthrosen) mit dem Wirkstoff Benzopyron (Cumartrin®) zu behandeln, stand uns ein erstes interessantes Instrument zur Verfügung, in einem Pilotprojekt die eigene «eiweissbedingte» Panostitis-Hypothese klinisch zu untersuchen. In der Vergangenheit sind zahlreiche Experimente durchgeführt worden, um den Wirkungsmechanismus des Benzopyrons auf Oedeme zu untersuchen. Die bekannten Wirkungsweisen von Benzopyron beinhalten nach Casley-Smith (1986):

- 1) eine Reduktion des Proteinverlusts aus den Blutgefässen.
- 2) eine Erhöhung des Abtransportes der Proteine durch das Lymphsystem.
- 3) eine Stimulation der Phagozytose und
- 4) eine Erhöhung der Proteolyse durch bestimmte Zellklassen im Gewebe.

Während die ersten drei Wirkungsmechanismen manchmal abwesend sein können, scheint die erhöhte Proteolyse hauptsächlich für die Reduktion

der proteininduzierten Oedeme verantwortlich zu sein. Zahlreiche Versuche haben gezeigt, dass es sich bei den für den gesteigerten Proteinabbau zuständigen Zellen um Makrophagen handelt. Das Benzopyron bewirkt sowohl eine Erhöhung der Anzahl als auch eine Ankurbelung der Aktivität der Makrophagen im Gewebe, was zu einer gesteigerten Proteolyse und vermehrten Phagozytose führt. Da Benzopyron keine analgetische oder antiphlogistische Wirkung zeigt, dürften die hervorragenden therapeutischen Resultate durchaus auf die proteolytische Wirkung des Medikaments zurückgeführt werden. Diese Therapieerfolge, die auf Grund sehr positiver Rückmeldungen auch von vielen Privatpraktikern, die in der Zwischenzeit das Benzopyron ebenfalls als Standard-Therapie der Panostitis eingeführt hatten, erzielt werden konnten, schienen die Richtigkeit unserer Hypothese zu untermauern.

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, das Wesen der nach wie vor kryptogenetischen Junghundeerkrankung «Panostitis» mit modernsten diagnostischen Hilfsmitteln zu erforschen und vor allem auch die aufgestellte ätiopathologische «Eiweiss-Hypothese» zu untersuchen.

Literaturübersicht

Synonyme

Diese Junghundeerkrankung wird in der Literatur unter den verschiedensten Bezeichnungen beschrieben. Am häufigsten kommen die Ausdrücke «Eosinophile Panostitis» und «Panostitis eosinophila» zur Anwendung. In der älteren Literatur stösst man auch auf Synonyme wie «Juvenile Osteomyelitis», «Chronische Osteomyelitis der Schäferhunde», «Osteomyelitis junger Deutscher Schäferhunde», «Hämatogene purulente Osteomyelitis», «Fibröse Osteodystrophie» oder auch «Sklerosierende Osteomyelitis». In rezenten Veröffentlichungen haben sich auch Bezeichnungen wie «Enostosis» oder «Enostosis junger Hunde» durchgesetzt. Da keine dieser Namensgebungen zu befriedigen vermag, wird in der vorliegenden Arbeit diese zur Diskussion stehende Skeletterkrankung einfach als **Panostitis** bezeichnet.

Klinische Symptomatologie

Die dem Schrifttum zu entnehmende klinische Symptomatologie äussert sich durch Lahmheiten unterschiedlichsten Grades, wie auch durch die Art der Lahmheit und die Schmerzlokalisierung (Druckdolenz vorwiegend an den proximalen Röhrenknochen), immer aber ohne anamnestic erhobbares Trauma (Baumann und Pommer, 1951;

Gärtner, 1956; Gratzl, 1951; Lenehan et al., 1985; Berta und Lancz, 1961; Haliwell, 1981; Lenehan et al., 1985; Hardy und Stockman, 1969). Das Überspringen der Lahmheit von einer Gliedmasse auf die andere ist ein typisches nicht aber obligates Merkmal der Panostitis (Gärtner, 1956; Evers, 1969; Böhning, 1970; Zeskow, 1960; Schebitz und Brass, 1975; Cotter, 1971; Clauss, 1991). Lahmheiten können klinisch auch gleichzeitig an mehreren Gliedmassen auftreten. Diese Beobachtung impliziert, dass gleichzeitig mehrere lange Röhrenknochen Veränderungen im Sinne einer Panostitis aufweisen können. Es handelt sich also um ein generalisiertes Geschehen. Die in der Literatur angegebene Lahmheitsdauer und auch die beschwerdefreien Intervalle schwanken ausserordentlich (Cebulj, 1984; Van Bree et al., 1980; Gratzl, 1951; Gärtner, 1956; Cotter et al., 1968; Evers, 1969; Böhning et al., 1970; Lenehan et al., 1985; Riedesel, 1969). Seltener zu beobachtende Symptome sind Muskelatrophie oder aber auch Muskelschwellungen, wie auch lokale Hyperthermien (Gratzl, 1951; Schebitz und Brass, 1975), Fieber (Gärtner, 1956; Burt und Wilson, 1972; Schebitz und Brass, 1975), Störung des Allgemeinzustandes (Gratzl, 1951; Lenehan et al., 1985, Bewegungsunlust (Böhning et al., 1970) sowie Inappetenz oder sogar Anorexie (Gratzl, 1951; Gärtner, 1956; Böhning et al., 1970; Burt und Wilson, 1972; Lenehan et al., 1985).

Vorkommen

Die «Junghunde-Erkrankung» manifestiert sich klinisch in der Regel im Alter von 5–6 Monaten (Gratzl, 1951; Baumann und Pommer, 1951; Gärtner, 1956; Zeskow, 1960; Cotter et al., 1968, 1971; Böhning et al., 1970; Burt und Wilson, 1972; Schebitz und Brass, 1975; Lenehan et al., 1985), wurde allerdings ausnahmsweise auch bei bis zu 5-jährigen Hunden beobachtet (Clauss, 1991). Betroffen sind in erster Linie frohwüchsige Hunde mittelgrosser und grosser Rassen unter denen der Deutsche Schäferhund je nach Studie oft übervertreten ist (Gärtner, 1956; Zeskow, 1960; Cotter et al., 1968, 1971; Schebitz und Brass, 1975). Zu den weiteren prädestinierten Hunderassen zählen laut verschiedener Veröffentlichungen auch die Deutsche Dogge, der Bernhardiner, der Berner Sennenhund, der Dobermann, der Airedale-Terrier, der Golden Retriever, der Pointer, der Setter, der Labrador-Retriever, der Samoyede, der Cocker-Spaniel, der Weimaraner, der Rottweiler, der Barsoi, der Neufundländer, der Kleine Münsterländer, der Boxer, der Irische Wolfshund, der Pyrenäenhund und das Deutsche Kurzhaar. Rüden der prädisponierten Rassen erkranken wesentlich häufiger an Panostitis

als Hündinnen (Cotter et al., 1968; Lenehan et al., 1985; Morris, 1974).

Diagnostische Hilfsmittel

Die ersten röntgenologisch sichtbaren Veränderungen zeigen sich ein bis zwei Wochen nach Auftreten der klinischen Symptome (Vendrig et al., 1978, Lenehan et al., 1985). Die radiologischen Veränderungen, die fast ausschliesslich an den langen Röhrenknochen (Baumann und Pommer, 1951; Cotter, 1971), sehr selten in den Metatarsalia, oder bei einem dokumentierten Fall im Bereich des Iliums (Böhning et al., 1970) zu finden sind können monatelang anhalten und sind in der Regel längerzeitig vorhanden als die klinischen Symptome. Histologisch konnten bei der Panostitis Zubildungen neuer lamellärer Spongiosa-Knochenbälkchen mit deutlichem Osteoblastensaum beobachtet und im Knochenmark vermehrt eosinophile Zellen und/oder eine Zunahme des Fettmarks gefunden werden (Baumann et al., 1951; Cotter et al., 1968; Hardy et al., 1969). Böhning et al. (1970) sowie Burt et al. (1972) konnten je nach Stadium der Panostitis ebenfalls eine vermehrte Osteoblasten-, Fibroblasten- und auch Osteoklastenaktivität, die zur typischen endostalen und periostalen Proliferation und zu einer fibroplastischen Metaplasie mit Ausläufern in den Markraum mit Umbau in lamelläre Knochen trabekel führt, aufzeigen. Zeskow (1960), Evers (1969), Böhning et al. (1970) und Sprinkle et al. (1970) konnten absolut keine Zeichen einer Osteomyelitis feststellen.

Ätiologie

Lenehan et al. (1985) bezeichneten die Panostitis als eine Krankheit des Fettmarks infolge eosinophiler granulärer Degeneration der Adipozyten mit anschliessender Proliferation von Stromazellen und intramembranöser Ossifikation. Wilkens (1987) machte ein chronisches Oedem im diaphysären Knochenmark, das als Folge einer chronischen Stauungshyperämie, die durch eine wachstumsbedingte Verengung von kortikalen Gefässkanälen entsteht, verantwortlich. Van Sickle (1975) beschrieb eine «passive Hyperämie» im Knochenmark, die zu einem medullären Oedem und zu schmerzhaften kapillären Distensionen führt. Auch in der Humanmedizin konnte von Hofmann et al. (1993) ein nicht traumatisch bedingtes «Bone-Marrow Oedema Syndrome», das mit starken Hüftschmerzen einhergehend, dargestellt werden. Das Knochenmarksödem mit anschliessender Nekrose und reparativen Prozessen hat er anhand unentkalkter Schnitte illustriert.

Das «Ossäre Kompartimentsyndrom»

Intraossäre Druckmessungen sind bis anhin beim Kleintier kaum durchgeführt worden, obwohl die Humanmediziner Arnoldi und Linderholm (1969) den intraossären Druck (IOP) bereits im Jahre 1969 als Indikator für die Zirkulationsverhältnisse innerhalb des Knochens erkannt und beschrieben haben. Sie führten die intraossäre Druckerhöhung auf verzögerte venöse Abflussverhältnisse zurück und vermuteten, dass eine venöse Ischämie die Ursache für die strukturellen Knochenveränderungen, bis hin zur Nekrose (z. B. Morbus Legg-Calvé-Perthes) sein könnte (Arnoldi et al., 1972). Diese Resultate wurden von Arnoldi et al. (1971) in der Folge therapeutisch genutzt. Perforationen (Inzisionen und Bohrlöcher) der Corticalis führten zu einem sofortigen Druckabfall, zu einer Normalisierung des Sauerstoffpartialdrucks (Kiaer et al., 1990). Gleichzeitig verschwanden auch die Ruheschmerzen, die sich beim Menschen auf Grund ihrer Untersuchungen erst beim Ueberschreiten eines IOP von 40 mmHg klinisch äusserten.

Auf der Basis von humanen Untersuchungen zur avaskulären Femurkopfnekrose, Osteoarthritis und -arthrose sowie zum ossären Kompartimentsyndrom (Azuma, 1964; Arnoldi et al., 1971, 1971, 1975, 1991; Bulstrode, 1976; Fairbank et al., 1995; Ficat et al., 1973; Green et al., 1982; Heim, 1995; Hochmann und Sonntag, 1984; Hungerford und Lennox, 1985; Kunze et al., 1981; Mubarak et al., 1976; Philips et al., 1967; Süssle, 1976; Takatori et al., 1993; Wenda et al., 1995; Wang et al., 1977, 1981; Wilkes und Visscher, 1975), stellten die Tierärzte Fricker, Bucher und Stucker (1995) die Frage in den Raum, ob degenerative Gelenkerkrankungen durch die Anreicherung von osmotisch aktiven Substanzen im Interstitium ebenfalls auf einem chronischen, ossären Kompartimentsyndrom beruhen könnten. In Anlehnung an die vermutete Pathophysiologie wird von diesen Autoren anstelle von operativen Eingriffen, wie Fenestration und Osteotomie, eine kausale Therapie mit **Benzo-pyron** (Cumartrin) vorgeschlagen. Diese Substanz, deren Wirksamkeit bei der Oedembehandlung wahrscheinlich in der Zunahme der Makrophagen-vermittelten Proteolyse liegt (Piller, 1990), soll helfen den erhöhten Knocheninnendruck zu reduzieren. In der Veterinärmedizin haben Svalastoga und Smith (1983), sowie Sonnichsen und Svalastoga (1985) auch beim Pferd Knochendruckmessungen im Zusammenhang mit der Strahlbeinlahmheit und dem Spat durchgeführt (Scott et al., 1993). Sie kamen zu analogen Resultate wie die Humanmediziner. Therapeutisch konnten ebenfalls durch Fenestration oder Osteotomie der betroffenen Knochen der intraossäre Druck reduziert

und dabei gute klinische Resultate erzielt werden. Bei der Panostitis des Hundes, die laut unserer Hypothese auf einer modellhaften Kompartimentproblematik beruht, konnte im Rahmen einer klinischen Pilotstudie die beeindruckende Wirkung von Benzopyron aufgezeigt werden.

Eigene Untersuchungen

Patientengut und Untersuchungsmethoden

Das Patientengut (Tab. 1) der vorliegenden Studie setzt sich zusammen aus 16 Panostitis-Patienten, die an unserer Klinik einer gründlichen allgemein-klinischen und vor allem auch orthopädischen Untersuchung unterzogen wurden. Bei 9 gesunden Hunden wurden die «Intraossären Drucke» (IOP) und damit die Normalwerte für unser Messsystem ermittelt. Bei je einem Hund wurde lediglich ein Szintigramm, bzw. eine Thermographie durchgeführt.

Bei allen Patienten wurde eine sorgfältige Anamnese, die vor allem auf die Fütterung abzielte, erhoben und eine akkurate adspektorische und palpatorische Untersuchung durchgeführt. Von allen Patienten dieser Studie, die bei der orthopädischen Untersuchung eine Druckdolenz zeigten, sind konventionelle Röntgenaufnahmen der langen Röhrenknochen angefertigt worden. Sämtliche Aufnahmen erfolgten unter Allgemeinäs-

thesie des Patienten, in der Regel im Vorfeld zusätzlicher Untersuchungen, wie die Osteomedullographie, die «Intraossären Druckmessung» (IOP), die Knochenbiopsie und das MRI. Als Standardanästhesie hat sich die Kombination Valium®/Thiopental/Isfluran-Inhalation bewährt (Dosierungen: 5mg Valium®/Hund; 10mg/kg KGW Thiopental). Bei 10 Patienten dieser Studie (Tab. 1) wurde eine Osteomedullographie, d.h. eine radiologische Sichtbarmachung des endostalen Venengeflechtes durchgeführt.

Dabei wurden im Anschluss an die hergestellten konventionellen Röntgenaufnahmen die zu untersuchenden Knochen mit einer Knochenmarksbiopsienadel (11G4 Becton-Dickinson) punktiert. Als Kontrastmittel wurde das jodhaltige Iopamiro 370® verwendet. Die Aufnahmen wurden unter Allgemeinanästhesie des Patienten (Valium®/Thiopental/Isfluran), unmittelbar am Ende der intraossären Kontrastmittelinjektion geschossen.

Als weitere überprüfenswerte Untersuchungsmethoden boten sich die wohlbekannte und bewährte, unspezifische, aber hoch sensitive Szintigraphie mit dem Radioisotop 99m-Technetium (99mTc) und versuchsweise auch die Thermographie an (Tab. 1).

Die geplante diagnostische Anwendung des Magnetic Resonance Imaging (MRI) zur Darstellung der ossären/medullären Durchblutungsverhältnisse (Robinson, 1989) und die Abbildung des intraos-

Tabelle 1: Panostitis-Patienten und durchgeführte Untersuchungsmethoden.

Fall-Nr.	Rasse	Sex	Alter	Rö	IOP	Osteomedullographie	MRI	Benzopyron
1	Deutscher Schäfer	m	9 Mte	xx	x	x Tibia, Radius, Ulna, Femur		x
2	Jugosl.Schäferhund	m	12 Mte			x Femur		x
3	Irish Setter	m	7 Mte	x	x	x Humerus		x
4	Appenzellermischling	m	7 Mte	xx	x			x
5	Appenzellermischling	w	9 Mte	x				x
6	Neufundländer	w	9 Mte	xx		x Tibia		x
7	Bernhardiner	m	12 Mte	xx		x Radius,Ulna		x
8	Berner Sennenhund	w	7 Mte	x	xx	x Humerus,Tibia		x
9	Deutscher Schäfer	m	13 Mte	xx	x	x Femur		x
10	Deutscher Schäfer	m	14 Mte		x			x
11	Labrador Retriever	w	7,5 Mte	x				x
12	Labrador Retriever	m	14 Mte	x				
13	Deutscher Schäfer	m	8 Mte	xx	x		x	
14	Deutscher Schäfer	w	11 Mte	x	x	x Femur		
15	Deutscher Schäfer	m	12 Mte	x	x	x Femur		x
16	Leonberger	m	12 Mte	x	xx	x Femur	x	x
9 gesunde Hunde					9x			
2 gesunde Hunde							2x	
Deutscher Schäfer		m	30 Mte	nur Szintigraphie				
				nur Thermographie				

sären Ödems bedeuten auch in der Humanmedizin neue Einsatzbereiche (Stoupis et al., 1995). In der vorliegenden Studie sind zwei gesunde Hunde und zwei Tiere mit klinischen und radiologischen Zeichen einer Panostitis in die MR-Untersuchung einbezogen worden (Tab. 1). Unter Allgemeinanästhesie des Patienten wurden eine T2-Bildsequenz (TR > 4000 / TE 100 msec / ET 16) und eine T1-Sequenz (TR < 500 / TE < 20 msec) von beiden Hinterextremitäten in der Femurachse aufgezeichnet. In allen Fällen wurde ein 1.5 Tesla-System (GE, Signa) verwendet. Nach der intravenösen Injektion einer Standarddosis (analog zur Humanmedizin) eines Gadoliniumchelates (Dotarem®, Guerbet Frankreich) wurden T1-Bilder mit und ohne Fettsuppression angefertigt, wobei die gleichen Parameter verwendet wurden wie bei den Nativbildern.

Bei neun der sechzehn Patienten wurde der Intraossäre Druck (IOP) mindestens einmal gemessen (Tab. 1). Ursprünglich waren bei allen Panostitispatienten zwei Knochendruckmessungen, eine vor und eine nach der medikamentellen Therapie mit Benzopyron (Cumartrin®, siehe unten) im Abstand von 100 Tagen geplant. Die Kontrolluntersuchung sollte die Wirkung von Cumartrin® auf den intraossären Druck dokumentieren. Infolge mangelnder Kooperation der Besitzer konnten die Kontrollmessung nur bei drei Hunden tatsächlich auch planmässig durchgeführt werden. Um einen Anhaltspunkt über den Normalbereich der auf unserem Mess-System ermittelten intraossären Druckwerte zu erhalten, wurden bei 9 gesunden Hunden ebenfalls Knochendruckbestimmungen durchgeführt (Tab. 1).

Anstelle der konventionellen Therapie (Kortikosteroide, Antiphlogistica, Analgetica) wurden den Panostitispatienten während hundert Tagen ein Benzopyron-Präparat (Cumartrin®, Diavet) in einer Dosis von 2–4 mg/kg KGW/die verabreicht. Nach dieser Zeitspanne wurden die Patienten erneut für eine Kontrollmessung des Knocheninnendruckes aufgebeten.

Ergebnisse

Patientengut, Anamnese und Klinik

Die Erhebung einer genauen, auswertbaren Fütterungsanamnese hat sich nicht ganz unerwartet als sehr schwierig erwiesen. Viele Hundebesitzer waren ganz einfach nicht mehr in der Lage, exakte Angaben über die Fütterung ihres Hundes vom Welpenalter bis zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation der Panostitis zu machen (Tab. 2). Vor allem die aufgenommenen Futtermenge und die wechselhaften Futterkombinationen konnten retrospektiv nicht mehr eruiert werden. Somit war es

unmöglich, wirklich verbindliche und genaue quantitative Aussagen über die tägliche Proteinaufnahme des einzelnen Probanden zu machen.

Bei der Palpation der langen Röhrenknochen zeigten sämtliche Patienten unserer Studie eine empfindliche Druckdolenz an wenigstens einem langen, meistens aber, in unterschiedlichem Grad, an allen proximalen, langen Röhrenknochen (Hauptsymptomatik der Panostitis).

Lahmheitsschübe waren fast ausschliesslich mit einem Lahmheitswechsel (nacheinanderfolgende Erkrankung mehrerer verschiedener Knochen, überspringende Lahmheit) zu beobachten und wurden in Intervallen von ein bis drei Monaten mehrfach gesehen (Tab. 2). Das Geschlechtsverhältnis unseren Probanden betrug 2:1 (11 Rüden, 6 Hündinnen). Die Rassenzugehörigkeit der untersuchten kranken Tiere gehen aus Tabellen 1, 2 und 3 hervor.

Zur Röntgenuntersuchung

Bei der radiologischen Diagnosestellung, bei der wir uns auf das Vorhandensein der klassischen Panostitiszeichen (Verschattungen der Markhöhle, Periostreaktionen und Reduktion des Mark-Kompakta-Kontrastes) beschränkten (Abb. 1a, b, Patient



Abbildung 1: Konventionelle Röntgenaufnahme, Deutscher Schäferhund, Rüde, 9 Mte., klassischer Röntgenbefund einer floriden Panostitis. a.) rechtes Femur: Typisch sind die wolkige, teilweise auch homogene medulläre Verschattung und die periostalen Auflagerungen (▶). b.) Derselbe Rüde zeigte gleichzeitig eine Panostitis im Bereich von Radius-Ulna links; Radiologisch sind wolkige, schlecht begrenzte, konfluierende Verdichtungszone am Radius und eine eher homogene Verschattung mit periostalen Zubildungen im Bereich der Ulnadiaphyse zu erkennen. 4 Monate später zeigte er ähnliche Veränderungen am rechten Unterarm.

Tabelle 2: Fütterung, Symptomatologie und klinische Lokalisation der Panostitis-Patienten.

Fall Nr.	Signalement	Futter/Tag	Anamnese Adspektion	Palpation: Druckdolenz, Lokalisation, Röntgenbefunde
1	Deutscher Schäferhund, m, 9 Mte.	2 kg Futter (1kg Fleisch, Reis, Flocken, Teigwaren)	Lahm hinten rechts	Alle proximalen Röhrenknochen Röntgenbefunde: rechte Femur-diaphyse, Radius links proximal
2	Jugoslaw. Schäferhund, m., 12 Mte.	? Tischresten, Fleisch, Alifloc, Frolic	1. vorne links 2. hinten links	Humerus links, distales Femur links Röntgenbefunde: ganze Femur-diaphyse links
3	Irish Setter, m., 7 Mte.	ANF 30 Performance (> 30% Protein), ab 6. Monat. Isodog Dinner (20% Protein), Frolic (17% Protein), Pedigree Pal, Ca-Zusätze	Lahm vorne beids., Apathie, Anorexie, Bewegungsunlust 1 Monat später Rezidiv, lahm an allen 4 Gliedmassen	Alle proximalen Röhrenknochen Röntgenbefunde: beide Humeri
4	Appenzeller-Berner Sennenhunde-Mischling, m., 7 Mte.	Bingo (30% Protein) Gemüseflocken	Lahmheit vorne links, Rezidiv nach 6 Wo bei wiederum zu viel Bewegung	1. Kons.: Distaler Humerus li, proximaler Radius li Röntgenbefunde: Humerus links 2. Kons.: Radius-Ulna li, Femur li 3. Kons.: Femur re 4. Kons.: Humerus, Radius-Ulna re
5	Appenzeller-Berner Sennenhunde-Mischling, w, 9 Mte.	Keine Angaben erhalten	Lahmheit hinten links	Femur Rö: Femurdiaphyse links
6	Neufundländer, w, 9 Mte.	Doco (30% Protein) Hills/Nature Recipe (25% Protein)	Hochgradige Lahmheit hinten links, 40,1° Fieber, Inappetenz, Apathie, 2 Mte später Rezidiv mit Lahmheit vorne rechts	1. Kons.: Femur links, proximale Tibia links Rö: rechte Femurdiaphyse 2. Kons.: Humerus
7	Bernhardiner, m., 12 Mte.	Bis 6 Mte. Canfit (>21% Protein), Hills/Biomill (25% Protein)	Seit Monaten wechselhafte Lahmheiten, bes. hinten rechts, nach 1 Monat vorne rechts und hinten links	1. Femur rechts 2. Radius rechts, Radius links, Femur und Tibia links
8	Berner Sennenhund, w., 7 Mte	Frischfleisch ca 500g/die plus «Coop-Dosenfutter (Proteingehalt 30%)	Kaum mehr gehfähig, hinten beidseitig «Trippeln»	Alle langen Röhrenknochen hochgradig druckdolent. Omarthritis beidseitig (OCD) Rö: Panostitiszeichen nur Femur links
9	Deutscher Schäferhund, m., 13 Mte.	Royal Canin A3S (Rohprotein 29,5%)	Überspringende «therapie-resistente» Lahmheiten und Druckdolenz an allen proximalen Röhrenknochen, laut Privattierarzt durch schmerzbedingte Ruhe > vorübergehende Besserung	1. Kons.: erneut akut lahm vorne li Rö:Tibia rechts proximal 2. Kons.: Monate später vorne re Rö: beide Femora, Tibia wieder fast normal
10	Deutscher Schäferhund, m., 14 Mte.	ca 600g Pal Mixer (Proteingehalt 30%)	Seit 1 Monat lahm vorne rechts und hinten links lahm.	Beide Humeri und beide Femora hochgradig druckdolent
11	Labrador, w, 7,5 Mte	Hokovit, Flatazor (Proteingehalt 26%), Pal, Proteingehalt 36%)	Leichtgradige Lahmheit vorne links	Druckdolenz Radius links Rö: Radiusdiaphyse links und proximale Ulna
12	Labrador, m., 14 Mte.	Eucanuba jun. (Proteingehalt 28%), zusätzlich Pferdefleisch, Reis, Teigwaren	Seit 8 Monaten Mühe beim Aufstehen, steifer Gang, wechselhafte Lahmheiten an allen Gliedmassen	Druckdolenz im Bereich aller langen Röhrenknochen Rö: Femur links, beids. ED
13	Deutscher Schäferhund, m., 8 Mte.	Happy dog, Spezialflocken (Proteingehalt 31%), Gemüse, Schweineohren	Seit 1 Monat hochgradige Lahmheit hinten rechts (Entlastung auch im Stehen)	Hüftdolenz (alte Acetabulumfraktur rechts), Femur druckdolent Rö: Femurdiaphyse rechts
14	Deutscher Schäferhund, w, 11 Mte.	Eucanuba jun. (Proteingehalt 28%)	Seit 10 Tagen hochgradig lahm hinten links	Femur links Rö: Keine Panostitiszeichen
15	Deutscher Schäferhund, m., 12 Mte.	Isodog jun. (Proteingehalt 28%)	Seit 5 Tagen Lahmheit hinten und vorne links. Sperrig in der Nachhand	Druckdolenz am distalen linken Humerus Rö: beide Femora
16	Leonberger, m., 12 Mte.	Canwelp (Proteingehalt 27%), Pferdefleisch, Reis, ab dem 6. Monat Canfit (Proteingehalt >21%)	Seit einigen Tagen hochgradige Lahmheit hinten links, 3 Monate später vorne links, 2 Monate später wiederum hinten links	Röntgen: diaphysäre Panostitisveränderungen Humerus rechts

Nr. 1), hat sich gezeigt, dass im Verlauf der Krankheit mehrere Knochen gleichzeitig oder nacheinander radiologische Zeichen einer Panostitis aufweisen können. Im untersuchten Patientengut ist in keinem Fall derselbe Knochen nach Abheilung erneut erkrankt.

Zur Osteomedullographie

Alle Medullogramme der Panostitispatienten zeigen eine gestörte Verteilung des Kontrastmittels. Insbesondere kommen die medullären Gefäße im diaphysären Bereich schlecht zur Darstellung. Je nach Injektionsort fließt das Kontrastmittel nicht nach distal, beziehungsweise nach proximal, ab. Häufig kann man auch die Bildung eines «Kontrastmitteldepots» um die Punktionsstelle beobachten (Abb. 2, 3, 4ab) oder es zeigen sich, scheinbar zu Beginn der Krankheit, perlschnurartige, girlandenförmige, varizenähnliche Veränderungen der medullären Blutgefäße (Abb. 5). In 2 Fällen können nebst dem massiv gestörten venösen Abfluss auch voluminöse, extraossäre, subperiostale Hohlräume beobachtet werden (Abb. 6).



Abbildung 2: Osteomedullographie, gesunder Dobermann, 8½ Mte, Rüde: Normales Medullogramm. Das Kontrastmittel stellt innert Sekundenbruchteilen die medullären, meta- und eiphysären Venen dar.

Abbildung 3: Osteomedullographie, Gleicher Patient wie Abbildung 1, das Röntgenbild (Medullogramm) zeigt einen beinahe homogenen Kontrastmittelschatten im Bereich der Punktionsstelle, die zentrale, medulläre Vene mit ihren Abzweigungen kommt nicht zur Darstellung, das Kontrastmittel dehnt sich auch unter starkem Injektionsdruck weder nach distal, noch nach proximal aus. (Durch das Oedem werden diese Gefäße komprimiert).

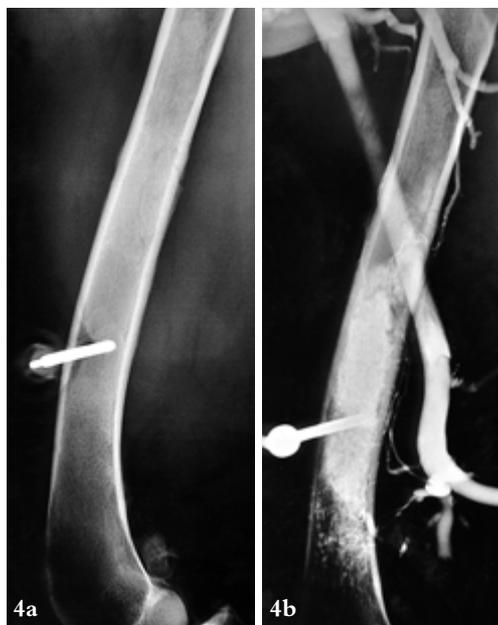


Abbildung 4: Osteomedullographie, Jugoslawischer Schäferhund, Rüde, 12 Mte., linkes Femur.

a.) Das bei der Knochenpunktion entstandene «Pneumogramm» dokumentiert das Vorhandensein einer eher kompakten, «sulzigen» medullären Masse (Interstitielles Oedem).
b.) Kontrastmittellansammlung im Bereich der Punktionsstelle als Folge der Abflussstörung über die abführenden Gefäße.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Mit Hilfe der MRI-Untersuchungen (T1- und T2-Sequenzen) konnten bei 2 Patienten (Tab. 1) auf eindruckliche Art und Weise das Knochenmarks- und das gleichzeitig vorhandene Periostödem aufgezeigt werden (Abb. 10a–e). Mit Hilfe von Gadolinium und gleichzeitiger Fettsuppression kann demonstriert werden, dass das Kontrastmittel beim Panostitis-kranken Hund die Blutgefäße verlässt und sich diffus im Extrazellulärraum verteilt, indem es ödematöse Veränderungen weiss erscheinen lässt (Abb. 10e).

Intraossärer Druck (IOP)

Sämtliche Panostitispatienten haben erhöhte Knochenendruck-Werte gezeigt (25–54 mmHg, Tab. 3). Diese ermittelten intraossären Drucke wurden mit gesunden Hunden bei identischer Messanordnung (zur Etablierung der Normalwerte > 6–24 mmHg) verglichen. Trotz der geringen Anzahl Probanden konnten die Messresultate statistisch ausgewertet werden. Die multiple Varianzanalyse und der t-Test haben ergeben, dass die intraossären Drucke der Panostitispatienten (n=11) signifikant höher sind als bei gesunden Hunden (n=9, Tab. 1). Auch die Differenz des IOP vor und nach der Therapie mit Cumartrin® (Tab. 3) war hochsignifikant (n=4, P=0.0001, komplette statistische Daten in: Andres, H. U., 1996).



Abbildung 5: Osteomedullographie, Bernhardiner, Rüde, 12 Mte. Radius-Ulna. Bei diesem Patienten wurden Radius und Ulna mit Hilfe der Medullographie untersucht. Die Kontrastmittelzeichnung am zuerst punktierten Radius ist auf diesem Röntgenbild kaum mehr zu erkennen. Das aktuelle Bild zeigte, dass das Kontrastmittel schlecht nach proximal abfluss und sich die medullären Gefässe im mittleren Schaftbereich schlecht darstellen liessen. Die noch frische Darstellung der Durchblutungsverhältnisse an der Ulna zeigt die bizarren, perlschnurartigen, girlandenförmigen Formen und varizenartigen Veränderungen der abführenden Gefässe auf. Auf Grund unserer eigenen Erfahrung scheint diese vaskuläre Besonderheit zur Frühsymptomatik der Panostitis zu gehören.

Abbildung 6: Osteomedullographie, Berner Sennenhund, 7 Mte, Rüde. Dieses Humerus-Osteomedullogramm zeigt einen massiv gestörten venösen Abfluss und eine voluminöse extraossäre, subperiostale Hohlraumfüllung. Dieses Phänomen, das wir in mehreren Panostitis-Fällen beobachten konnten, wiederlegt eigentlich die Theorie der venösen Abflussstörung infolge einer Verengung des Foramen nutritivum und demonstriert, was später auch mit Hilfe des MRI gezeigt werden konnte, dass die Panostitis ein Krankheitsprozess ist, der sich auch im Bereich des Periosts abspielt. Beachtenswert ist auch bei diesem Patienten die krankheitsbegleitende Osteochondrosis dissecans (OCD) im Schultergelenk.

Abbildung 7: Osteomedullographie, Irish Wolfshound, 1jährig, Rüde. Dieser Rüde zeigte eine «Overnutrition-Symptomatologie» und -anamnese. Er zeigte sowohl eine Panostitis, wie auch eine Osteochondrosis dissecans in beiden Schultergelenken. Die Osteomedullographie zeigt nicht nur die typische Gefässzeichnung der Panostitis, sondern auch die fehlende Kommunikation mit den epiphysären Blutgefässen, wie sie in diesem Alter erwartet werden dürfte.

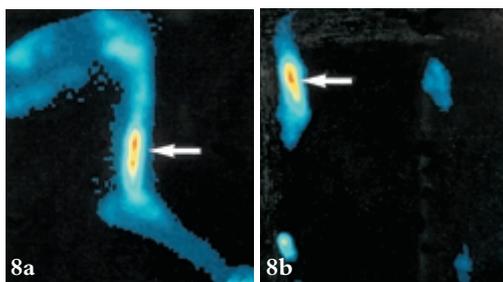


Abbildung 8: Szintigraphie, Deutscher Schäferhund, 2¹/₂ jährig, Rüde. Panostitis. Das Szintigramm zeigt in latero-lateraler (a) und antero-posteriorer Darstellung (b) eine stark vermehrte Einlagerung in der distalen Hälfte des Humerusschaftes. Die Veränderungen sprechen lediglich für einen stark erhöhten Knochenumbau (wie bei der Panostitis oder der Osteomyelitis u. a. m.). Die Methode ist nicht selektiv.

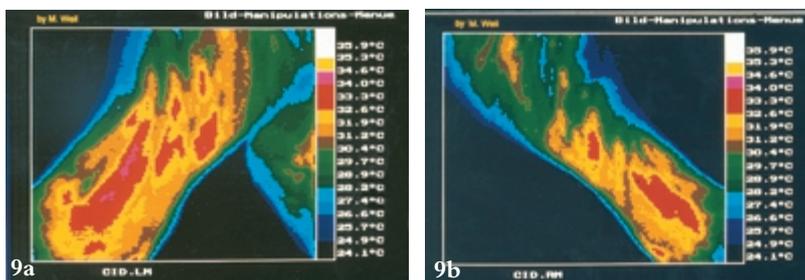


Abbildung 9: Thermographie. Die Aufnahmen zeigen, dass im Bereich der linken, an Panostitis erkrankten Tibia (a) deutlich wärmere Bezirke als auf der gesunden Gegenseite (b) aufgezeigt werden können. Diese Befunde könnten mit den entzündlichen Prozessen im Knochen im Zusammenhang stehen. Die Methode ist allerdings ausserordentlich unselektiv. (Abbildungen: Dr. V. Hach, Frankfurt)

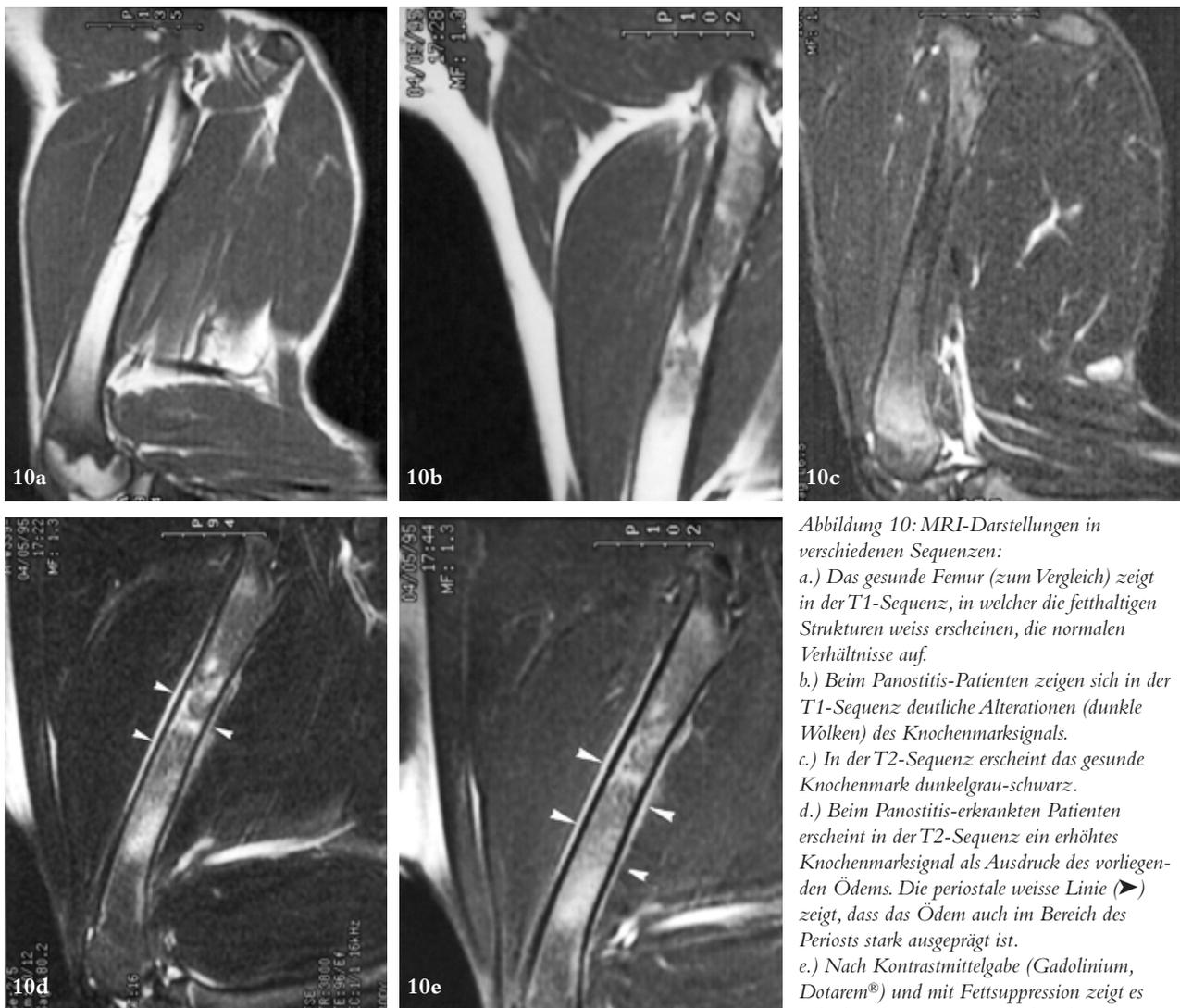


Abbildung 10: MRI-Darstellungen in verschiedenen Sequenzen:
 a.) Das gesunde Femur (zum Vergleich) zeigt in der T1-Sequenz, in welcher die fetthaltigen Strukturen weiss erscheinen, die normalen Verhältnisse auf.
 b.) Beim Panostitis-Patienten zeigen sich in der T1-Sequenz deutliche Alterationen (dunkle Wolken) des Knochenmarksignals.
 c.) In der T2-Sequenz erscheint das gesunde Knochenmark dunkelgrau-schwarz.
 d.) Beim Panostitis-erkrankten Patienten erscheint in der T2-Sequenz ein erhöhtes Knochenmarksignal als Ausdruck des vorliegenden Ödems. Die periostale weisse Linie (▶) zeigt, dass das Ödem auch im Bereich des Periosts stark ausgeprägt ist.
 e.) Nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium, Dotarem®) und mit Fettsuppression zeigt es sich, dass das Kontrastmittel die Blutgefässe verlässt und sich im Extrazellulärraum verteilt, indem es ödematöse Veränderungen weiss erscheinen lässt. Auch mit dieser Methode wird das Ödem im Bereich des Periosts augenfällig.

Wirkung des Benzopyrons (Cumartrin®)

Die Medullographie und die Ermittlung des Intraossären Drucks haben bei allen untersuchten Hunden eindrücklich das Verschwinden des Knochenmarkoedems nach Behandlung mit Benzopyron veranschaulichen können (Tab. 1, 3). Dies konnte ebenfalls bei Patient Nr.16 mittels MRI-Kontrolle gezeigt werden.

Diskussion

Das Zusammenbringen des Patientengutes für diese Studie gestaltete sich widererwartend schwierig, weil einerseits viele Besitzer ihren im Laufe der Studie genesenen Patienten für weitere invasive Untersuchungen nicht mehr oder für diese aufwändigen, apparativen Abklärungen a priori nicht zur Verfügung stellen wollten. Andererseits haben sich bei unserem eigenen Klientel unsere jahrelangen Bemühungen um eine «vernünftige und wieder restriktivere Fütterung» bewährt und durchgesetzt, sodass die Panostitis, als eigentliche

«Wohlstandskrankheit», anzahlmässig sehr stark verringert werden konnte. Ebenfalls hat sich im Laufe der Jahre die in den umliegenden, überweisenden Kleintierpraxen und -kliniken Cumartrin®-Therapie längst etabliert, sodass uns diese Fälle nicht mehr überwiesen werden.

Im Rahmen der diagnostischen Möglichkeiten muss mit Nachdruck unterstrichen werden, dass der klinisch-palpatorischen Untersuchung bei der Panostitis die grösste Bedeutung zukommt. Das Röntgenbild wird in der Regel zur Bestätigung der Diagnose beigezogen. Im Gegensatz zum Röntgenbild, das einen strukturellen Zustand festhält, zeigt das Szintigramm sehr schön die metabolische Aktivität im Untersuchungsgebiet auf. Das Szintigramm zeigt Skelettveränderungen schon nach wenigen Tagen, dafür aber nur für kurze Zeit, währenddem auf dem Röntgenbild diese pathologischen Prozesse erst spät erkennbar sind und dar-

Tabelle 3: Intraossär gemessene Drucke bei Panostitis-Patienten vor und nach der Benzopyron-Therapie.

Fall-Nr.	Signalement	Lokalisation (Knochen)	IOP mm Hg vor Therapie	IOP mm Hg nach Therapie
1	Deutscher Schäferhund, m., 9 Mte.	Femur rechts	47	–
3	Irish Setter, m., 7 Mte.	Humerus rechts	50	–
4	Appenzeller-Berner Sennenhunde-Mischling, m., 7 Mte.	Humerus rechts	42	–
8	Berner Sennenhund, w., 7 Mte	Tibia links	54	22
9	Deutscher Schäferhund, m., 13 Mte.	Femur links	42	–
10	Deutscher Schäferhund, m., 14 Mte.	Humerus rechts	50	–
13	Deutscher Schäferhund, m., 8 Mte.	Femur rechts	25	–
14	Deutscher Schäferhund, w., 11 Mte.	Femur links	26	–
15	Deutscher Schäferhund, m., 12 Mte.	Femur links	42	14
16a	Leonberger, m., 12 Mte.	Femur rechts	34	22
16b	id, Rezidiv nach 3 Monaten	Humerus links	33	16

überhinaus das klinische Krankheitsgeschehen überdauern. Beim einzigen gleichzeitig radiologisch und szintigraphisch untersuchten Patienten (Abb. 8a, b, Tab. 1) bestätigte sich die in der Dissertation von Clauss (1991) gemachte Feststellung, dass die Szintigraphie eine äusserst nützliche Methode zur Früherkennung der Panostitis ist. Sie kann somit zur Untermauerung einer klinischen Verdachtsdiagnose empfohlen werden, wenn radiologisch noch keinerlei typische Veränderungen vorhanden sind.

Mit Hilfe der Thermographie wird versucht, die mit den entzündlichen ossären Prozessen einhergehenden oberflächlichen Temperaturveränderungen darzustellen (Abb. 9b). Da die Thermo-Kamera ausschliesslich die Oberflächentemperatur und somit auch die Temperaturverhältnisse im Bereich des Weichteilmantels misst, sind diese Resultate mit Vorsicht zu interpretieren. Die Aussagekraft und die diagnostische Zuverlässigkeit dieser einfachen Untersuchungstechnik ist unseres Erachtens nicht von klinischer Bedeutung.

Die intraossäre Druckmessung, die mit heutigen Mitteln der Patientenüberwachung auch unter sterilen Kautelen sehr einfach und ohne grossen Aufwand durchgeführt werden kann, zeigt hingegen mit Verlass die pathognomonischen Drucke am Panostitis-erkrankten Knochen auf. Er ist ein entscheidender Parameter zur Untermauerung der Hypothese des «Ossären Kompartimentsyndroms».

Auch die Osteomedullographie, die im Anschluss an die intraossäre Druckmessung mit zu hilfe-

nahme der gleichen Punktionskanüle durchgeführt werden kann, demonstriert eindrücklich die ödembedingte Beeinträchtigung der ossären Durchblutungsverhältnisse und somit der Trophik. Die Untersuchungstechnik offenbart auch die panostitisinduzierten pathologischen Veränderungen ausserhalb des Knochens im Bereich des Periosts (Abb. 7) und widerlegt somit die Theorie der venösen Abflussstörung und Stase infolge einer skelettentwicklungsbedingten Verengung der Foramina nutritiva.

Verglichen mit invasiven Methoden wie Medullographie und Knochendruckmessungen eröffnet uns das MRI (Abb. 10a–e), als eine nicht-invasive Technik, auch in frühen Krankheitsstadien die Möglichkeit, morphologische und funktionelle Informationen über Knochenmark und Periost zu gewinnen. Leider kann auch mit dem MRI keine endgültige Aussage über die Aetiologie des Knochenmarkoedems gemacht werden, obschon gezeigt werden kann, dass die Permeabilität der medullären Blutgefässe am Panostitis-erkrankten Knochen pathologisch vergrössert ist. Diese Beobachtung impliziert immerhin die Möglichkeit, dass gewisse Eiweisse/Aminosäuren ins Interstitium gelangen und dort ihre osmotische Aktivität entfalten könnten und ist somit zumindest ein wertvoller Baustein zur Klärung der Ätiopathogenese dieser kryptogenetischen Skeletterkrankung. Der Behandlungsversuch mit Benzopyron (Cumarttrin®) hatte den Zweck die Panostitis kausal zu therapieren und dabei die wichtigsten veränderten Parameter im Zuge der Heilung zu kontrollieren.

Gemäss unserer Hypothese soll die übermässige interstitielle Anreicherung von Proteinen im Knochenmarkraum einen wesentlichen Faktor in der Pathogenese dieser Krankheit darstellen. Mit dem Einsatz dieses proteolytisch wirkenden Benzopyronpräparates dürfte eine Reduktion des proteinbedingten Knochenmarkoedems und damit eine Besserung der klinischen Symptomatik erwartet werden. Interessanterweise haben wir im Rahmen dieser Studie, im Gegensatz zu einer früher durchgeführten, nicht veröffentlichten Pilotstudie und den nach wie vor äusserst positiven Rückmeldungen aus der Privatpraxis, mit dieser Therapie auch unterschiedliche und uneinheitliche Langzeitresultate beobachtet. Trotz vorübergehender, rascher Besserung (Verschwinden der Lahmheit innerhalb von wenigen Tagen) haben einige Patienten während der Behandlung mit Cumartrin® weitere Lahmheitsschübe, allerdings ausnahmslos an anderen Gliedmassen oder Knochen, gezeigt. Dieses Phänomen scheint vor allem von der Krankheitsdauer abzuhängen. Auch der Verdacht, dass die Hunde bei Eintritt der Besserung wiederum ohne Leine uneingeschränkt herumrennen durften, konnte in vielen Fällen erhärtet werden. Das Auftreten dieser «Rezidive» zeigt, dass unter ungünstigen Umständen sich ein neues Knochenödem an einem anderen Knochen schneller ausbilden kann, als dass es vom eher träge wirkenden Benzopyron abgebaut werden kann. Die anlässlich der Kontrollen gemessenen Knochen-drucke haben sich erwartungsgemäss im Anschluss an die Benzopyron-Therapie ausnahmslos normalisiert (Tab. 3).

Beim Menschen konnte, zwar ausserordentlich selten, im Zuge der Benzopyron-Therapie ein leichter Ikterus beobachtet werden, der nach Absetzen der Medikation sofort wieder verschwand. Trotzdem sind Medikamente auf der Basis von Benzopyron für den Menschen nicht mehr zulässig, da es ähnlich wirkende, nebenwirkungsfreie, allerdings auch teurere Pharmazeutika, wie beispielsweise Ca-Dobesilat gibt. (Interessanterweise ist Benzopyron als Geschmacksverstärker in der Waldmeisterbowle immer noch zugelassen!). Beim Hund konnten wir in unserem umfangreichen, mit Benzopyron behandelten Patientengut nur in einem einzigen Fall einen leichten und nach Absetzen des Medikaments sofort wieder verschwindenden Ikterus, beobachten, sodass wir Cumartrin® nach wie vor routinemässig einsetzen. Die völlig harmlosen, allerdings teureren Medikamente auf der Basis von Ca-Dobesilat, die prinzipiell den gleichen Wirkungsmechanismus zeigen, konnten klinisch genauso wirkungsvoll eingesetzt werden, wie Benzopyron.

Trotz der gewonnenen neuen und interessanten Resultate vermag die vorliegende klinische Studie die scheinbar äusserst komplexe und multifaktorielle Ätiopathogenese der Panostitis nicht endgültig und in allen Details zu klären. Sie zeigt zumindest aber neue Wege auf, die Ätiopathogenese-Erforschung der Panostitis weiter voranzutreiben. Um die Frage der «Eiweiss-Ätiologie» der Panostitis definitiv zu klären und den Einfluss gewichten zu können, wird im Rahmen eines Folgeprojekts ein prospektiver Fütterungsversuch unumgänglich sein.

Ausblick

Zwischenzeitlich konnten wir das Phänomen «osäres Kompartimentsyndrom» auch bei weiteren ätiopathogenetisch ähnlichen Skelettentwicklungsstörungen, wie beispielsweise bei der «Hypertrophen Osteodystrophie» (Laszlo, 1997; Laszlo und Schawalter, 1999), beim «Osteochondrosekomplex» (vgl. Abb. 6, 7), bei der «Ellbogendysplasie» und anderen Dysplasieformen, sowie bei «aseptischen «Epiphysennekrosen» (Femurkopf-, Humerusnekrose), wie auch bei der «Craniomandibulären Osteopathie» des Hundes aufzeigen. In der Pathogenese der Osteoarthritis scheinen das Knochenödem, eine biomechanisch eingeleitete Osteosklerose (falsche formative Reize) und der veränderte Knocheninnendruck eine zentrale Rolle zu spielen. Diese Erkenntnisse ermöglichen einen völlig neuen Zugang in der Therapie dieser Krankheitskomplexe.

Dank

Diese Arbeit wurde ermöglicht dank der Finanzierung der Doktorandenstelle von Frau K. Jutzi durch die Waltham-Forschung Deutschland, der finanziellen Unterstützung von H.U. Andres durch die Firma Diavet, CH-8806 Bäch. Die kernspintomographischen Untersuchungen konnten dank eines finanziellen Zuschusses der Albert Heim-Stiftung durchgeführt werden.

Dr. V. Hach sei gedankt für die bereitwillige Überlassung der thermographischen Untersuchungsergebnisse eines Panostitispatienten, Prof. P. Tschudi für seine Mithilfe bei den Knochendruckmessungen, Prof. G. Ueltschi für die szintigraphischen Untersuchungen, Dr. G. Neiger-Aeschbacher und PD J. Lang für die Mithilfe in anästhesiologischen bzw. radiologischen Belangen, sowie Dr. Judith Howard für Übersetzungsarbeiten.

La panostéite du chien – une maladie cryptogénétique du squelette vue sous l'angle d'une nouvelle hypothèse de l'étiopathogénèse

La panostéite, une maladie cryptogénétique du jeune chien est examinée sous l'angle d'une nouvelle hypothèse d'origine empirique à propos de l'étiopathogénèse. Sur la base d'observations cliniques au cours de plusieurs années, l'occurrence de la maladie devrait être mise étroitement en relation avec l'introduction commerciale de plusieurs aliments riches en énergie et en protéines. Cette présomption peut être confirmée et la maladie peut être décrite par le terme de «syndrome du compartiment osseux».

Une surcharge en protéines induit par effet osmotique un œdème intraosseux qui amène dans le milieu rigide et non extensible de l'os à une élévation de la pression intramédullaire et à une compression des vaisseaux sanguins. L'ischémie osseuse qui en résulte a des effets métaboliques (apport en oxygène et en nutriments insuffisant, acidose localisée, transport des métabolites déficient, processus biochimiques localement perturbés, etc ...) conduisant localement à des processus d'inflammation et induisant ainsi un cercle vicieux.

Une excès simultané d'efforts physiques en association avec un métabolisme activé aggrave le cours de la maladie.

Dans le cadre d'une étude pilote, des examens cliniques, radiologiques, scintigraphiques et thermographiques ainsi qu'une thérapie avec de la benzopyrone ont été effectués. De plus, des méthodes modernes telles que l'ostéomédullographie, la tomographie par résonance magnétique nucléaire et la détermination de la pression dans l'os ont été utilisées afin de déterminer l'étiopathogénèse de la panostéite. Le fait qu'au moyen de l'effet protéolytique de la substance benzopyrone (Cumartrin®) la panostéite guérit en règle générale en l'espace de quelques jours semble confirmer la justesse de notre hypothèse (Schawaldner et al., 2000a).

La panostite nel cane – una malattia criptogenetica dello scheletro nell'ottica di una nuova ipotesi eziopatologica

La panostite, una malattia criptogenetica dello scheletro, viene esaminata nell'ottica di una nuova ipotesi eziopatologica empirica. Basandosi su osservazioni cliniche pluriennali si suppone che la comparsa della malattia è in stretta relazione con l'entrare in voga dei vari mangimi in commercio «arricchiti di proteine e di alto valore energetico». Questa supposizione è ipoteticamente spiegabile perciò la malattia è descrivibile con il concetto di «sindrome da compartimento delle ossa».

Un'eccedenza di proteine causa, tramite un'azione osmotica, un edema intraosseo e dato che l'osso è un compartimento rigido e non estendibile, ciò provoca un aumento della pressione medullare ed una compressione dei vasi sanguigni. L'ischemia ossea che ne deriva provoca un'insufficienza metabolica (insufficiente rifornimento di ossigeno, afflusso carente di sostanze nutritive, acidosi locale, rimozione insufficiente di metaboliti, processi biochimici localmente deviati ecc.), porta a processi infiammatori locali e avvia un circolo vizioso.

Un simultaneo sovraccarico del cane, che provoca un aumento del metabolismo, aggrava la malattia.

Nell'ambito di uno studio pilota sono stati eseguiti esami clinici, radiologici, scintigrafici e termografici e inoltre è stata sperimentata una terapia con benzopirone. Inoltre per sondare scientificamente l'eziopatologia della panostite sono state usate le tecniche più moderne come l'osteomedullografia, la risonanza magnetica nucleare e la misurazione della pressione intraossea. Il fatto che l'effetto proteolitico della sostanza attiva benzopirone (Cumatrin®) in genere nel giro di qualche giorno porta clinicamente alla guarigione consolida la veridicità della nostra ipotesi (Schawaldner et al., 2000a).

Literatur

- Andres, H.U.*: Die Panostitis beim Hund – Klinische Erhebungen, Dissertation, Universität Bern, 1996.
- Arnoldi C.C., Lemberg R.K., Linderholm H.*: Intraosseous Hypertension and Pain in the Knee. The Journal of Bone and Joint Surgery 1975, 57B:360–363.
- Arnoldi C.C., Lemberg R.K., Linderholm H.*: Immediate Effect of Osteotomy on the Intramedullary Pressure of the Femoral Head and Neck in Patients with Degenerative Osteoarthritis. Acta Orth. Scand. 1971, 42:357–365.
- Arnoldi C.C., Linderholm H., Müssbichler H.*: Venous Engorgement and Intraosseous Hypertension in Osteoarthritis of the Hip. The Journal of Bone and Joint Surgery 1972, 54B:409–421.
- Arnoldi C.C., Linderholm H.*: Fracture of the Femoral Neck. Clinical Orthopaedics and Related Research 1972, 84:116–127.
- Arnoldi C.C., Linderholm H.*: Intracalcaneal Pressure in Various Forms of Dysfunction of the Venous Pump of the Calf. Acta Chir. Scand. 1971, 137:21–27.
- Arnoldi C.C., Linderholm H.*: Intraosseous Pressures in Patients with Fracture of the Femoral Neck. Acta Chir. Scand. 1969, 135:407–411.
- Arnoldi C.C.*: Patellar Pain. Acta Orthop. Scand. 1991 (Suppl. 244), 62:1–29.
- Azuma H.*: Intraosseous Pressure as a Measure of Hemodynamic Changes in Bone Marrow. Angiology 1964, 15:396–406.
- Baumann R., Pommer A.*: Die chronische Osteomyelitis der jungen Schäferhunde. Wien. Tierärztl. Mschr. 1951, 10:670–676.
- Berta, S. und Lancz, E.*: Mit Vermehrung der eosinophilen Zellen einhergehende Osteomyelitis junger Hunde. Acta vet. 1961, 11:373–376.
- Böhning R.H., Suter P.F., Hohn R.B., Marshall J.*: Clinical and Radiologic Survey of Canine Panosteitis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1970, 156:870–883.
- Brooker A.F., Pezeshki C.*: Tissue Pressure to Evaluate Compartmental Syndrome. The Journal of Trauma 1979, 19:689–691.
- Bulstrode C.J.*: Why are Osteoarthritic Joints Painful? Journal of the Royal Naval Medical Service 1976, 62:5–16.
- Burt J.K., Wilson G. P.*: Progress in Veterinary Radiology. A Study of Eosinophilic Panosteitis (Enostosis) in German Shepherd Dogs. Acta Radio. Suppl. 1972, 319:7–13.
- Cebulj, N.*: Relevance of blood picture in diagnosing eosinophilic panosteitis of dogs. Zbornik biotechn. fak Univ E. Kardelja 1984, 2:253–260.
- Clauss S.*: Ein Beitrag zur Panostitis des Hundes. Dissertation, Ludwig-Maximilian-Universität München, 1991.
- Cotter S. M., Griffiths R. C., Leav I.*: Enostosis of Young Dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1968, 4:401–410.
- Echtermeyer V.*: Das Kompartiment-Syndrom. Langenbecks Archiv für Chirurgie 1986, 369:527–533.
- Evers W.H.*: Enostosis in a Dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1969, 7:799–803.
- Fairbank A.C., Bhatia D., Jinnah R.H., Hungerford D.S.*: Long-Term Results of Core Decompression for Ischaemic Necrosis of the Femoral Head. The Journal of Bone and Joint Surgery 1995, 77B:42–49.
- Ficat P., Arlet J., Lartigue G., Pujol M., Tran M.-A.*: Exploration de la circulation intra-osseuse – Exploration fonctionnelle médullaire. Sem. Hop. Paris 1973, 49:587–592.
- Fricker C., Bucher K., Stuker G.*: Sind degenerative Gelenkserkrankungen chronische Kompartmentsyn-drome? Schweiz. Arch. Tierheilk. 1995, 137:137–140.
- Fricker C., Stuker G.*: Zur Pathophysiologie und Pathogenese der Osteoarthrose. Vet. 1988, 12:6–8.
- Gärtner K.*: Klinische Beobachtungen an der eosinophilen Panostitis der Junghunde (Osteomyelitis der jungen Schäferhunde). Kleintierpraxis 1956, 1:71–75.
- Glinz W.*: Kompartiment-Syndrom der unteren Extremität. Z. Unfallchir. Vers. Med. Berufskr. 1987, 80:263–274.
- Gratzl E.*: Die eosinophile Panostitis der Junghunde. Wien. Tierärztl. Mschr. 1951, 38:629–670.
- Green N.E., Griffin P.P.*: Intra-Osseous Venous Pressure in Legg-Perthes Disease. The Journal of Bone and Joint Surgery 1982, 64:666–671.
- Halliwel W.H.*: Tumor-like Lesions of Bone. In: Pathophysiology in Small Animal Surgery Ed. M.J. Bojrab, Lea & Febiger-Verlag, Philadelphia, 1981, 716–717.
- Halpern A.A., Nagel D.A.*: Anterior Compartment Pressure in Patients with Tibial Fractures. The Journal of Trauma 1980, 20:786–790.
- Hansen E.S., Hjortdal V.E., Kjolseth D., He S.-Z., Hoy K., Soballe K., Bünger C.*: Technetium 99m Diphosphonate Uptake and Intraosseous Hemodynamics During Venous Congestion in Bone. Skeletal Radiology 1991, 20:159–168.
- Hardy W. D., Stockmann W.S.*: Clinico-Pathologic Conference. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1969, 12: 1600–1608.
- Heim D.*: Experimentelle Ergebnisse des intraosären Druckes (IOD) bei verschiedenen operativen Eingriffen an langen Röhrenknochen. Orthopädie, 1995, 24: 104–113.
- Hochmann B., Sonntag M.*: Tierexperimentelle Untersuchung zur Erzeugung einer Osteoarthrose durch venöse Stase – Vorläufige Mitteilung. Beitr. Orthop. u. Traumatol. 1984, 4:177–185.
- Hofmann S., Engel A., Neuhold A., Leder K., Kramer J., Plenk H.*: Bone-Marrow Oedema Syndrome and Transient Osteoporosis of the Hip. The Journal of Bone and Joint Surgery 1993, 75B:210–216.

- Hungerford D.S., Lennox D.W.: The Importance of Increased Intraosseous Pressure in the Development of Osteonecrosis of the Femoral Head: Implications for Treatment. *Orthopedic Clinics of North America* 1985, 16:635–654.
- Jutzi K.: Die Panostitis beim Hund – Biochemische Untersuchungen, Dissertation, Universität Bern, 1996.
- Kiaer T., Pedersen N.W., Kristensen K.D., Starklint H.: Intra-Osseous Pressure and Oxygen Tension in Avascular Necrosis and Osteoarthritis of the Hip. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1990, 72B:1023–1030.
- Kunze K.-G., Hofstetter H., Posalaky I., Winkler B.: Veränderungen der Knochendurchblutung nach Osteotomien und Osteosynthesen. *Unfallchirurgie* 1981, 7:169–180.
- Laszlo M.: Untersuchungen über das Verhalten von Vitamin C bei Stress und Schmerz, Dissertation, Universität Bern, 1997.
- Laszlo M., Schawalder P.: Untersuchungen an Hunden über das Verhalten von Vitamin C bei Stress und Schmerz. *Kleintierpraxis* 1999, 44:241–262.
- Lenahan T.M., Van Sickle D.C., Biery D.N.: Canine Panosteitis. In: *Textbook of Small Animal Orthopedics*. Hrsg. C.D. Newton, D.M. Nunamaker, J.B. Lippincott Company, London, 1977, 49:591–595.
- Matsen F.A.: Compartmental Syndromes. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1975, 113:8–14.
- Morris, P.K.: A therapeutic approach to panosteitis. *Practicing veterinarian* 1974, 5:25.
- Mubarak S.J., Hargens A.R., Owen C.A., Garetto L.P., Akeson W.H.: The Wick Catheter Technique for Measurement of Intramuscular Pressure. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1976, 58A:1016–1020.
- Mumenthaler M.: Differentialdiagnose und Folgezustände der Kompartmentsyndrome. *Z. Unfallchir. Vers. Med. Berufskr.* 198, 80:275–281.
- Phillips R.S., Bulmer J.H., Hoyle G., Davies W.: Venous Drainage in Osteoarthritis of the Hip. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1967, 49B:301–309.
- Piller N.B.: Macrophage and Tissue Changes in the Developmental Phases of Secondary Lymphoedema and During Conservative Therapy with Benzopyrone. *Arch. Histol. Cytol.* 1990, 53.
- Riedesel D.H.: Eosinophilic panosteitis of young dogs. *Iowa State University, Veterinarian.* 1969, 31:29.33.
- Robinson H.J., Hartleben P.D., Lund G., Schreiman J.: Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Osteonecrosis of the Femoral Head. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1989, 71A:650–663.
- Rorabeck C.H., Castle G.S.P., Hardie R., Logan J.: Compartmental Pressure Measurements: An Experimental Investigation Using the Slit Catheter. *The Journal of Trauma* 1981, 21:446–449.
- Russell W.L., Apyan P.M., Burns R.P.: Utilization and Wide Clinical Implementation Using the Wick Catheter for Compartment Pressure Measurement. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1985, 160:207–210.
- Schawalder P., Jutzi K., Andres H.U.: Neue Erkenntnisse zur Panostitis des Hundes – ätiopathogenetische, klinische, diagnostische und therapeutische Aspekte. Referateband, BPT-Kongress Nürnberg, 5.–8. September, 1996.
- Schawalder P.: Panostitis. Referateband, 46. Jahreskongress der FK-DVG, Düsseldorf, 9.–12. November, 2000a.
- Schawalder P.: Grundlagen der Gelenkdysplasien. Referateband, 46. Jahreskongress der FK-DVG, Düsseldorf, 9.–12. November, 2000b.
- Schebitz H., Dämmrich, K., Brass W.: Kryptogenetische Entzündungen. In: *Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende*. Hrsg. H. Schebitz und W. Brass, Parey Buchverlag, Berlin und Hamburg, 1975, 414–417.
- Schmit-Neuerburg K.P.: Das Compartment-Syndrom als Traumafolge. *Chirurg* 1988, 59:713–721.
- Scott R., Baker G.J., Foreman J.H., Eurell J.A.C., Lonsosky J.M.: Intraosseous Pressure and Pathologic Changes in Horses with Navicular Disease. *Am. J. Vet. Res.* 1993, 1:7–12.
- Sehic M., Butkovic V., Rinck J., Kos J., Stanin D.: Die Osteomedullographie langer Knochen beim Hund. *Kleintierpraxis* 1991, 36:699–702.
- Sonnichsen H.V., Svalastoga E.: Surgical Treatment of Bone Spavin in the Horse. *Equine Practice* 1985, 7: 6–9.
- Sprinkle T.A., Krook L.: Hip Dysplasia, Elbow Dysplasia, and «Eosinophilic Panosteitis», Three Clinical Manifestations of Hyperestrinism in the Dog? *Cornell Vet.* 1969, 60:476–490.
- Stoupis C., Schawalder P., Aeschbacher G., Andres H.U., Jutzi K., Boesch C.: Panostitis: Assessment with Gd-enhanced MR imaging compared to invasive techniques in a dog model. Abstract Form for Scientific of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting, Rom, 1995.
- Süsse H.J.: Der enossale Druck. *Zschr. inn. Med.* 1956, 11:219–221.
- Svalastoga E., Smith M.: Navicular Disease in the Horse. *Nord.Vet.-Med.* 1983, 35:31–37.
- Takatori Y., Kokubo T., Ninoimiya S., Nakamura S.: Avascular Necrosis of Femoral Head. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1993, 75B:217–221.
- Tscherne H., Echtermeyer V., Oestern H.-J.: Pathophysiologie des Kompartmentsyndroms. *Helv. Chir. Acta* 1983, 50:671–682.
- Turnier J.C., Silverman S.: A Case Study of Canine Panosteitis: Comparison of Radiographic and Radioisotopic Studies. *Am. J. Vet. Res.* 1978, 9:1550–1552.
- Van Bree, H., Pollet, L., van der Stock, J., de Ryck, A., de Schepper, J., Mattheus, D.: Panostitis in the dog. Clinical radiographical and haematological findings in 46 cases. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 1980, 49:331–351.
- Van Sickle D.C.: Panosteitis. In «Selected Orthopedics Problems in the Growing Dog». *American Animal Hospital Association* 1975, 11:20–28.

Vendrig, A. A., Smits, G. M. Bultman-Auras, D.: What is your diagnosis? Tijdschr. Diergeneesk. 1976, 101:313–314.

Wang G.-J., Lennox D.W., Reger S.I., Stamp W.G., Hubbard S.L.: Cortisone-induced Intrafemoral Head Pressure Change and its Response to a Drilling Decompression Method. Clinical Orthopaedics and Related Research 1981, 159:274–278.

Wang G.-J., Sweet D.E., Reger S.I.: Fat-Cell Changes as a Mechanism of Avascular Necrosis of the Femoral Head in Cortisone-Treated Rabbits. The Journal of Bone and Joint Surgery 1977, 59A:729–735.

Wenda K., Lauer K., Boor S., Runkel M., Kreitner K.F.: Gibt es in der Endoprothetik einen Zusammenhang zwischen intramedullärer Druckerhöhung, Knochen-

markeinschwemmungen und tiefen Beinvenenthrombosen? Orthopäde 1995, 24:114–122.

Wilkens S.: Pathologisch-anatomische und -histologische Untersuchungen zur Pathogenese der Enostose der langen Röhrenknochen bei Hunden grosswüchsiger Rassen. Dissertation, Freie Universität Berlin, 1987.

Wilkes C.H., Visscher M.B.: Some Physiological Aspects of Bone Marrow Pressure. The Journal of Bone and Joint Surgery 1975, 57A:49–57.

Zeskov B.: A Contribution to «Eosinophilic Panostitis» in Dogs. Zentralbl.Vet.-med. 1960, 7:671–680.

Zimmermann A.: Pathogenese und Pathophysiologie der Kompartment-syndrome. Z. Unfallchir.Vers. Med. Berufskr. 1987, 80:253–262.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Peter Schawalder, Abteilung Chirurgie und Orthopädie des Departements für klinische Veterinärmedizin der Vet.-med.-Fakultät der Universität Bern, Länggassstrasse 128, CH-3012 Bern.
Fax: +41 31 631 2296, E-mail: peter.schawalder@kkh.unibe.ch

Manuskripteingang: 7. Dezember 2000

In vorliegender Form angenommen: 13. November 2001