

Aus der Radiologischen Universitätsklinik (Department) Tübingen

Abteilung für Nuklearmedizin

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Bares

**Evaluation der kombinierten Emissions- und
Transmissions-Tomographie im Rahmen der
Granulozytenszintigraphie bei sekundär
chronischen Osteomyelitiden**

**Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard- Karls- Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Julia Maria Kiefer

aus

Singen

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. D. Claussen

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Die sekundär chronische Osteomyelitis	6
1.1.1	Pathogenese	6
1.1.2	Klinik	8
1.1.3	Therapie	8
1.2	Nachweis der sekundär chronischen Osteomyelitis	9
1.2.1	Laborbefunde	9
1.2.2	Bildgebung	10
1.2.3	Ungelöste Probleme in der Diagnostik der sekundär chronischen Osteomyelitis	17
2	Fragestellung	19
3	Material und Methoden	20
3.1	Patientengut	20
3.2	Bildgebende Diagnostik	20
4	Ergebnisse	26
4.1	Ergebnisse der planaren Szintigraphie und SPECT	29
4.2	Ergebnisse von SPECT und low-dose CT	30
4.3	Ergebnisse der Fusionsbildgebung (kombinierte SPECT / low-dose CT)	31
4.4	Vergleich der szintigraphischen Ergebnisse nach Art der Befundvalidierung	32
4.5	Analyse falsch positiver und falsch negativer Befunde	33
4.6	Quantitative Auswertung und entzündungstypische Laborparameter	35
4.7	Szintigraphische Ergebnisse im Vergleich zu Erregernachweis und antibiotischer Vorbehandlung	38
4.8	Kasuistiken	42
5	Diskussion	50
6	Zusammenfassung	60
7	Literatur	62

1 Einleitung

Der klinische Begriff Osteomyelitis leitet sich vom griechischen ostéon = Knochen und myelós = Mark ab.

Die Osteomyelitis ist eine meist hämatogen, seltener lymphogen oder durch direkte (traumatische) Keimeinschleppung entstandene, akute oder chronische, abszedierende oder phlegmonöse Entzündung des Knochenmarks. Durch sekundäre Zirkulationsstörungen und demarkierende Granulationen kann es zu Nekrotisierung und Sequesterbildung (evtl. mit sekundären osteoplastischen Prozessen) kommen [56].

Im klinischen Alltag ist es für das diagnostische und therapeutische Vorgehen wichtig, zwischen akuter und chronischer Osteomyelitis zu unterscheiden [56].

Der Begriff der akuten Osteomyelitis wird für die bis zu 4 Wochen dauernde Infektion des Knochens gebraucht. Man unterscheidet dabei zwischen der endogen-hämatogenen Form und der exogenen Form.

Die endogene Form lässt sich weiter unterteilen in die Säuglingsosteomyelitis, eine juvenile sowie die adulte Form. Die endogene Osteomyelitis ist eine typische Erkrankung des Kindesalters, bei Erwachsenen kommt sie in industrialisierten Ländern eher selten vor [57].

Die exogene Form der akuten Osteomyelitis entsteht nach Traumen oder postoperativ. Sie ist bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen seltener [33].

Von einer chronischen Osteomyelitis spricht man definitionsgemäß, wenn die Krankheitsdauer sechs Wochen überschreitet oder wenn histologisch chronische Infektionszeichen vorhanden sind. Chronische Formen können auch nach Jahren wieder rezidivieren oder mit geringer Aktivität persistieren [33].

Auch die chronische Osteomyelitis tritt in zwei verschiedenen Formen auf. Man unterscheidet hier zwischen der primär und der sekundär chronischen Form. Zu den primär chronischen Osteomyelitiden werden definitionsgemäß nicht die Folgen exogener, fortgeleiteter Entzündungen oder chronifizierter Entzündungen nach einer akuten hämatogenen Osteomyelitis gerechnet [61].

Es handelt sich vielmehr um folgende Sonderformen:

- 1) Brodie- Abszess
- 2) Plasmazelluläre Osteomyelitis
- 3) Sklerosierende Osteomyelitis Garré

Den sekundär chronischen Osteomyelitiden werden demgegenüber die Folgen exogener, fortgeleiteter Entzündungen oder chronifizierter Entzündungen nach einer akuten hämatogenen Osteomyelitis zugeordnet. Für diese Gruppe sind intermittierend auftretende entzündliche Schübe, Fistelbildung und langwierige Verläufe typisch [62].

Als spezifische Formen der Osteomyelitis gelten die tuberkulöse sowie luetische Knochenmarksentzündung. Diese Formen entstehen vor allem durch eine hämatogene Erregerabsiedlung [62].

1.1 Die sekundär chronische Osteomyelitis

1.1.1 Pathogenese

Gelingt es nicht, die akute Form der Osteomyelitis auszuheilen, geht die Krankheit in eine chronische Verlaufsform über. In diesem Fall spricht man von einer sekundär chronischen Osteomyelitis, die im Gegensatz zu der primär chronischen Osteomyelitis meist schleichend, ohne akuten Krankheitsbeginn verläuft. Beide Arten der chronischen Osteomyelitis zeigen in ihren umschriebenen Formen jedoch keine Unterschiede in der Histomorphologie [64]. Der Knochenmarkraum ist jeweils von Narbengewebe ausgefüllt. Statt des ursprünglichen Spongiosagerüsts trifft man unregelmäßige, plumpe Trabekel inmitten des Narbengewebes an. Das medulläre Bindegewebe kann an einigen Stellen aufgelockert und von Kapillaren durchzogen sein. Dort finden sich auch lockere Ansammlungen von Plasmazellen, Lymphozyten und Histozyten sowie von gelapptkernigen Leukozyten, die den noch schwelenden Entzündungsprozess anzeigen [65]. Gleichzeitig bahnt sich der Eiter einen Weg durch die Kortikalis nach außen, wo es zur Fistelbildung kommt.

Die Osteomyelitis beginnt primär im Gefäßbindegewebe des Knochenmarks oder im Periost, der mineralisierte Knochen ist meist erst sekundär beteiligt. Die Entzündung führt zunächst zur lokalen osteolytischen Destruktion der Spongiosa des Markraumes. Reparative Abwehrversuche des Knochens mit reaktiver Periostitis und Osteosklerose charakterisieren den weiteren Verlauf. Es resultiert ein Nebeneinander von Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit und somit ein parallel auftretender Knochenauf- und -abbau [139]. Die Knochenanbauvorgänge stellen sich klinisch als Auftreibungen dar. Dieser Prozess bleibt jedoch hinter den Abbauvorgängen zurück, so dass große Abschnitte nekrotisch werden können. Das normalerweise vorhandene Fettmark kann vollständig durch das in den Markräumen enthaltene gefäßreiche Granulationsgewebe ersetzt und der Knochen durch osteoklastische, lakunäre Resorption saniert werden. Im Laufe der Erkrankung wird das zunächst noch zellreiche Granulationsgewebe durch gefäßärmeres und faserreicheres Bindegewebe ersetzt. In diesem finden sich nur noch Reste der Spongiosabälkchen.

Die Keimansiedlung findet im Knochenmark vor allem in den Metaphysen oder Metaphysenäquivalenten (Apophysen, Synchondrosen) statt. Als erste Reaktion auf die Keimansiedlung kommt es zur lokalen Hyperämie, Dilatation der Arteriolen und Kapillaren sowie erhöhter Gefäßpermeabilität [148]. Außerdem bildet sich meist ein lokales Ödem. Im weiteren Verlauf finden sich Thrombosierungen, Nekrosen, Eiterbildung und Knochendestruktion [140].

Meist ist die Osteomyelitis in den langen Röhrenknochen lokalisiert, seltener auch in den platten Knochen und kurzen Röhrenknochen. Die Lokalisation in Epi-, Meta- und Diaphyse ist aufgrund der unterschiedlichen Vaskularisierung altersabhängig. Beim Säugling führen noch Blutgefäße von der Metaphyse in die Epiphyse, entlang derer sich die Infektion durch die Wachstumsfuge auf die Epiphyse ausbreiten kann [148]. Im Kleinkindesalter bilden sich die metaphysär-epiphysären Gefäßverbindungen zurück. Die Epiphysenfuge stellt somit eine Barriere für Erreger dar [143, 144, 145]. Im Verlauf des Wachstums kommt es mit dem Schluss der Wachstumsfugen jedoch wieder zur Ausbildung von metaphysär-epiphysären Gefäßanastomosen [22].

Entzündliche Erkrankungen des Knochens sind fast immer auf Infektionen mit Erregern zurückzuführen. Die Osteomyelitis entsteht vor allem durch *Staphylococcus aureus*, *Streptokokkus pyogenes* oder *Haemophilus influenzae*. Im Kindesalter spielen daneben auch Streptokokken, Meningokokken, Pneumokokken und *Escherichia coli* eine wichtige Rolle. [142, 147].

1.1.2 Klinik

Der Verlauf einer sekundär chronischen Osteomyelitis kann äußerst wechselhaft sein. Nach langdauernden Phasen der Inaktivität kann ein osteomyelitischer Prozess plötzlich wieder aufflackern und alle Zeichen einer akuten Entzündung bis zu septischen Krankheitsbildern aufweisen. Nach Rückgang der akuten Entzündungszeichen wird das Bild von chronisch sezernierenden Fisteln geprägt. Das Röntgenbild zeigt typische sklerosierende Veränderungen, unter Umständen mit Sequesterbildung, [141, 146].

1.1.3 Therapie

Als konservative Maßnahme werden intravenös hochdosierte Antibiotika gegeben. Sie sind als ausschließliche Maßnahme allerdings nur dann indiziert, wenn die Therapie höchstens 48 Stunden nach Ausbruch der Symptomatik beginnt. Die intravenöse Gabe erfolgt für mindestens 3 Wochen. Sie muss durch operative Maßnahmen ergänzt werden, wenn sie nicht innerhalb kürzester Frist wirksam wird (Fieberabfall, CRP- Rückgang). Die Antibiotikabehandlung (intravenös oder oral) ist unabhängig von der sonstigen Therapie (konservativ oder operativ) bis zur Normalisierung der Entzündungsparameter unter Belastung fortzusetzen [44].

Eine operative Therapie ist grundsätzlich anzustreben, wenn der Erkrankungsbeginn länger als 48 Stunden zurückliegt. Als Erstmaßnahme kommt die notfallmäßige Entlastung, Entleerung und gegebenenfalls eine Spül-Saugdrainage des befallenen Gelenkes für 8-10 Tage in Betracht [47]. Bei Befall

der Epiphysen muss einer Epiphysiolyse vorgebeugt werden. Es erfolgt die Ausräumung subperiostaler Eiteransammlungen und infizierter Markhöhlen, die Ausräumung von Sequestern und Exzision von Fisteln und Abszessen mit anschließender lokaler Antibiotikabehandlung (antibiotikage tränkte Zementketten) [45, 46] und Defektauffüllung mit autologer Spongiosa nach Abszeßausheilung.

Als adjuvante Maßnahme bei konservativer und operativer Therapie ist eine Ruhigstellung der betroffenen Extremität von angemessen kurzer Dauer notwendig, da bei Langzeitimmobilisation die Gefahr von Knorpelschädigungen und Gelenkversteifung besteht.

1.2 Nachweis der sekundär chronischen Osteomyelitis

1.2.1 Laborbefunde

Die Diagnose einer Osteomyelitis wird primär klinisch gestellt. Akut-Phase-Reaktionen wie die Anzahl der Leukozyten, die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und das C-reaktive Protein (CRP) sind nützliche Hilfsparameter, um die Diagnose zu stützen. Sie gelten als sensitive Marker für das Vorhandensein einer Infektion. Normwertige Parameter können jedoch nicht als sicherer Ausschluß einer chronischen Infektion gewertet werden [150].

Bei histologisch nachgewiesener Osteomyelitis findet man in bis zu 80% der Fälle eine normale Leukozytenanzahl. Die Erythrozytensedimentationsrate ist in 80% der Fälle, CRP in über 80% der Fälle erhöht [149].

CRP steigt innerhalb von 2 Stunden nach Kontakt mit einem Stimulus, erreicht die höchste Serumkonzentration nach 48 Stunden und sinkt innerhalb einer Woche nach adäquater Therapie wieder ab. Aufgrund dieser schnellen Kinetik ist das CRP nicht nur für die Diagnose, sondern auch für die Überwachung der Therapie und ihrer Wirksamkeit hilfreich [149]. Auch ohne klinische Symptomatik müssen erhöhte CRP-Werte jedoch immer abgeklärt werden, da eine klinisch

stumm ablaufende oder chronische Infektion vorliegen kann. Stets bringt die Verlaufsbeurteilung mehr Information als eine Einzelbestimmung [49, 50].

Infektbedingte Leukozytosen gehen üblicherweise mit den Zeichen einer Akut-Phase-Reaktion einher [49]. Allerdings weist die Leukozytenzählung im Gegensatz zur CRP-Bestimmung eine deutlich geringere Sensitivität auf und ist somit kein zuverlässiger Parameter [49]. Des Weiteren kommen auch andere Ursachen für eine akute Leukozytose in Frage wie Traumen, Stress oder Hämolyse. Als Ursachen einer chronischen reaktiven Leukozytose kommen Raucherleukozytose, medikamentös bedingte Leukozytosen (Steroide, Lithium, Zytokine), solide Tumoren, Abszesse, Zustand nach Splenektomie und eine chronisch idiopathische Neutrophilie in Betracht.

Die Bestimmung der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) ist ein unspezifischer Suchtest bei Verdacht auf entzündliche Erkrankungen und zu deren Verlaufsbeurteilung. Eine Erhöhung der ESR ist ein Hinweis auf eine akute Entzündung und kann im Zusammenhang mit anderen Hinweisen als Diagnosekriterium für verschiedene entzündliche Erkrankungen und Infektionen genutzt werden. Die ESR ist nur in seltenen Fällen (unter 0,1 %) der alleinige Erkrankungshinweis, für etwa 5 % aller erhöhten Blutsenkungswerte findet sich keine Erklärung. Bei der akuten Osteomyelitis, insbesondere der akuten endogenen Form findet man sehr häufig eine stark erhöhte ESR [49].

1.2.2 Bildgebung

Auf dem Gebiet der bildgebenden Osteomyelitisdiagnostik konkurrieren zahlreiche nuklearmedizinische und radiologische Verfahren miteinander.

Röntgen

Im konventionellen Röntgenbild ist die Knochenstruktur nach Traumen, Operationen oder bei persistierenden Infektionen stark verändert. Oft stellt sich

ein unübersichtliches Bild von Sklerosierungen, Destruktionen, Auftreibungen und unregelmäßiger Konturierung des Knochens dar. Eine Aktivierung der Infektion kann beim Auftreten unscharf abgegrenzter Osteolysen, periostaler Reaktionen und Sequester vermutet werden. Mit Ausnahme der Sequestrierung sind dies jedoch nur unspezifische und somit unzureichende Zeichen für die Diagnose einer chronischen Osteomyelitis [33, 36].

Sonographie

Mit der Sonographie können bestimmte Zeichen eines Entzündungsprozesses wie paraossale intraartikuläre Flüssigkeitssäume schon frühzeitig und sensitiv erkannt werden. Eine Punktion aus diagnostischer oder therapeutischer Absicht ist möglich. Bei der Diagnostik der chronischen Osteomyelitis ist die Sonographie allerdings wenig hilfreich, da die entzündliche Aktivität oft zu gering ist, um die o.g. Zeichen des entzündlichen Prozesses erfassen zu können [1, 33].

MR- Tomographie

Die MR- Tomographie weist bei akuten, primären Osteomyelitiden eine hohe Sensitivität auf. Das ödematöse Mark stellt sich in der T1- gewichteten Sequenz hypointens, in der T2- gewichteten Sequenz hyperintens gegenüber dem normalen Knochenmark dar. Es findet sich je nach entzündlicher Aktivität eine deutliche Kontrastmittelanreicherung. Eine sichere Trennung zwischen Weichteil- und Knocheninfekt ist fast immer möglich. Allerdings versagt die MR- Tomographie bei der speziellen Gruppe von posttraumatisch oder postoperativ entstandenen Osteomyelitiden oft. Die Änderung der Signalintensitäten ist analog zur akuten Osteomyelitis, es kommt aber zu einer wesentlich inhomogeneren Darstellung des Knochenmarks. Ursachen dafür sind zum einen operativ eingebrachtes, metallisches Implantationsmaterial oder Metallabrieb, was zu Suszeptibilitätsartefakten führt. Zum anderen lässt die ungleichmäßige Verteilung von Resten des hämatopoetischen Knochenmarks sowie die Bildung von Granulationsgewebe nach partieller Ausräumung des Markraums durch

Vorbohrung keine sichere Beurteilung hinsichtlich der Entzündungsausdehnung im Markraum zu [19, 22, 37].

Computertomographie

Die Computertomographie erlaubt den Nachweis von kortikalen Destruktionen, Periostproliferationen sowie einer eventuellen Weichteilbeteiligung. Der Nachweis von Sequestern und Fistelgängen ist entscheidend für die weitere Therapie und Planung eines chirurgischen Eingriffs und mit der CT gut möglich. Metallimplantate verursachen im CT jedoch erhebliche Stern- oder Streifenartefakte, die eine Bildinterpretation unmöglich machen können. Somit stößt gerade bei der Subgruppe von sekundären posttraumatischen und postoperativen Osteomyelitiden auch die Computertomographie an ihre Grenzen [2, 34, 36, 40].

Szintigraphie

Unter Szintigraphie versteht man die externe Messung von Gammastrahlung mit bildlicher Darstellung der Radioaktivitätsverteilung in einem Organismus oder einem Teilbereich des Körpers nach Inkorporation eines Gammastrahlen emittierenden Radionuklids [66].

Die dreidimensionale, räumliche Radioaktivitätsverteilung wird meist in zweidimensionaler Form als planares Szintigramm aufgezeichnet. Durch die Auswertung der Speicherintensität in Organen mit gleichmässiger Tiefenausdehnung sind Hinweise auf die räumliche Aktivitätsverteilung zu erhalten. Im Vergleich zur Röntgendiagnostik wird bei der Szintigraphie ein wesentlich geringerer Quantenfluss eingesetzt. Eine höhere Exposition ist nicht notwendig, da aufgrund der zur Bilddarstellung erforderlichen Strahlenkollimation das erreichbare Auflösungsvermögen limitiert ist [66]. Im Gegensatz zur rein morphologischen Diagnostik (Röntgen, CT, MRT) handelt es sich bei nuklearmedizinischen Untersuchungen um Funktionsuntersuchungen. Diese sind eher mit Laboruntersuchungen vergleichbar, die ebenfalls

Funktionsstörungen nachweisen können. Im Gegensatz zur Labordiagnostik gestatten szintigraphische Verfahren jedoch die bildliche Lokalisation pathologischer Funktions- oder Stoffwechselstörungen. Neben dem Vorteil der Lokalisation resultiert hieraus meist auch eine weit höhere Sensitivität als bei Laboruntersuchungen [67].

Skelettszintigraphie

Bei der Skelettszintigraphie werden dem Patienten mit Technetium-99m markierte Diphosphonate intravenös appliziert und die räumliche Verteilung des markierten Tracers im zeitlichen Verlauf mit einer Gammakamera gemessen. Methylen-Diphosphonat (MDP), Diphosphono-Propan-Dicarbonsäure (DPD) oder Hydroxy-Ethylen-Diphosphonat (HEDP) sind knochenaffin und haben ähnliche pharmakologische Eigenschaften [130]. Die ossäre Anreicherung des markierten Tracers ist abhängig vom Blutfluß, einer bestehenden Permeabilitätsstörung und von der osteoblastischen und –klastischen Aktivität [128, 129]. Die Radionuklidangiographie in den ersten 60 Sekunden nach Applikation (Perfusionsphase) zeigt die arterielle Durchblutung und dient zum Nachweis der lokalen Hyperämie in der betreffenden Region. Die zweite Phase (Blutpoolphase) umfasst die zweite bis fünfte Minute nach Applikation. In dieser Phase wird die Radioaktivitätsverteilung im Wesentlichen vom regionalen Blutvolumen bestimmt, welches überwiegend im venösen Teil des Gefäßsystems lokalisiert ist. Die Auswertung der Perfusions- und Blutpoolphase erlaubt die Unterscheidung zwischen entzündlichen und degenerativen Skelettveränderungen [138]. Ab der zehnten Minute kommt es zur Aufnahme des Tracers in die Knochen, der in einer Spätaufnahme drei Stunden nach Applikation dargestellt wird. Diese Aufnahme stellt somit den regionalen Knochenumbau dar [130].

Gallium-67- Szintigraphie

Gallium-67-Zitrat wird aufgrund unterschiedlicher Mechanismen wie zum Beispiel die Bindung an Transferrin, Lactoferrin oder Bakterien in septische und

aseptische Entzündungsherde sowie in Tumore und Granulome aufgenommen [132, 123].

Die Ga-67 Anreicherung in osteomyelitischen Herden beruht auf der Bindung (Fc-Rezeptor) bzw. Aufnahme in Granulozyten und Bakterien [132]. Ga-67 reichert sich jedoch in geringer Menge auch in normalem Knochen an. Areale mit gesteigertem Knochenumbau wie beispielsweise bei neuropathischer Osteopathie oder Pseudoarthrosen zeigen ebenfalls eine gesteigerte Ga-67-Aufnahme [133, 134]. Aufgrund langer Untersuchungszeiten (2-3 Tage) und einer relativ hohen Strahlenexposition hat dieses Verfahren heutzutage jedoch nur noch historische Bedeutung.

Granulozytenimmunszintigraphie

Bei der Granulozytenimmunszintigraphie werden monoklonale Antikörper bzw. Antikörperfragmente mit Technetium-99m markiert. Es gibt derzeit zwei kommerziell verfügbare Antikörper. Der eine Antikörper ist ein intakter IgG1-Antikörper. Er erkennt das NCA-95-Antigen (Non-specific-Cross-reacting-Antigen 95) auf Granulozyten und deren Vorläuferzellen. Die Verwendung dieses Antikörpers wurde zum ersten Mal von Locher et al. [126] berichtet. Der zweite monoklonale Antikörper ist ein Tc-99m-markiertes Fab'-Fragment und ist gegen das NCA-90 (Non-specific-Cross-reacting-Antigen 90) gerichtet. Becker et al. [109] publizierte 1994 die Verwendung dieses Antikörpers. Die Antikörper beeinträchtigen die Granulozytenfunktion nicht, die Untersuchung hat auch keinen Einfluss auf die Zahl der Granulozyten im Blut [4]. Nach Injektion des Antikörpers werden zum einen zirkulierende Granulozyten intravasal markiert und folgen ihrem ungestörten chemotaktischen Verhalten, zum anderen bindet der Antikörper an sessile Granulozyten und deren Vorstufen im Knochenmark [4]. Im Falle eines Granulozyten-vermittelten Entzündungsprozesses kommt es im zeitlichen Verlauf zu einer zunehmenden Akkumulation der markierten Granulozyten im Entzündungsherd, die szintigraphisch nachgewiesen werden kann. Periprothetische Granulome oder eine Beschädigung der

Prothesenoberfläche können zu falsch positiven Befunden führen [4]. Ebenso bieten isolierte Knochenmarkinseln diagnostische Schwierigkeiten.

Leukozytenszintigraphie

Die Alternative zur Granulozytenszintigraphie mit Tc-99m markierten Antikörpern besteht in der in-vitro Markierung von patienteneigenen Leukozyten nach entsprechenden Separationsschritten mit In-111-Oxin oder Tc-99m-Hexamethyl-Propylenamin-Oxim (HMPAO). Dieses Verfahren hat sich für die Diagnose von Infektionen, insbesondere bei einer Knochen- oder Gelenkbeteiligung, als nützlich erwiesen [114]. Die Anwendung mit Indium-111-Oxin markierter autologer Leukozyten gilt als Goldstandard der Leukozytenszintigraphie, da mit dieser Methode eine ausgesprochen stabile Zellmarkierung ohne Tracerelution möglich ist [68]. Bei chronischen Entzündungen ist die Indium-111-Oxin Leukozytenszintigraphie der Tc-99m-HMPAO Szintigraphie vorzuziehen, da bei chronischen Prozessen weniger Leukozyten, jedoch vermehrt Lymphozyten vorhanden sind, die ebenfalls markiert werden [69].

Kolloidszintigraphie

Bei der Kolloidszintigraphie werden kapillarpermeable Stoffe wie Mikro- oder Nanokolloide mit Technetium-99m markiert. Nach intravenöser Gabe reichern sie sich unspezifisch in entzündlichen und tumorösen Gewebe an. Daneben kommt es auch zu einer intensiven Anreicherung im retikuloendothelialen Gewebe von Leber, Milz und Knochenmark. Die Passage der Kolloid-Partikel in die perikapillären Räume und ihre nachfolgende Speicherung liegt an der durch Zytokine verursachten erhöhten Permeabilität der kapillären Basalmembran. Entzündliche Weichteil-, Skelett- und Gelenkprozesse können mit der Kolloidszintigraphie sensitiv nachgewiesen werden, zum Nachweis gastrointestinaler Infektionen ist sie dagegen nur wenig geeignet [125].

Humanimmunglobulin-Szintigraphie

Bei der Humanimmunglobulin (HIG) - Szintigraphie werden unspezifische Immunglobuline, die mit Technetium-99m oder Indium-111 markiert sind, verwendet. Die Anreicherung erfolgt primär unspezifisch durch Übertritt aus den Kapillaren aufgrund erhöhter Kapillarpermeabilität [110]. Der szintigraphische Nachweis eines Entzündungsfokus erfolgt über die Bindung der Immunglobuline an Bakterien. Allerdings reichern sich diese Immunglobuline auch in sterilen Entzündungsherden an [113].

FDG-PET

Grundlage der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist wie bei allen nuklearmedizinischen Methoden die Darstellung der Verteilung eines Radiopharmakons im Organismus. Im Gegensatz aber zur herkömmlichen Szintigraphie verwendet die PET jedoch Nuklide, die Positronen emittieren (β^+ -Strahler). Die am häufigsten verwendete ^{18}F - Fluordesoxyglukose (FDG) wird von den Zellen wie Glukose aufgenommen und intrazellulär in den Stoffwechselweg der Glukose, die Glykolyse, eingeschleust. Nach dem ersten Schritt zu ^{18}F - Desoxy-Glukose-6-Phosphat erfolgt die weitere Metablisierung jedoch nur sehr langsam, so dass es über die Zeit zur einer intrazellulären Akkumulation des Radiopharmakons kommt [152].

FDG-PET als bildgebende Methode in der Osteomyelitisdiagnostik basiert auf dem erhöhten Glukosestoffwechsel von Leukozyten. Eingeschränkt ist die Methode jedoch durch die Problematik der Unterscheidung von unkomplizierten Knochenheilungen, bei denen es eine inflammatorische Phase mit hochaktivem Zellmetabolismus und Glukoseverbrauch gibt, die einen infektiösen Prozess nachahmen kann [18, 116, 98, 151].

1.2.3 Ungelöste Probleme in der Diagnostik der sekundär chronischen Osteomyelitis

Der Nachweis einer sekundär chronischen Osteomyelitis weist auch in der heutigen Zeit immer noch ungelöste Probleme auf. Die klinische Symptomatik kann insbesondere bei Patienten mit Frakturen, Traumen oder orthopädisch-chirurgischen Behandlungen in der Vorgeschichte schwierig zu deuten sein, so dass die Differenzierung zwischen Entzündung und chronischem Reizzustand nicht sicher gelingt.

Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl, Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und das C-reaktive Protein (CRP) sind zwar sensitive Marker für den Nachweis einer Infektion. Normalbefunde können jedoch nicht als sicherer Ausschluss einer chronischen Infektion gewertet werden [150].

Des Weiteren wird die Diagnosestellung nicht selten durch eine Vorbehandlung erschwert. Eine Antibiotikatherapie sowie die chronische Einnahme von Antiphlogistika können die klinische Symptomatik und den röntgenologischen Befund verschleiern und aufgrund uncharakteristischer Laborbefunde die Diagnose erschweren [153].

Die bildgebenden Verfahren haben aufgrund der gestörten Knochenmorphologie Schwierigkeiten, zwischen entzündlichen Affektionen, physiologischen Knochenumbauvorgängen und Tumoren zu differenzieren sowie die genaue Lokalisation eines Entzündungsherdes zu bestimmen [1, 17, 154].

Die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen zwar morphologischen Veränderungen in hoher Auflösung, gerade bei der sekundär chronischen Osteomyelitis geraten diese Methoden aufgrund der nahezu immer stark veränderten Knochenmorphologie und etwaiger Implantate oft an ihre Grenzen [123].

Die nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren beruhen auf der Darstellung funktioneller bzw. pathophysiologischer Veränderungen [123]. Bei der Skelettszintigraphie werden jedoch nicht nur Entzündungsvorgänge, sondern auch andere Knochenstoffwechselveränderungen dargestellt. Insbesondere bei

der sekundär chronischen Osteomyelitis ist die Differenzierung zwischen reparativen Knochenumbauvorgängen und entzündlichen Prozessen schwierig. Bei der spezifischen Leukozyten-/Granulozytenszintigraphie ist die genaue Lokalisation des Entzündungsherdes aufgrund fehlender anatomischer Landmarken problematisch [96]. Eine Kombination von morphologischer und funktioneller Bildgebung wäre daher wünschenswert, um die Vorteile beider Methoden zu kombinieren.

2 Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob durch eine Kombination von morphologischer und funktioneller Bildgebung die Diagnostik der sekundär chronischen Osteomyelitis verbessert werden kann. Im Einzelnen sollte überprüft werden, ob

- 1) die diagnostische Genauigkeit der Granulozytenszintigraphie im Nachweis oder Ausschluß einer sekundär chronischer Osteomyelitis durch Anwendung der Tomographie (SPECT) und Kombination mit einer low dose CT (SPECT/low dose CT) gesteigert werden kann,

und ob

- 2) auf diese Weise eine zuverlässige Differenzierung zwischen Knochen- und Weichteilinfekten möglich ist.

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut

Zwischen Dezember 2002 und Juni 2005 wurden 31 Patienten (11 Frauen und 20 Männer) wegen einer vermuteten sekundär chronischer Osteomyelitis zur Durchführung einer Granulozytenimmunszintigraphie in die Abteilung Nuklearmedizin im Universitätsklinikum Tübingen überwiesen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 19 und 83 Jahre alt, das Durchschnittsalter lag bei 56,2 Jahren.

Die Verdachtsdiagnose ergab sich aufgrund klinischer Zeichen wie Schwellung, Überwärmung, Rötung, Schmerz, Fieber oder Fistelbildung und/oder typischen Laborparametern.

Bei 15 Patienten lag ein Zustand nach Fraktur und/oder Weichteilverletzung vor, in 12 Fällen eine postoperative Situation. Bei zwei Patienten war in der Vorgeschichte eine periphere arterielle Verschlusskrankung bekannt, in deren Verlauf sich ein Ulcus mit fraglicher Knochenentzündung gebildet hatte. In einem Fall bestand eine Osteomyelitis unklarer Genese in der Vorgeschichte, bei einem weiteren Patienten eine Pannikulitis mit Abszessbildung unklarer Ausdehnung.

3.2 Bildgebende Diagnostik

Granulozytenimmunszintigraphie

Bei der Granulozytenimmunszintigraphie wurde ein mit Tc-99m markierter muriner monoklonaler Antikörper gegen NCA-95 (Scintimmun Granulocyte, CIS Bio International) eingesetzt. Der Antikörper reagiert mit mehr als 90% der Granulozyten des peripheren Blutes sowie auch mit Myelozyten des Knochenmarks. Den Patienten wurde 0,5 mg des mit 700-800 MBq Tc-99m markierten Antikörpers langsam intravenös injiziert. Sofort nach der Injektion wurden Blutpoolszintigramme der klinisch auffälligen Bereiche sowie

Ganzkörperaufnahmen angefertigt. Nach jeweils 4 und 24 Stunden wurden die Aufnahmen wiederholt.

Um genauere Informationen über die Kinetik der Antikörperverteilung zu erhalten, wurden die Szintigramme mit der sogenannten ROI (Region of Interest)-Technik bearbeitet. Unter einer ROI versteht man den Bereich eines Szintigramms, für den man die Zahl der hier gemessenen Ereignisse (Counts) bestimmt und ggf. mit einer anderen (Referenz-) Region vergleicht. Im Falle einer aktiven Entzündung sollte der zerfallskorrigierte Messwert ansteigen, wobei eine Zunahme von $\geq 10\%$ als beweisend angesehen wird.

SPECT

Die planare wie auch die tomographische Bildgebung (SPECT) erfolgte mittels einer Doppelkopf-Gammakamera (Millenium VG & Hawkeye, GE Medical Systems, Milwaukee, WI), die mit einem integriertem Röntgen-Transmissionssystem (Low-dose CT) ausgerüstet ist.

SPECT (single photon emission computed tomography) ist eine tomographische nuklearmedizinische Aufnahmetechnik, bei der die Radionuklidverteilung im Körper schichtweise dargestellt wird. Mittels einer oder mehrerer um das zu untersuchende Körpervolumen rotierender Detektoren erhält man einen 3D-Datensatz der Radioaktivitätsverteilung, der durch geeignete Rekonstruktionsverfahren zu Schnittbildern verarbeitet wird.

Mit einer zusätzlichen Transmissionsmessung kann die Schwächung der Gammastrahlung durch Absorption im Gewebe berücksichtigt werden (Absorptionskorrektur).

Die SPECT erfolgte jeweils nach 24 Stunden, nachdem zuvor der vermutete Entzündungsbereich anhand der planaren Bilder identifiziert worden war [16].

Bildfusion

Bei der Bildfusion handelt es sich um ein Verfahren, bei dem Bildserien unterschiedlicher Untersuchungsmodalitäten zu einer neuen Serie kombiniert werden, um die jeweiligen Vorteile der Modalitäten miteinander zu verknüpfen. Das fusionierte Bild enthält dabei in der Regel im Hintergrund die Bildinformation einer Modalität mit hoher anatomischer Präzision (z.B. der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie). Im Bildvordergrund wird eine zweite Bildserie farbig kodiert eingeblendet, die eine funktionelle Information enthält (z.B. PET oder SPECT).

Die Bildfusion kann unter Benutzung anatomischer Landmarken retrospektiv vorgenommen werden, oder, wie bei den vorliegenden Untersuchungen, mit einem Hybridgerät, das beide Modalitäten vereinigt und mit entsprechender Software ausgestattet ist.

Die Bildanalyse erfolgt an einer Workstation mit der Möglichkeit zur nachträglichen Korrektur bzw. Optimierung der Bildfusion.

Mit der hier verwendeten Multifunktions-Gammakamera mit integrierter rotierender Röntgenröhre wurde erstmals eine Fusion von Daten der SPECT und einer low-dose CT für alle nuklearmedizinischen Untersuchungstechniken möglich, wobei die CT-Daten primär zur Schwächungskorrektur der nuklearmedizinischen Daten und nicht zur morphologischen Bildanalyse vorgesehen sind. Ihre Bildqualität lässt jedoch insbesondere im Skelettbereich eine gute topographisch anatomische Analyse zu, die zu einer exakteren Beschreibung und Deutung der nuklearmedizinischen Befunde genutzt werden kann [29].

Bildanalyse

Die Bildinterpretation erfolgte stufenweise. Hierbei wurden die Datensätze jeweils getrennt von einem Radiologen bzw. Nuklearmediziner ausgewertet. Im zweiten Schritt wurden SPECT und low-dose CT gemeinsam von einem Nuklearmediziner und einem Radiologen bewertet. Erst in Schritt 3 wurden die

fusionierten Bilder (Verschmelzung der funktionellen und anatomischen Daten) zur Diagnostik herangezogen.

Es wurden bei allen Analysen einheitliche Kriterien verwendet: Zuerst musste entschieden werden, ob ein entzündlicher Prozess vorliegt. Des Weiteren musste festgelegt werden, ob eine Knochenentzündung oder ein reiner Weichteilinfekt vorliegt oder eine präzise Lokalisation der Entzündung nicht erreicht werden kann. Außerdem sollte bewertet werden, ob eine eindeutige Aussage aufgrund mangelnder Bildqualität nicht möglich war.

Für die quantitative Analyse wurde die Zunahme der Antikörper-Anreicherung von der 4- zur 24-Stunden Messung in einer gewählten Region Of Interest (ROI) ermittelt. Lag der Quotient $\geq 1,1$ wurde dies als Hinweis für einen entzündlichen Prozess gewertet.

Für die Bildinterpretation wurden die Untersucher über die Vorgeschichte der Patienten einschließlich stattgehabter Traumen oder Operationen in Kenntnis gesetzt.

Statistische Analyse

Es wurden jeweils die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis einer sekundär chronischen Osteomyelitis berechnet. Außerdem wurde für die statistische Auswertung der Kappa- Koeffizient als Maß für den Grad der Übereinstimmung und der Pearson´sche Korrelationskoeffizient als Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs ermittelt.

Der Kappa-Koeffizient

Der Kappa-Koeffizient ist ein Maß für den Grad der Übereinstimmung der Beurteilung von gleichen Objekten bzw. Tatbeständen durch zwei Personen und bringt nominale Merkmale in Zusammenhang. Der Kappa-Koeffizient macht daher keine Aussage über die Validität der Messung. Der Wertebereich des Kappa-Koeffizienten liegt zwischen -1 und +1. Kappa nimmt den Wert 0 an, wenn der erreichte Anteil übereinstimmender Bewertungen genau dem Anteil

übereinstimmender Beurteilungen bei zufälliger Bewertung entspricht. Kappa = +1 tritt ein, wenn beide Personen alle Objekte übereinstimmend beurteilen, Kappa = -1 ist nur dann möglich, wenn keine übereinstimmenden Beurteilungen auftreten und der Anteil zufällig erwarteter Übereinstimmungen maximal ist [21].

Tabelle 1

Auswertung der Kappa Werte	
Kappa	Interpretation
<0	Keine Übereinstimmung
0.00-0.19	Schlechte Übereinstimmung
0.20-0.39	Geringe Übereinstimmung
0.40-0.59	Mäßige Übereinstimmung
0.60-0.79	Gute Übereinstimmung
0.80-1.00	Sehr gute Übereinstimmung

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient

Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er nimmt Werte zwischen -1 und 1 an. Bei einem Wert von +1 (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Merkmale überhaupt nicht linear voneinander ab. Allerdings können diese ungeachtet dessen in nicht-linearer Weise voneinander abhängen.

Ein Korrelationskoeffizient > 0 bei positiver Korrelation bzw. < 0 bei negativer Korrelation zwischen x und y berechtigt nicht a priori zur Aussage, es bestehe ein statistischer Zusammenhang zwischen x und y . Eine solche Aussage ist nur gültig, wenn der ermittelte Korrelationskoeffizient signifikant ist. Ein signifikanter Zusammenhang besteht bei einem P- Wert $< 0,05$ [38].

Validierungskriterien

Zur Validierung der Ergebnisse wurde in 18 Fällen der operative Befund herangezogen. Zusätzlich wurde bei jedem dieser Patienten im Rahmen der operativen Therapie ein mikrobiologischer Abstrich entnommen. In den weiteren 13 Fällen diente die klinische Verlaufsbeobachtung über mindestens 6 Monate zur Validierung.

Die operative Therapie erfolgte zwischen einem Tag und 7 Monaten nach der Szintigraphie. Im Falle eines positiven intraoperativ gewonnenen Abstrichs erfolgte im Durchschnitt ab 3 bis 5 Tage postoperativ die Durchführung einer testgerechten Antibiose. In einigen Fällen wurde intraoperativ eine Antibiotikakette eingelegt. Eine konservative Therapie erfolgte bei einigen Patienten im Rahmen der klinischen Verlaufsbeobachtung. Hierbei bekamen einige Patienten prophylaktisch ein Breitbandantibiotikum. Des Weiteren wurden bei Verdacht auf ein nichtentzündliches Geschehen körperliche Schonung und Physiotherapie empfohlen.

Weiterführende Diagnostik wie die Bestimmung von Entzündungsparametern und weitere radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungsergebnisse lagen insbesondere für die nicht operativ gesicherten Fälle vor, um die Diagnose zu festigen.

4 Ergebnisse

In die vorliegende Auswertung wurden 31 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer sekundär chronischen Osteomyelitis eingeschlossen.

Als definitive Diagnose fand sich bei 16 dieser Patienten eine Osteomyelitis, bei 6 Patienten eine Weichteilentzündung und bei 9 Patienten konnte ein entzündliches Geschehen ausgeschlossen werden. Eine Zusammenfassung der klinischen Daten findet sich in den Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2. Patientendaten mit Angaben zu Diagnose, Befunden, Vorgeschichte und Validierung

Pat	m/w	Alter	Diagnose	Quotient	Szintigraphie	Val	Vorgeschichte
1	m	37	OM	0,81	Keine Entz.	OP	Tibiakopffraktur rechts
2	m	76	OM	1,27	Keine Entz.	OP	OSG-Fraktur rechts
3	m	48	OM	2,66	OM	Verlauf	Femur-Fraktur rechts
4	w	71	OM	1,30	WT- Infekt	OP	Schenkelhalsfraktur links
5	m	56	OM	1,14	Keine Entz.	OP	Fersenbeinfraktur links
6	w	42	OM	1,45	OM	Verlauf	Tibiakopffraktur links
7	w	73	OM	1,85	OM	OP	Hüft-TEP links
8	m	30	OM	1,28	WT- Infekt	OP	Unterschenkelfraktur rechts
9	m	65	OM	1,19	OM	OP	pAVK rechts
10	m	44	OM	1,00	Keine Entz.	OP	Schenkelhalsfraktur rechts
11	m	47	OM	0,97	Keine Entz.	OP	Schenkelhalsfraktur links
12	m	63	OM	0,97	Keine Entz.	OP	Arthrodese OSG rechts
13	w	43	OM	1,33	Keine Entz.	OP	Femurfraktur links
14	w	73	OM	1,16	Keine Entz.	OP	Arthroskopie
15	m	68	OM	1,77	OM	OP	Hüft TEP links
16	w	83	OM	1,36	Entz. ohne Lok.	OP	Femurfraktur rechts
17	m	76	WT-Infekt	1,04	Keine Entz.	Verlauf	Muskelfaserriß links
18	m	75	WT-Infekt	1,09	Keine Entz.	OP	Unterschenkelfraktur rechts
19	w	48	WT-Infekt	1,09	Keine Entz.	OP	Seromresektion

20	w	75	WT-Infekt	2,18	OM	OP	Knie TEP rechts
21	m	57	WT-Infekt	1,40	OM	Verlauf	pAVK links
22	m	64	WT-Infekt	0,98	Keine Entz.	Verlauf	Unterschenkelfraktur rechts
23	w	19	Keine Entz.	1,01	Keine Entz.	Verlauf	Chron. OM unklarer Genese am proximalen Femur
24	m	74	Keine Entz.	0,92	Keine Entz.	Verlauf	Hüft TEP rechts
25	m	54	Keine Entz.	0,85	Keine Entz.	Verlauf	Panniculitis mit Abszessbildung
26	m	35	Keine Entz.	0,72	Keine Entz.	Verlauf	Innenmensikusteilresektion links
27	m	48	Keine Entz.	1,00	Keine Entz.	Verlauf	Femurfraktur rechts
28	w	82	Keine Entz.	1,03	Keine Entz.	Verlauf	Knie TEP links
29	w	51	Keine Entz.	1,04	OM	Verlauf	Knie TEP links
30	m	62	Keine Entz.	0,80	Keine Entz.	OP	Knie TEP rechts
31	m	48	Keine Entz.	0,96	Keine Entz.	Verlauf	Spongiosaplastik Unterkiefer links

Abkürzungen:

Pat. = Patientenummer;

m = männlich; w = weiblich;

OM = Osteomyelitis; WT = Weichteil; Entz = Entzündung;

Val = Validierung; OP = Operation, Quotient= Anreicherungsquotient 24h / 4h;

Tabelle 3: Klinische Daten bei Patienten ohne Entzündung

Pat.	Definitive Diagnose	Validierung	Vorgeschichte
23	Ausschluß eines Rezidiv bei Z.n. chronischer OM unklarer Genese	Verlauf	Chronische OM unklarer Genese am prox. Femur
24	Ausschluß einer chronischen OM bei Z.n. Fistelbildung nach Hüft-TEP	Verlauf	Hüft TEP rechts
25	Ausschluß eines Entzündungsfokuse, Chronischer Reizzustand	Verlauf	Panniculitis mit Abszessbildung
26	Chronischer Reizzustand bei Überbelastung und Z.n. Arthroskopie	Verlauf	Innenmeniskusteilresektion links
27	Unklare Schmerzsymptomatik	Verlauf	Femurfraktur rechts
28	Chronischer Reizzustand	Verlauf	Knie TEP links
29	Chronischer Reizzustand	Verlauf	Knie TEP links
30	Intraartikuläre Vernarbungen bei Z.n. Knie-TEP	OP	Knie TEP rechts
31	Ausschluß einer chron. OM nach Spongiosaplastik bei Knochenzyste	Verlauf	Spongiosaplastik Unterkiefer links

Abkürzungen:

Pat. = Patientennummer;

OP = Operation;

4.1 Ergebnisse der planaren Szintigraphie und SPECT

Die Auswertung ergab bei der planaren Szintigraphie bei 6 von 16 Patienten mit gesicherter Osteomyelitis einen pathologischen Befund. Bei allen Patienten mit nachgewiesenem floriden Weichteilinfekt wurde kein pathologischer Befund festgestellt.

Die Auswertung von planarer Szintigraphie und SPECT war bei 7 von 16 Patienten mit gesicherter Osteomyelitis und bei 1 von 6 Patienten mit nachgewiesenem floriden Weichteilinfekt positiv.

Hieraus errechnete sich für die planare Szintigraphie/Kombination aus planarer Szintigraphie und SPECT eine Sensitivität von 38%/ 38% (Osteomyelitis) bzw. 0%/ 17% (Weichteilinfekt). Die Sensitivität für den Entzündungsnachweis lag somit insgesamt bei 27%/ 32%.

Bei 8 von 9 Patienten mit ausgeschlossener Entzündung erbrachte die planare Szintigraphie, bei 7 von 9 die SPECT einen negativen Befund. Hieraus errechnete sich eine Spezifität von 89%/ 78%.

Tabelle 4 Vergleich Ergebnisse planare Szintigraphie und SPECT

Infektionstyp	Anzahl	SPECT		Planare Szintigraphie	
		Richtig	Falsch	Richtig	Falsch
Entzündung gesamt	22	7	15	6	16
Knochenbeteiligung	16	6	10	6	10
Weichteilinfekt	6	1	5	0	6
kein entzündlicher Prozess	9	7	2	8	1

Der Kappa- Koeffizient ergibt mit einem Wert von 0,11/ 0,18 eine schlechte Übereinstimmung zwischen der Auswertung der vorliegenden szintigraphischen und SPECT- Untersuchungen und den tatsächlichen klinischen Ergebnissen.

4.2 Ergebnisse von SPECT und low-dose CT

Im zweiten Schritt wurden die SPECT- und CT- Untersuchung parallel ausgewertet. Hierbei ergab bei 8 von 16 Patienten mit gesicherter Osteomyelitis und bei 2 von 6 Patienten mit nachgewiesenem floriden Weichteilinfekt ein pathologischer Befund. Hieraus errechnet sich eine Sensitivität von 50% bzw. 33% und für den Entzündungsnachweis generell von 46%.

Bei 7 von 9 Patienten mit ausgeschlossener Entzündung lieferten SPECT und CT ein negatives Ergebnis. Hieraus errechnete sich eine Spezifität von 78%.

Tabelle 5. Vergleich SPECT/ CT

Infektionstyp	Anzahl	SPECT und CT	
		Richtig	Falsch
Entzündung gesamt	22	10	12
Knochenbeteiligung	16	8	8
Weichteilinfekt	6	2	4
kein entzündlicher Prozess	9	7	2

Bei dieser Untersuchung hat der Kappa-Koeffizient den Wert 0,30. Es liegt eine geringe Übereinstimmung zwischen der SPECT/ CT Untersuchung und dem tatsächlichen klinischen Befund vor.

4.3 Ergebnisse der Fusionsbildgebung (kombinierte SPECT / low-dose CT)

Als letzter Schritt wurde die Fusionsbildgebung ausgewertet. Hier ergab sich bei 15 von 16 Patienten mit gesicherter Osteomyelitis und bei 3 von 6 Patienten mit floridem Weichteilinfekt ein pathologischer Befund entsprechend einer Sensitivität von 94% bzw. 50%. Die Sensitivität für den Entzündungsnachweis betrug 82%. Bei allen Patienten mit ausgeschlossener Entzündung fand sich ein negativer Befund. Hieraus errechnete sich eine Spezifität von 100%.

Tabelle 6. Vergleich Fusion

Infektionstyp	Anzahl	Fusion	
		Richtig	Falsch
Entzündung gesamt	22	18	4
Knochenbeteiligung	16	15	1
Weichteilinfekt	6	3	3
Kein entzündlicher Prozess	9	9	0

Der Kappa- Koeffizient liegt hier bei einem Wert von 0,78. Dies spricht für eine gute Übereinstimmung der ausgewerteten Fusionsbildgebung und dem tatsächlichen klinischen Befund.

Tabelle 7. Übersicht SPECT, SPECT/ CT und Fusion

Diagnose	Anzahl	SPECT		SPECT/ CT		Bildfusion	
		Richtig	Falsch	Richtig	Falsch	Richtig	Falsch
Entzündung	22	7	15	10	12	18	4
Osteomyelitis	16	6	10	8	8	15	1
Weichteilentzündung	6	1	5	2	4	3	3
Keine Entzündung	9	7	2	7	2	9	0

4.4 Vergleich der szintigraphischen Ergebnisse nach Art der Befundvalidierung

Da bei 40% der Untersuchungen (13/31) die Validierung der Befunde nicht invasiv, d.h. nur anhand von klinischen Verlaufsdaten erfolgte, wurde geprüft, ob die Art der Validierung einen Einfluß auf die ermittelten Ergebnisse hatte (Tabelle 8). Hierbei zeigte sich, dass in der Verlaufs-Gruppe erwartungsgemäß Patienten mit ausgeschlossenenem Infekt überwogen (8/13) während diese in der OP-Gruppe eine Rarität waren (1/18). Dementsprechend fand sich in der OP-Gruppe eine große Anzahl an pathologischen Befunden (17/18), die hingegen in der Verlaufs- Gruppe seltener waren (5/13).

Da durch die Hinzunahme der SPECT und CT sowie der Fusionsbildgebung die Sensitivität der Methode gesteigert wird, mag dies erklären, warum SPECT und CT sowie die Bildfusion in der Verlaufsgruppe im Gegensatz zur OP- Gruppe zu einer nicht ganz so ausgeprägten Steigerung der Sensitivität für den Entzündungsnachweis führten.

Tabelle 8. Vergleich der operativ bzw. durch Verlaufsbeobachtung validierten Befunde

Validierung	Anzahl	SPECT		SPECT/ CT		Fusion	
		Richtig	Falsch	Richtig	Falsch	Richtig	Falsch
OP	18	5	13	8	10	16	2
Entzündung Σ	17	4	13	8	9	15	2
OM	14	4	10	7	7	13	1
WT- Infekt	3	0	3	1	2	2	1
Keine Entz.	1	1	0	0	1	1	0
Verlauf	13	9	4	9	4	11	2
Entzündung	5	3	2	3	2	5	0
OM	2	2	0	1	1	2	0
WT- Infekt	3	1	2	1	2	1	2
Keine Entz.	8	6	2	7	1	8	0

Abkürzungen:

OM = Osteomyelitis; WT = Weichteil; Entz = Entzündung;

OP = Operation;

4.5 Analyse falsch positiver und falsch negativer Befunde

Nachfolgend sollen die erhobenen falsch positiven und falsch negativen Befunde näher untersucht werden, um mögliche Ursachen identifizieren zu können. Aus Tabelle 9 wird deutlich, dass durch Anwendung der Bildfusion die Anzahl falscher Befunde drastisch abnahm. Dies betraf insbesondere den Nachweis einer Osteomyelitis. Bei der Detailanalyse der falschen Befunde der Fusionsbildgebung (Tabelle 10) fällt auf, dass einer der beiden falsch negativen Befunde nach vorausgegangener zweimonatiger Antibiotikatherapie auftrat, des weiteren bestand bei diesem Patienten der Zustand nach multiplen operativen Eingriffen sowie dem Einbau und Wechsel einer Hüfttotalendoprothese. Bei dem anderen Befund war die quantitative Auswertung grenzwertig positiv (Quotient 1,09), so dass hier tatsächlich von einem (wenn auch schwer zu deutenden) pathologischen Befund ausgegangen werden darf. Bei den falsch negativen Befunden lagen jeweils Entzündungen vor, die jedoch nicht korrekt lokalisiert wurden (Osteomyelitis anstelle von Weichteilinfekt).

Tabelle 9. Übersicht falsch positiver bzw. falsch negativer Befunde

Definitive Diagnose	Anzahl	SPECT		SPECT/ CT		Fusion	
		Falsch-positiv	Falsch-negativ	Falsch-positiv	Falsch-negativ	Falsch-positiv	Falsch-negativ
Entzündung gesamt	22	-	12	-	8	-	2
Osteomyelitis	16	-	10	-	8	-	1
Weichteilinfekt	6	-	5	-	4	-	3
Keine Entzündung	9	2	-	2	-	0	-
Gesamt	31	2	15	2	12	0	4

Tabelle 10. Falsch negative Befunde der Fusionsbildgebung

Pat.	Vorgeschichte	Diagnose	Fusion	Quotient	CRP/ Leukos	Anmerkung
11	Schenkelhalsfraktur links	OM	Keine Entzündung	0,97	25,3/ 7,2	Antibiotikatherapie vor Bildgebung
19	Seromresektion	WT- Infekt	Keine Entzündung	1,09	14,0/ 5,9	-
17	Muskelfaserriß links	WT- Infekt	OM	1,04	0,0/ 3,8	-
22	Unterschenkelfraktur rechts	WT- Infekt	OM	0,98	13,4/ 5,1	-

Abkürzungen:

Pat. = Patientenummer;

OM = Osteomyelitis; WT = Weichteil;

Quotient = Anreicherungsquotient 24h / 4h;

CRP = C- reaktives Protein in mg/ dl; Referenzbereich: < 0,5 mg/ dl;

Leukos = Leukozyten in 1000/ µl; Referenzbereich: 4,3- 10,8 1000/ µl;

4.6 Quantitative Auswertung und entzündungstypische Laborparameter

Für die quantitative Auswertung der Szintigramme wurde die Zunahme der Antikörper-Anreicherung von der 4- zur 24-Stunden Messung in der vermuteten Entzündungsregion berechnet. Lag der Quotient $\geq 1,1$ wurde dies als Hinweis für einen entzündlichen Prozess gewertet. Der Kappa- Koeffizient ergab mit einem Wert von 0,47 eine mäßige Übereinstimmung mit dem klinischen Befund. Die Sensitivität lag bei 72%, die Spezifität bei 100%. Eine zusammenfassende Übersicht über die Ergebnisse der Quantifizierung findet sich in Tabelle 12.

Unter den bestimmten Laborparametern wurden hinsichtlich der Entzündungsdiagnose CRP und die Leukozytenanzahl geprüft. Für die CRP ergab sich eine Sensitivität von 81%, für die Leukozytenanzahl nur eine Sensitivität von 18%.

Tabelle 11. Quantifizierung und Entzündungsparameter

		Quotient		CRP		Leukozyten	
		<1,1	$\geq 1,1$	<0,5	$\geq 0,5$	<10,8	$\geq 10,8$
Entzündung gesamt	22	6	16	4	18	18	4
OM	16	4	12	2	14	13	3
WT- Infekt	6	2	4	2	4	5	1
Keine Entzündung	9	9	0	3	6	9	0

Abkürzungen:

OM = Osteomyelitis; WT = Weichteil;

Quotient= Anreicherungsquotient 24h / 4h;

CRP= C- reaktives Protein in mg/ dl; Referenzbereich: < 0,5 mg/ dl;

Leukos= Leukozyten in 1000/ μ l; Referenzbereich: 4,3- 10,8 1000/ μ l;

Bei Patienten mit ausgeschlossenen Entzündungsprozess stimmte sowohl der Quotient als auch die Tendenz der Leukozytenanzahl mit dem Ergebnis überein. Lediglich die Werte des CRP zeigten teilweise relevante Diskrepanzen. In einem Fall wies das CRP einen Wert von 96,70 mg/dl auf, es lag ein chronischer Reizzustand mit persistierender Schmerzsymptomatik nach Einlage einer Knieendtotalprothese vor. Klinisch und röntgenologisch gab es jedoch kein Hinweis für eine entzündliche Lockerung der Prothese. Bei einem weiteren Patienten lag der CRP-Wert bei 19,00 mg/dl. In diesem Fall lag eine noch unklare Schmerzsymptomatik vor. Aufgrund der Entzündungsparameter sowie weiterer Symptomatik wie Nachtschweiß und rezidivierende Fieberschübe ergab sich der Verdacht auf ein Tumorgeschehen. Die weitere laborchemische und radiologische Diagnostik hatte bei Abschluß der Auswertung noch kein Ergebnis geliefert.

Kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Diagnose und den o.g. Parametern zeigte sich bei den entzündlichen Prozessen. In einigen Fällen korrelierten sowohl der Quotient als auch die Entzündungsparameter nicht mit dem Vorliegen eines entzündlichen Geschehens. Gerade das CRP zeigte zum Teil extreme Schwankungen in der Ausprägung. Die Leukozytenanzahl wies tendenziell eher niedere Werte auf.

Tabelle 12. Ergebnisse der quantitativen Auswertung der Szintigramme im Vergleich zu CRP und Leukozytenzahl und der definitiven Diagnose und dem Fusionsbefund

Pat.	Diagnose	Quotient	CRP	Leukos	Fusionsbefund
1	OM	0,81	0,00	6,0	OM
2	OM	1,27	13,00	5,4	OM
3	OM	2,66	0,00	6,2	OM
4	OM	1,30	29,00	8,1	OM
5	OM	1,14	8,30	8,1	OM
6	OM	1,45	0,80	6,0	OM
7	OM	1,85	195,70	7,3	OM
8	OM	1,28	111,00	16,6	OM
9	OM	1,19	6,20	13,0	OM
10	OM	1,00	18,90	4,4	OM
11	OM	0,97	25,30	7,2	Keine Entzündung
12	OM	0,97	5,50	5,2	OM
13	OM	1,33	11,00	9,9	OM
14	OM	1,16	8,20	8,4	OM
15	OM	1,77	0,63	19,0	OM
16	OM	1,36	2,30	9,7	OM
17	WT- Infekt	1,04	0,00	3,8	OM
18	WT- Infekt	1,09	14,00	5,9	WT- Infekt
19	WT- Infekt	1,09	0,04	8,2	Keine Entzündung
20	WT- Infekt	2,18	167,80	6,6	WT- Infekt
21	WT- Infekt	1,40	9,80	12,4	WT- Infekt
22	WT- infekt	0,98	13,40	5,1	OM
23	Keine Entz.	1,01	9,40	7,5	Keine Entzündung
24	Keine Entz.	0,92	8,40	4,4	Keine Entzündung
25	Keine Entz.	0,85	2,00	6,0	Keine Entzündung
26	Keine Entz.	0,72	0,00	7,2	Keine Entzündung
27	Keine Entz.	1,00	19,00	10,0	Keine Entzündung
28	Keine Entz.	1,03	96,70	5,6	Keine Entzündung
29	Keine Entz.	1,04	0,00	4,8	Keine Entzündung
30	Keine Entz.	0,80	1,90	5,9	Keine Entzündung
31	Keine Entz.	0,96	0,00	7,2	Keine Entzündung

Abkürzungen:

Pat. = Patientenummer;

OM = Osteomyelitis; WT = Weichteil;

Quotient= Anreicherungsquotient 24h / 4h;

CRP= C- reaktives Protein in mg/ dl; Referenzbereich: < 0,5 mg/ dl;

Leukos= Leukozyten in 1000/ µl; Referenzbereich: 4,3- 10,8 1000/ µl;

4.7 Szintigraphische Ergebnisse im Vergleich zu Erregernachweis und antibiotischer Vorbehandlung

Bei 18 Patienten wurde nach der Granulozytenszintigraphie eine operative Therapie durchgeführt. Bei allen diesen Patienten wurden ein oder mehrere mikrobiologische Abstriche entnommen. Bei 13 Patienten ergab sich ein positives Ergebnis und es erfolgte eine postoperative Antibiotikatherapie entsprechend dem Antibiogramm. Lediglich bei 5 Patienten fanden sich sterile Abstriche. Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die erfolgten Keimnachweise, Entzündungsparameter und den jeweiligen szintigraphischen Befund. Es zeigt sich, dass bei positivem Erregernachweis mehrheitlich auch pathologische szintigraphische Befunde erhoben wurden, daneben in einer relevanten Anzahl jedoch auch diskrepante Befunde (positiv oder negativ) auftraten, die zumindest teilweise durch eine antibiotische Therapie vor oder während der szintigraphischen Untersuchung erklärt werden können.

Tabelle 13 Intraoperativer Keimnachweis und szintigraphische Befunde

Pat.	Diagnose	Erreger	Antibiotika	Vorbehandlung	Quotient	Fusion
1	OM	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin	Lokal	0,81	OM
2	OM	S. epidermidis	Cefuroxim	Systemisch	1,27	OM
4	OM	MRSA	Vancomycin	Nein	1,30	OM
5	OM	Enterobacter cloacae	Ciprofloxacin	Systemisch	1,14	OM
7	OM	S. aureus	Cefuroxim	Systemisch	1,85	OM
8	OM	S. aureus	Cephazolin	Nein	1,28	OM
9	OM	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin	Nein	1,19	OM
10	OM	Enterokokkus faekalis	Ciprofloxacin/ Rifampicin	Nein	1,00	OM
11	OM	S. aureus/ vergrünende Streptokokken	Clindamycin	Systemisch	0,97	Keine Entz.
12	OM	S. epidermidis	Clindamycin	Nein	0,97	OM
13	OM	Steriler Abstrich	Keine Antibiotikagabe	Nein	1,33	OM
14	OM	Steriler Abstrich	Keine Antibiotikagabe	Nein	1,16	OM
15	OM	Steriler Abstrich	Keine Antibiotikagabe	Nein	1,77	OM
16	OM	Steriler Abstrich	Keine Antibiotikagabe	systemisch	1,36	OM
18	WT- Infekt	S. intermedius	Cephazolin	Nein	1,09	WT- Infekt
19	WT- Infekt	E. coli	Cotrim forte	Nein	1,09	Keine Entz.
20	WT- Infekt	S. aureus	Cephazolin	Nein	2,18	WT- Infekt
30	Keine Entz.	Steriler Abstrich	Keine Antibiotikagabe	Nein	0,80	Keine Entz.

Abkürzungen:

Pat. = Patientennummer;

OM = Osteomyelitis; WT = Weichteil;

Quotient= Anreicherungsquotient 24h / 4h;

S. aureus= Staphylokokkus aureus; S. epidermidis= Staphylokokkus epidermidis;

S. intermedius= Staphylokokkus intermedius; E. coli= Escherichia coli;

MRSA= Methicillin- resistenter Staphylokokkus aureus

In 8 von 18 Fällen mit erbrachtem Keimnachweis konnten Staphylokokken nachgewiesen werden. In Tabelle 14 sind diese Fälle mit den entzündungstypischen Laborparametern in Zusammenhang gesetzt.

Tabelle14. Vergleich Infektion mit Staphylokokken und Entzündungsparameter

Pat.	Diagnose	Erreger	CRP	Leukos	Fusion
2	OM	S. epidermidis	13,00	5,4	OM
4	OM	MRSA	29,00	8,1	OM
7	OM	S. aureus	195,70	7,3	OM
8	OM	S. aureus	111,00	16,6	OM
11	OM	S. aureus/ vergrünende Streptokokken	25,30	7,2	OM
12	OM	S. epidermidis	5,50	5,2	OM
18	WT- Infekt	S. intermedius	14,00	5,9	WT- Infekt
20	WT- Infekt	S. aureus	167,80	6,6	WT- Infekt

Abkürzungen:

Pat. = Patientenummer;

OM = Osteomyelitis; WT = Weichteil;

CRP = C- reaktives Protein in mg/ dl; Referenzbereich: < 0,5 mg/ dl;

Leukos= Leukozyten in 1000/ µl; Referenzbereich: 4,3- 10,8 1000/ µl;

S. aureus= Staphylokokkus aureus; S. epidermidis= Staphylokokkus epidermidis;

S. intermedius= Staphylokokkus intermedius;

Tabelle 15. Ergebnisse bei Patienten mit sterilem Abstrich

Pat.	Vorgeschichte	Diagnose	Vorbehandelt	Quotient	Fusion
13	Femurfraktur links	OM	nein	1,33	OM
14	Arthroskopie	OM	nein	1,16	OM
15	Hüft TEP links	OM	nein	1,77	OM
16	Femurfraktur rechts	OM	systemisch	1,36	OM
30	Knie TEP rechts	Keine Entz.	nein	0,80	Keine Entz.

Abkürzungen:

Pat. = Patientenummer;

OM = Osteomyelitis; WT = Weichteil;

Die Ergebnisse der Patienten (6/31), bei denen während der szintigraphischen Diagnostik eine lokale oder systemische Antibiotikatherapie erfolgte, sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 16. Patienten unter laufender Antibiotikatherapie zum Untersuchungszeitpunkt

Pat	Diagnose	Quotient	Fusion	CRP	Leukos	Antibiotika vor Diagnostik
1	OM	0,81	OM	0,0	6,0	lokale Antibiotikakette
5	OM	1,14	OM	8,3	8,1	Systemisch
11	OM	0,97	Keine Entz.	25,3	7,2	Systemisch
16	OM.	1,36	OM	2,3	9,7	Systemisch
23	Keine Entz.	1,01	Keine Entz.	9,4	7,5	Systemisch
24	Keine Entz.	0,92	Keine Entz.	8,4	4,4	lokale Antibiotikakette

Abkürzungen:

Pat. = Patientennummer;

OM = Osteomyelitis; WT = Weichteil;

Quotient= Anreicherungsquotient 24h / 4h;

CRP= C- reaktives Protein in mg/ dl; Referenzbereich: < 0,5 mg/ dl;

Leukos= Leukozyten in 1000/ µl; Referenzbereich: 4,3- 10,8 1000/ µl;

4.8 Kasuistiken

1. Fall: (Patient Nr.1)

37-jähriger Patient, männlich.

Anamnese: Z.n. Motorradunfall mit rechtsseitiger Tibiakopftrümmerfraktur, im Verlauf mehrere Revisionen, bei der Granulozytenszintigraphie lokal einliegende Antibiotika-Ketten.

CRP: 0 mg/dl, Leukozytenanzahl: 6000/ μ l.

Anreicherungsquotient: 0,81

Endgültige Diagnose (operative Validierung): Osteomyelitis des rechten Tibiakopfs mit Fistelung und Knochensequester, mikrobiologischer Abstrich: *Pseudomonas aeruginosa*

Planare Frühszintigramme: Sehr umschrieben erhöhte Perfusion (untere Reihe) und Blutpoolverteilung (obere Reihe) im rechten Unterschenkel proximal/lateral.

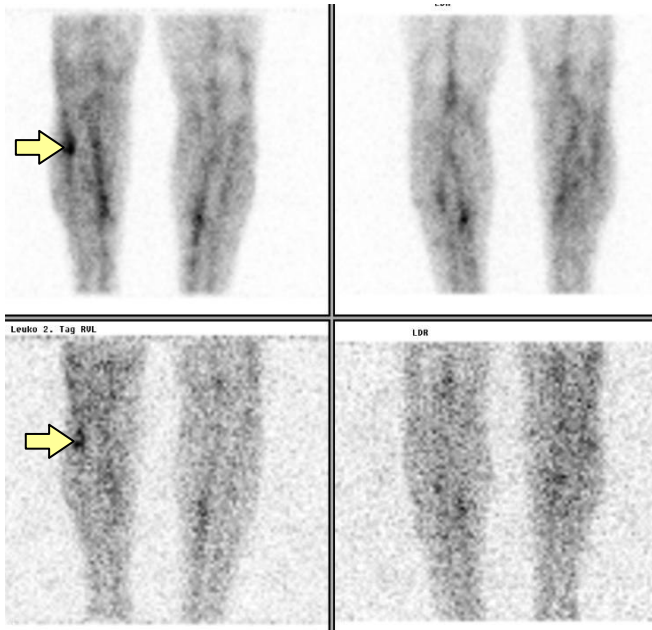


Abbildung 1

Low dose CT, SPECT und Bildfusion: Kleiner antero-lateraler Knochendefekt in der proximalen rechten Tibia mit fokaler Antikörper-/Granulozytenanreicherung in diesem Bereich.

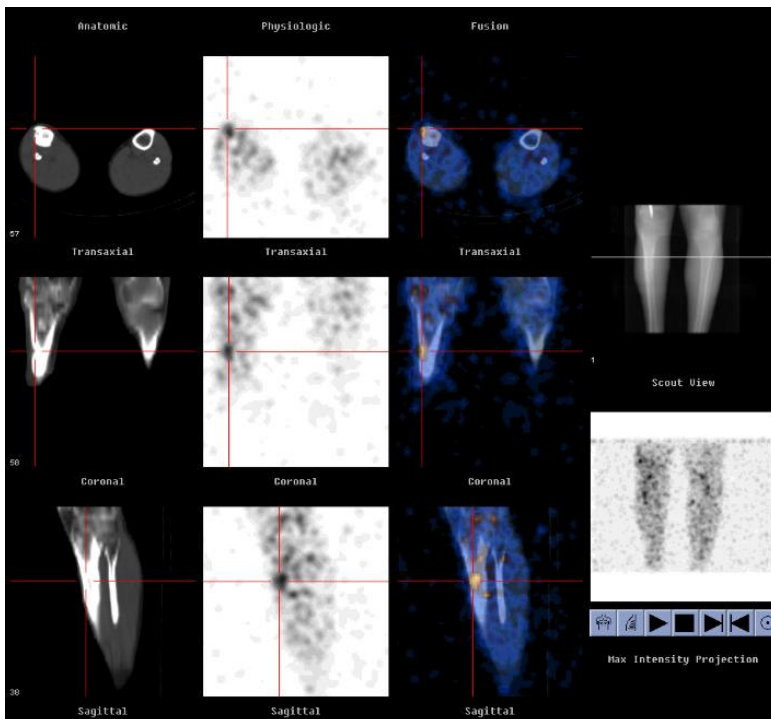


Abbildung 2

2. Fall: (Patient Nr. 26)

36-jähriger Patient, männlich

Anamnese: Z.n. Innenmeniskusteilresektion 2002, im Verlauf anhaltende Beschwerden.

CRP: 0 mg/dl, Leukozytenanzahl: 7200/ μ l.

Anreicherungsquotient: 0,72

Endgültige Diagnose (Validierung durch klinischen Verlauf):

Überlastungsreaktion, keine Entzündung.

Planare Szintigramme nach 4 und 24 Stunden: Diskrete Mehranreicherung im linken Femurkondylus.

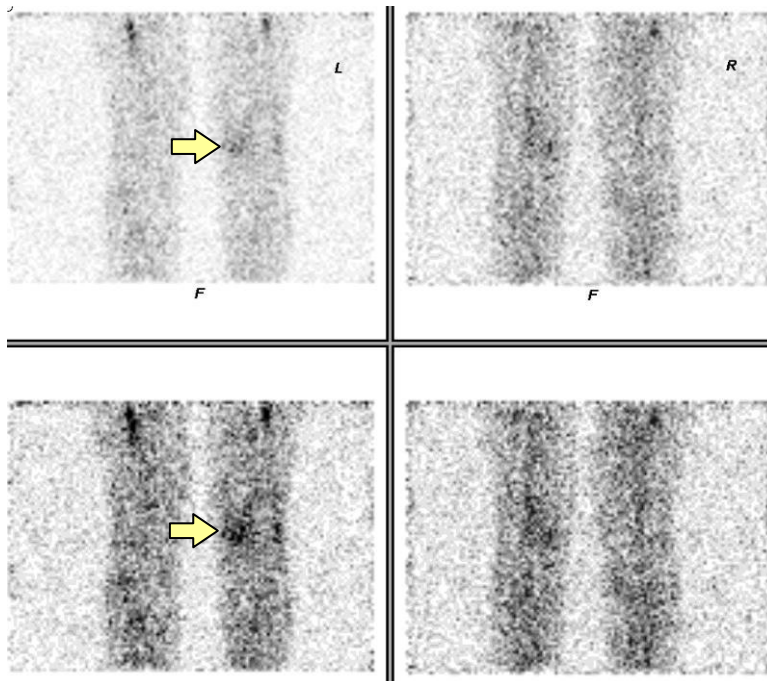


Abbildung 3

Low dose CT, SPECT und Bildfusion: Physiologischer Befund, keine Antikörper-/Granulozytenanreicherung im linken Kniegelenk.

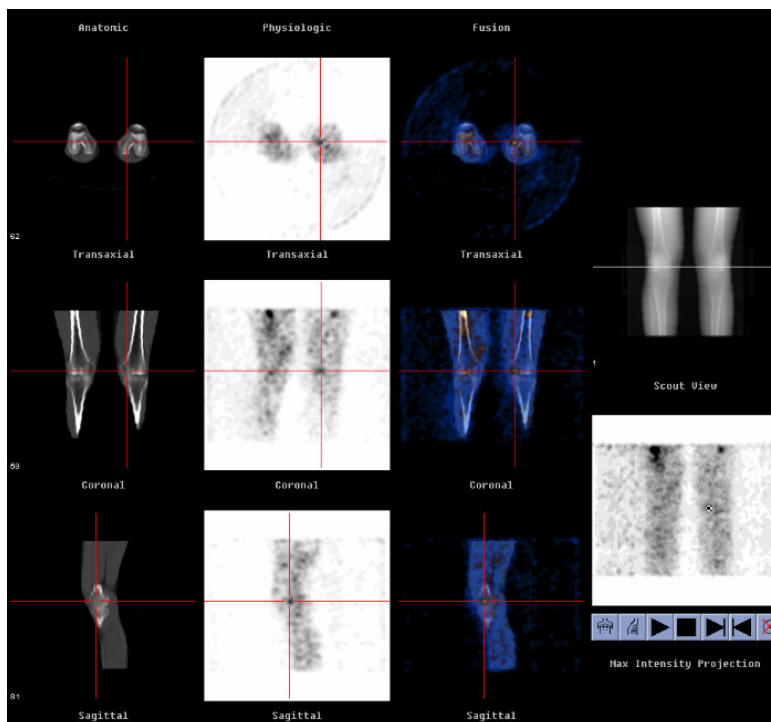


Abbildung 4

3. Fall: (Patient Nr. 8)

31-jähriger Patient, männlich

Anamnese: Z.n. Weichteilverletzung.

CRP: 111 mg/dl, Leukozytenanzahl: 16600/ μ l.

Quotient: 1,28

Endgültige Diagnose (operative Validierung): Osteomyelitis der rechten Tibia mit Sequester.

Planare Ganzkörperzintigraphie: Mehranreicherung im rechten distalen Unterschenkel.



Abbildung 5

Low dose CT, SPECT und Bildfusion: Anreicherung in der Markhöhle der rechten distalen Tibia im Sinne einer Osteomyelitis

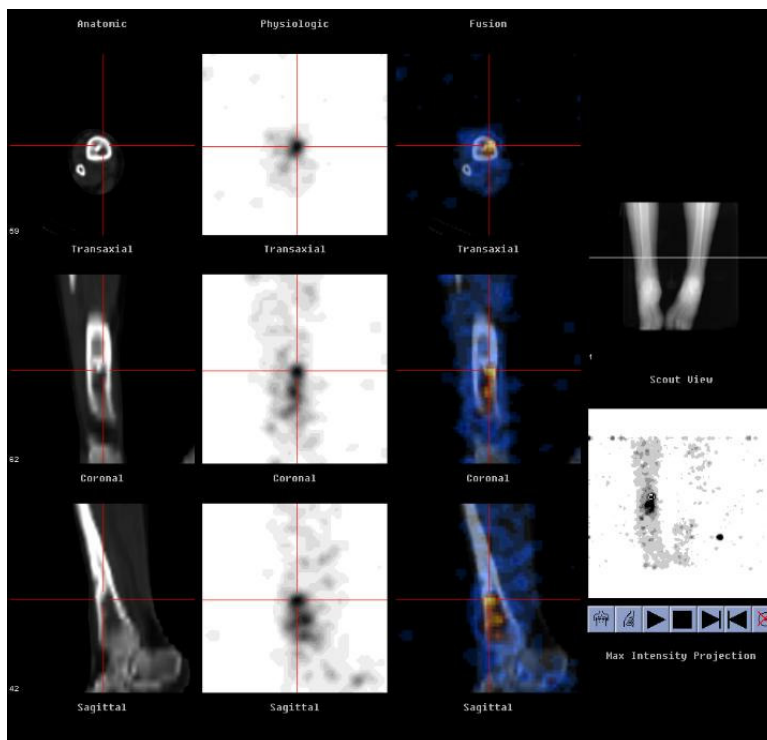


Abbildung 6

4. Fall: (Patient Nr. 23)

19-jähriger Patient, weiblich

Anamnese: Zust.n. Osteomyelitis des rechten proximalen Femurs unklarer Genese.

CRP: 9,4 mg/dl, Leukozytenanzahl: 7500/ μ l.

Anreicherungsquotient: 1,01.

Endgültige Diagnose (Validierung durch klinischen Verlauf): Kein florider Infekt, insbes. keine Osteomyelitis.

Planare Szintigramme des Beckens nach 4 (obere Reihe) und 24 Stunden (untere Reihe; jeweils links Sicht von ventral, rechts Sicht von dorsal): Defekt im Bereich des proximalen Femurs rechts, keine Antikörper/Granulozytenanreicherung.

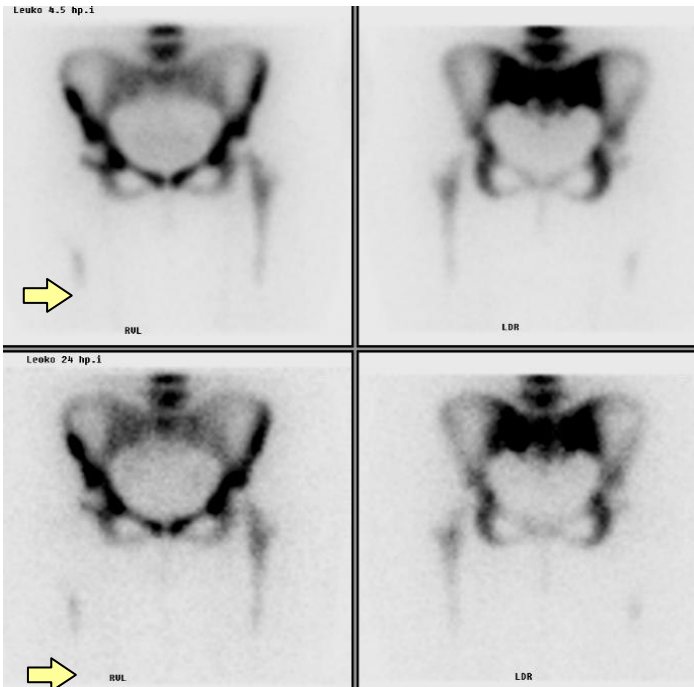


Abbildung 7

Low dose CT, SPECT und Bildfusion: Keine Antikörper/Granulozytenanreicherung, somit kein Nachweis einer leukozytenvermittelten Entzündung.

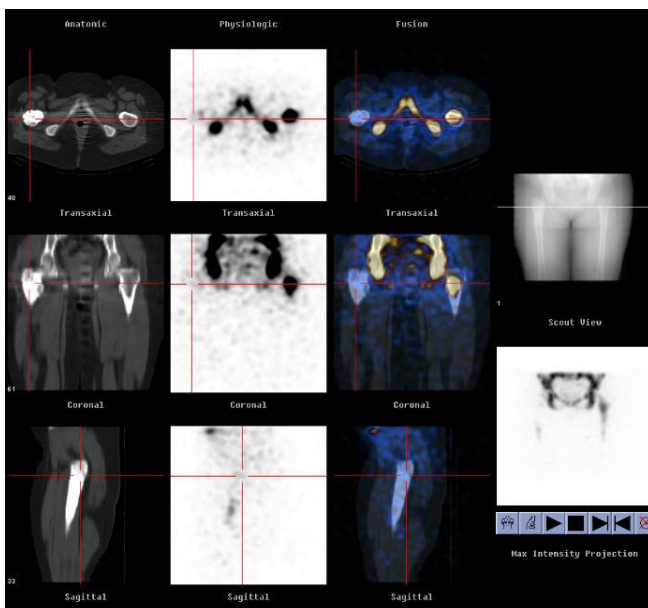


Abbildung 8

5 Diskussion

Die Diagnose der sekundär chronischen Osteomyelitis ist auch in der heutigen Zeit eine große Herausforderung für alle bildgebenden Verfahren. Nach Frakturen, Traumen und vor allem nach orthopädisch-/chirurgischen Eingriffen ist die Knochenstruktur oft derart gestört, dass eine entzündliche Knochenaffektion nur schwer nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann. Hinzu kommt, dass auch die klinischen Entzündungsparameter nicht ausreichend sensitiv bzw. spezifisch sind, um eine korrekte Diagnose zu stellen [1, 17].

Pathologische Umbauprozesse können zu einer Osteoplasie und/oder Osteolyse führen. Diese Umbauvorgänge lassen sich jedoch erst bei einem Verlust von mindestens 30-50% des Mineralsalzgehaltes röntgenologisch nachweisen. Demgegenüber kann die Skelettszintigraphie den Knochenmetabolismus bildlich darstellen und pathologische Veränderungen frühzeitig nachweisen [138]. Die nuklearmedizinische Bildgebung beruht grundsätzlich auf der Darstellung pathophysiologischer und pathobiochemischer Prozessen im Patienten [123].

Bereits 1975 erschienen drei wegweisende Arbeiten, die nuklearmedizinische Methoden zur Klärung einer fraglichen Osteomyelitis vorschlugen [135, 136, 137]. Duszinsky stellte fest, dass sich eine Osteomyelitis bereits Tage, bevor sie nativradiologisch fassbar ist, im Knochenszintigramm nachweisen lässt [135]. Gilday etablierte zusätzlich die Darstellung des Blutpools im Rahmen der Mehrphasenskelettszintigraphie [136] und im gleichen Jahr berichtete Deysine erstmals über den Stellenwert von Gallium-67 Ziträt in der Diagnostik der Osteomyelitis [137].

Ein genereller Nachteil aller szintigraphischen Techniken in Bezug auf die Infektlokalisation ist die vergleichsweise schlechte Bildauflösung, dazu je nach Art des Verfahrens auch der Mangel an anatomischer Bildinformation. Die SPECT ist in der Lage, die Sensitivität der planaren Bildgebung zu erhöhen [95], auch sie kann aber keine genauen anatomischen Landmarken zur Infektlokalisation bereitstellen. Die Fusion funktioneller und morphologischer

Bilder (SPECT und CT) wurde entwickelt, um diese Schwachpunkte zu überwinden und führte tatsächlich zu einer erheblichen Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit [96, 97].

Das Ziel dieser Auswertung war es, die Sensitivität und Spezifität der Fusionsbildgebung für den Nachweis bzw. Ausschluß einer chronischen Osteomyelitis zu prüfen und mit der planaren Szintigraphie und der reinen SPECT-Untersuchung zu vergleichen. Zusätzlich sollte der Wert einer quantitativen Analyse der Antikörper-Anreicherung von der 4- zur 24 Stunden-Messung untersucht werden. Als gebräuchliche Laborparameter wurden das C-reaktive Protein und die Leukozytenanzahl zum Vergleich herangezogen.

Im ersten Schritt wurden die Granulozytenszintigramme (planar und SPECT) bewertet. Die Sensitivität für den Entzündungsnachweis lag bei 27%/ 32%, für die Osteomyelitis betrug die Sensitivität 38%/ 38%, für reine Weichteilentzündungen lediglich 0%/ 17%. Die Spezifität lag bei 89%/ 78%. Da auch durch die SPECT keine präzisen anatomischen Informationen gewonnen werden konnten, blieben die Ergebnisse unbefriedigend. Insbesondere reine Weichteilinfekte ohne Knochenbeteiligung waren schwer von einer Osteomyelitis abzugrenzen. Das größte Problem bestand in den falsch negativen Befunden, die sich bei 4 von 6 Patienten mit einem Weichteilinfekt ergaben. Auch die Quantifizierung lieferte bei diesen Patienten jeweils Werte unterhalb der festgelegten Grenze für einen Entzündungsnachweis von 1,1.

Im zweiten Schritt wurde auch die im Rahmen der Fusionsbildgebung aufgezeichnete Low-dose CT bewertet. Die Sensitivität für den Entzündungsnachweis lag nun bei 46%, für die Osteomyelitis betrug die Sensitivität 50%, für die reinen Weichteilentzündungen 33%. Die Spezifität lag weiterhin bei 78%. Es konnte somit im Vergleich zur ausschließlichen SPECT nur eine mäßige Verbesserung der Sensitivität erreicht werden. Die parallele Betrachtung der morphologischen Bildgebung und SPECT erbrachte noch keine wesentliche Verbesserung in der Differenzierung zwischen Osteomyelitis und Weichteilinfekt.

Erst die Fusionsbildgebung ergab deutlich bessere Ergebnisse. Die Sensitivität für den Entzündungsnachweis lag nun bei 82%, für die Osteomyelitis betrug die Sensitivität 94%, die Spezifität 100%. Lediglich bei reinen Weichteilinfekten konnte auch die Fusionsbildgebung nur in 3 von 6 Fällen die richtige Diagnose stellen. Bei 3 Patienten war die Differenzierung gegenüber einer Osteomyelitis schwierig und es resultierten 2 falsch positive Ergebnisse. Ein Befund erwies sich als falsch negativ, der Weichteilinfekt wurde intraoperativ durch Nachweis von *Escherichia coli* bestätigt. Bei den Patienten mit einer Knochenbeteiligung wurde in 15 von 16 Fällen die richtige Diagnose gestellt. Nur bei einem Patienten kam es zu einem falsch negativen Befund.

Die quantitative Analyse der Antikörperanreicherung in suspekten Bereichen ist hilfreich für den Nachweis oder Ausschluß einer Infektion. Ein Quotient von $\geq 1,1$ wurde als Hinweis für einen entzündlichen Prozess gewertet. Hieraus ergab sich eine Sensitivität von 72%, und eine Spezifität von 100%. Bei insgesamt 6 von 22 Patienten mit nachgewiesenem Infekt ergab die Quantifizierung einen falsch negativen Befund. Bei 2 dieser Patienten könnte dies auf eine vorangegangene Antibiotikatherapie zurückzuführen sein, wie bereits früher diskutiert wurde [160]. In einer ähnlichen Studie von Horger et al. [17] gab es bei der Quantifizierung keine falsch negativen Befunde, die Nachweisgrenze für eine floride Entzündung wurde in dieser Arbeit auf 1,0 festgelegt. Bei 10 von 22 Patienten mit einer Entzündung lag der Quotient allerdings an der unteren Grenze bei 1,0.

Im Rahmen der Entzündungsdiagnostik wurde bei allen Patienten das C-reaktive Protein sowie die Leukozytenanzahl bestimmt. In beiden Fällen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem floriden Entzündungsprozess und einer Erhöhung des CRP bzw. einer Leukozytose feststellen. Gerade bei chronischen Entzündungsprozessen sind Laborparameter allein meist nicht aussagekräftig genug, um eine präzise Diagnose zu stellen [17]. Bereits 1993 konnte in einer Studie von Uchida et al. bei Patienten mit Knocheninfektionen kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven Leukozytenszintigramm, der klinischen Symptomatik und den Laborparametern beobachtet werden [155]. In einer weiteren Studie

wurde der Zusammenhang zwischen einer durch Staphylokokken hervorgerufenen chronischen Osteomyelitis und Akut-Phase-Reaktionen untersucht. Man stellte fest, dass die größte Korrelation das C-reaktive Protein betraf [156]. Auch in dieser Studie wurden bei den Staphylokokkeninfekten die deutlichsten CRP- Erhöhungen gemessen.

Die Werte der Laborparameter können auch durch eine vorangegangene Antibiotikatherapie beeinflusst und das eigentliche Entzündungsgeschehen somit verschleiert werden [153, 160]. Bei 4 Patienten unserer Studie mit nachgewiesener Osteomyelitis war vor bzw. während der Granulozytenszintigraphie eine systemische wie auch lokale Antibiotikatherapie durchgeführt worden. Es ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten die Ausprägung der klinischen sowie der laborchemischen Entzündungszeichen vermindert war.

Es besteht auch die Möglichkeit, dass bei Patienten mit unspezifischen Entzündungszeichen ein sogenannter Low-grade Infekt vorliegt. Gerade bei Patienten mit Gelenkendoprothesen können gehäuft solche Low-grade Infekte auftreten. Unter dem Begriff Low-grade Infekt versteht man chronische Minimalinfektionen, die an der Grenzfläche zwischen Prothese und anliegenden Knochens auftreten. Es fehlen klinische Entzündungszeichen oder sind nur schwach ausgeprägt, auch die Laborparameter sind unzuverlässig oder nicht ausreichend spezifisch [77, 78, 79, 80]. Dementsprechend ist die Diagnostik dieser Low-grade Infekte nicht einfach. Röntgenologische Veränderungen sind hier weder spezifisch noch ausreichend sensitiv [117, 82, 83]. Die Skelettszintigraphie gilt zwar als sehr sensitiv, jedoch nicht als spezifisch, insbesondere bei Patienten mit vorangegangener Gelenkprothesenimplantation [117, 105, 84].

Mikrobiologische Untersuchungen wurden in vielen Studien in die Diagnostik der Osteomyelitis miteinbezogen. Es stellte sich jedoch heraus, dass die mikrobiologischen Abstriche häufig falsch negativ waren. Dies kann in einer vorausgegangenen antimikrobiellen Therapie [160], daneben auch in technischen Problemen bei Gewinnung, Transport oder Auswertung des

Materials begründet sein [81]. Auch in einer experimentellen Arbeit zur Evaluation der Frühdiagnostik der Osteomyelitis wurden sterile Abstriche bei histologisch nachgewiesener Osteomyelitis gefunden [158]. Es ist somit möglich, dass in einzelnen Fällen trotz intraoperativ nachgewiesener Osteomyelitis kein Keimnachweis erbracht werden kann. In unserem Patientenkollektiv trat dies bei 4 Patienten mit nachgewiesener Osteomyelitis auf, es konnte in allen 4 Fällen kein Keimnachweis erbracht werden; die Abstriche waren steril. In lediglich einem Fall konnte eine antibiotische Vorbehandlung evaluiert werden.

Bei allen Patienten unseres Kollektivs wurde zum einen der Operationsbericht, zum anderen der mikrobiologische Abstrich zur Validierung der Untersuchungsbefunde herangezogen. Es war daher in allen Fällen möglich, eine präzise Aussage bezüglich der Ausdehnung und Qualität der zu beurteilenden Läsion zu treffen.

Bei den Fällen, die anhand der klinischen Verlaufbeobachtung bewertet wurden, war die Diagnosestellung vor allem hinsichtlich der Differenzierung zwischen einer Osteomyelitis und einem reinen Weichteilinfektes schwierig. In 3 Fällen wurde ein reiner Weichteilinfekt, in 2 Fällen eine Knochenbeteiligung angenommen. Bei allen 3 Patienten mit Weichteilinfekten konnte aufgrund der klinischen Nachkontrolle diese Diagnose bekräftigt werden. Dennoch sollte die Validierung durch klinische Verlaufsbeobachtung sollte kritisch beurteilt werden. Zum einen war die Beobachtung der Patienten nur über einen gewissen Zeitraum möglich, zum anderem ist, wie bereits oben erläutert, die Diagnostik der sekundär chronischen Osteomyelitis auch mit Hilfe von Bildgebung und Klinik schwierig.

In den letzten Jahren berichteten einzelne Autoren über die Verwendung der SPECT-Technik und Fusionsbildgebung im Rahmen der Entzündungsdiagnostik. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass die planare Bildgebung in vielen Fällen nicht präzise genug ist, um den Umfang der Erkrankung festzulegen. Die exakte Lokalisation des Infektfokus ist aber vor allem dann von höchstem Interesse, wenn eine chirurgische Intervention in

Betrachtet gezogen wird. Folglich sind die ergänzenden anatomischen Daten der Computertomographie sehr von Nutzen.

Horger et al. [17] berichteten, dass SPECT/ CT die Genauigkeit der Granulozytenszintigraphie für die Diagnostik der chronischen Osteomyelitis verbessert, insbesondere bei der Differenzierung von Weichteil- und Knochenentzündungen. Es wurden 27 Patienten mit Verdacht auf eine chronische Osteomyelitis untersucht. Die Sensitivität der Fusionsbildgebung betrug 100%, die 89%. Die Sensitivität war somit besser als in der vorliegenden Studie, die Spezifität schlechter.

In der Studie von Kaim et al. [20] wurden 24 Patienten mit Verdacht auf chronische Osteomyelitis untersucht. Hierbei wurde sowohl eine Skelett- als auch eine Granulozytenszintigraphie mit Tc-99m markierten Antikörpern eingesetzt. Die Sensitivität und Spezifität der Skelettszintigraphie lag bei 92%/18%, die der kombinierten Untersuchung bei 84%/72%. Probleme traten bei der Differenzierung zwischen Low-grade Osteomyelitis und aseptischer Entzündung sowie bei ektopen Knochenmark auf. Im Vergleich zur vorliegenden Studie sind die Ergebnisse seiner kombinierten Untersuchung schlechter.

In einer weiteren Studie wurde anhand von mit Tc-99m HMPAO- markierten Leukozyten und der SPECT/ CT- Technik die Diagnostik von Knochen- und Gelenkinfektionen evaluiert. Auch hierbei wurden ähnliche Ergebnisse wie bei unserer Auswertung erzielt [76]. In einer anderen Studie wurden 82 Patienten mit suspekten sowie nachgewiesenen Infekten mit Ga-67 Ziträt oder der In-111 Leukozytenszintigraphie und SPECT/CT untersucht. Es zeigte sich eine signifikant höhere klinische Wertigkeit der Leukozytenszintigraphie im Vergleich zur Gallium-67 Szintigraphie [48].

Die konventionelle Szintigraphie mit In-111 markierten Leukozyten hat eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 85%, berechnet als Metaanalyse aus 16 Arbeiten. In zwei prospektiven Untersuchungen wurde die offene Biopsie und Kultur mit der Leukozytenszintigraphie verglichen. Hierbei errechnete sich eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 97% [100, 101]. Bei infizierten Endoprothesen wird über eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von

86% berichtet [102, 103]. Beim diabetischen Fuß zeigte sich jedoch, dass eine Entzündung des Knochens nicht von einer Entzündung der umgebenden Weichteile abgegrenzt werden kann [118]. Schauwecker demonstrierte, dass mit der Leukozytenszintigraphie eine akute Osteomyelitis im gesamten Skelettsystem festgestellt werden kann, eine chronische Osteomyelitis allerdings nur im peripheren Skelettsystem adäquat zu diagnostizieren ist [31]. Minderspeichernde Areale im Achsenskelett, die durch eine Osteomyelitis, aber auch durch Metastasen, Frakturen, Tuberkulose und Bestrahlung bedingt sein können, vermindern die diagnostische Wertigkeit der Methode im Achsenskelett [31].

Für die Granulozytenszintigraphie wurden in der vorliegenden Studie ein mit Tc-99m markierter, muriner monoklonaler Antikörper gegen das NCA-95 Glykoprotein verwendet. Dieser Antikörper wurde bisher bei einer Vielzahl von Entzündungsfragestellungen erfolgreich eingesetzt [123] und ist der am besten erprobte Antikörper. Schon 1986 wurden erstmals markierte Antikörper zur nuklearmedizinischen Entzündungsdiagnostik vorgestellt [126]. Die diagnostische Wertigkeit der Antikörperszintigraphie ist vergleichbar mit der von in-vitro markierten Leukozyten [4]. Als Alternative besteht die Möglichkeit, Antikörperfragmenten gegen das NCA-90 anzuwenden. Für diese wird teils über vergleichbare, teils über geringgradig schlechtere Resultate berichtet [115]. Becker et al. [109] erzielte 1994 mit Tc-99m-markierten Fab'-Fragmenten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Diagnostik von Weichteilinfekten und Osteomyelitis wie frühere Studien mit In-111 oder mit Tc-99m in-vitro markierten Leukozyten. Bei Hakki et al. [90] wurde sogar eine Überlegenheit der Granulozytenszintigraphie mit Fab`-Antikörpern gegenüber der In-111 Leukozytenszintigraphie festgestellt. Es wurden dabei ausschließlich Patienten mit Verdacht auf muskuloskeletale Infektionen untersucht.

Auch die Skelettszintigraphie ist nach wie vor eine exzellente Methode zur Entzündungsdiagnostik, mit der in einem einzigen Untersuchungsgang eine lokale arterielle Hyperämie, ein Weichteilödem sowie ein lokal abnorm gesteigerter Knochenstoffwechsel erfasst werden können. Sie zeigt sich gerade

bei Erwachsenen mit klinischem Verdacht auf eine Osteomyelitis und normalem Skelettröntgenbild hochsensitiv (94%) und hochspezifisch (95%) [32]. Die Spezifität der Skelettszintigraphie sinkt allerdings in allen Fällen, bei denen radiologisch oder anamnestisch ein lokal gesteigerter Knochenumbau zu erwarten ist. Aus einer Analyse von 14 Studien errechnete sich für solche Fälle eine Sensitivität von 95% bei einer Spezifität von nur 33% [32]. Gerade im Rahmen der Fragestellung Ausschluß bzw. Nachweis einer postoperativen oder posttraumatischen Osteomyelitis finden sich nahezu immer massive Veränderungen im Knochenstoffwechsel, so dass die Skelettszintigraphie hier keine ausreichende diagnostische Hilfestellung bietet [120]. Bei Hakki et al. [90] wurden Patienten mit fraglichen muskuloskeletalen Infektionen untersucht. Dabei zeigte die Skelettszintigraphie eine hohe Sensitivität. Die Spezifität reichte jedoch nicht aus, um zwischen Frakturen, Arthritiden und anderen morphologischen Veränderungen des Knochens zu differenzieren. Auch in weiteren Studien wurde festgestellt, dass die Skelettszintigraphie die Osteomyelitis schlecht von anderen Ursachen eines erhöhten Knochenstoffwechsels wie Frakturen, Neoplasien, Prothesenlockerung oder septische Arthritiden unterscheiden kann [118, 91, 92, 93, 94]. Desweiteren ist zu berücksichtigen, dass die Kombination Hyperämie, Weichteilödem und gesteigerter Knochenstoffwechsel auch bei anderen Erkrankungen, insbesondere bei Tumoren wie dem Osteosarkom gefunden wird. Wenn die Skelettszintigraphie positiv ist, ist in den meisten Fällen eine zweite nuklearmedizinische Untersuchung zur Abklärung notwendig, bei unauffälligem Befund kann die Diagnostik jedoch häufig beendet werden [130].

Auch Ga-67 wird schon seit längerer Zeit zum Nachweis von Entzündungen verwendet [137]. Es hat insbesondere bei der Osteomyelitisdiagnostik eine hohe Sensitivität [117, 105, 106], aber eine niedrige Spezifität.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit F-18 Fluordesoxyglukose (FDG) ist eine weitere effektive Methode zum Nachweis von Entzündungen [18, 116, 98, 54]. Bereits 1998 beschrieben Guhlmann et al. [99] die Anwendung der FDG-PET in der Osteomyelitisdiagnostik. Im peripheren Skelettsystem wurde die Methode der kombinierten Skelett-/ Antikörperszintigraphie als gleichwertig

angesehen, im Achsenskelett erreichte die PET sogar bessere Ergebnisse [99, 26]. Es wurde gezeigt, dass die FDG- PET bei Patienten mit vermuteter Osteomyelitis, insbesondere bei chronischen Low-grade Infektionen und Wirbelsäuleninfekten sehr hilfreich ist [166]. Probleme kann es jedoch in den ersten 3-6 Monaten nach vorausgegangener Operation geben. In einer Studie von Meller et al. wurden falsch-positive Ergebnisse durch Granulationsgewebe beschrieben [55]. Jyri et al [164] analysierten in ihrer Arbeit die FDG-PET hinsichtlich der Differenzierung von physiologischer Knochenheilung und Osteomyelitis und bewerteten die FDG-PET als effiziente Methode. In der Studie von Hartmann et al. [162] wurden 33 Traumapatienten mit suspekter chronischer Osteomyelitis anhand der FDG-PET/ CT untersucht. Die Ergebnisse entsprechen denen der vorgelegten Auswertung, die Sensitivität und die Spezifität lagen bei 94%/ 87%, [161, 165].

Aufgrund der präzisen Darstellung von anatomischen Details und der somit zuverlässigen Differenzierung von reinen Weichteil- und Knocheninfekten ist die MRT eine exzellente Methode bei der Diagnostik muskuloskeletaler Infektionen [70, 71]. Probleme können bei Patienten in postoperativen und posttraumatischen Situationen auftreten [72, 73, 74]. Mehrere Studien beschrieben die hohe Sensitivität und relativ geringe Spezifität der MRT in der Osteomyelitisdiagnostik [73, 74, 75, 51, 52, 53]. Vor allem im ersten Jahr postoperativ kann in der MRT nicht zwischen fibrovaskulärem Narbengewebe und erneutem Infektgewebe unterschieden werden. In diesen Fällen kann eine zusätzliche Szintigraphie die diagnostische Genauigkeit verbessern. Die MRT weist bei späteren Low-grade Infekten eine höhere Sensitivität auf, ebenso können unklare Befunde der Szintigraphie aufgrund von hämatopoetischem Knochenmark durch die MRT korrigiert werden [19].

Im klinischen Alltag wird nahezu immer, wenn bei Patienten der Verdacht einer muskuloskeletalen Infektion besteht, die bildgebende Diagnostik eingesetzt. Zur exakten Diagnose einer Osteomyelitis wird häufig mehr als nur ein bildgebendes Verfahren benötigt.

Die Magnetresonanztomographie und die nuklearmedizinischen Methoden zur Osteomyelitisdiagnostik haben die höchste Sensitivität und Spezifität. Die MRT ist sensitiv, zeigt exzellent anatomische Details, verwendet keine ionisierende Strahlung und erlaubt eine relativ schnelle Untersuchung. Diese Technik ist insbesondere bei septischer Arthritis, spinaler Osteomyelitis und diabetischem Fußsyndrom von hoher Wertigkeit. Die 3-Phasen Skelettszintigraphie ist nahezu jederzeit verfügbar und besitzt eine hohe Sensitivität bei Knochenschäden. Die Leukozyten- bzw. Granulozytenszintigraphie ist vor allem in Fällen von komplizierter Osteomyelitis wie z.B. Gelenkinfektionen sowie diabetischer Osteomyelitis des Fußes sinnvoll und vorteilhaft und als beste Methode für die Gruppe der sekundär chronischen Osteomyelitiden zu empfehlen.

Die hier ausgewertete Granulozytenszintigraphie mit SPECT/CT- Technik erlaubt gegenüber der konventionellen Szintigraphie eine deutliche Verbesserung im Nachweis von Osteomyelitiden und Ausschluß entzündlicher Prozesse, insbesondere wenn es um die Planung einer operativen Therapie geht. Einzig der Nachweis reiner Weichteilinfekte gelingt noch nicht zufriedenstellend.

Für die Zukunft wird neben der Granulozytenszintigraphie mit SPECT/CT auch die FDG- PET in der Diagnostik infektiöser Erkrankungen Bedeutung erlangen und aufgrund ihrer hohen Genauigkeit Eingang in die klinische Routine finden [161, 165, 167, 168].

6 Zusammenfassung

Die Diagnostik der sekundär chronischen Osteomyelitis bereitet im klinischen Alltag auch heute noch Probleme. Gerade vor chirurgischen Interventionen ist es nicht nur wichtig, einen Infekt nachzuweisen, sondern auch seine Lokalisation und seinen Umfang genau festzustellen.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob durch die anatomisch-funktionelle Bildgebung die diagnostische Genauigkeit der Granulozytenszintigraphie bei Patienten mit sekundär chronischer Osteomyelitis verbessert werden kann und eine zuverlässige Differenzierung zwischen Knochen- und Weichteilinfekten möglich ist. Es wurden hierzu retrospektiv Datensätze von Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer sekundär chronischen Osteomyelitis analysiert.

Die Fusionsbildgebung ergab für den Entzündungsnachweis eine Sensitivität von 82%, für die Osteomyelitis 94% und für reine Weichteilinfekte 50%. Die Spezifität lag bei 100%. Obwohl sich eine deutliche Verbesserung zur Granulozytenszintigraphie (planar und SPECT) zeigte (Sensitivität für den Entzündungsnachweis 32%, Osteomyelitis 38%, reine Weichteilinfekte 17%), sind die Ergebnisse der Fusionsbildgebung insbesondere hinsichtlich der Differenzierung reiner Weichteilinfekte noch nicht zufriedenstellend. Die Abgrenzung gegenüber einer Osteomyelitis gestaltete sich schwierig, so ergaben sich 2 falsch positive Ergebnisse, desweiteren ein falsch negativer Befund. Bei Patienten mit Osteomyelitis wurde in 15 von 16 Fällen die richtige Diagnose gestellt, nur in einem Fall kam es zu einem falsch negativen Befund.

Die quantitative Analyse der Antikörperanreicherung ergab eine Sensitivität von 72% für den Nachweis eines floriden Infekts, die Spezifität lag bei 100%. Bei allen Patienten wurde das C-reaktive Protein sowie die Leukozytenanzahl bestimmt, die Sensitivität für einen floriden Infekt lag hier bei 81%/ 18% .

Eine vorangegangene lokale oder systemische Antibiotikatherapie könnte die Ursache unstimmgiger Laborparameter sowie der falsch negativen Befunde der Granulozytenszintigraphie sein.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch die Einführung der SPECT/CT- Technik eine verbesserte Entzündungsdiagnostik, insbesondere im Nachweis und der exakten topographischen Lokalisation einer Osteomyelitis möglich ist.

7 Literatur

- [1] Abiri, MM., Kirpekar, M., Ablow, RC.: Osteomyelitis: Detection with US. *Radiology* 1989; 172: 509- 511.
- [2] Azouz, EM., Greenspan, A., Marton, D.: CT- Evaluation of primary epiphyseal bone abscesses. *Skelet Radiol* 1993; 22: 17.
- [3] Bamberger, DM.: Diagnosis and treatment of osteomyelitis. *Comp Ther* 1990; 16: 48- 53.
- [5] Becker, W., Goldenberg, DM., Wolf, F.: The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 142- 153.
- [6] Bleeker- Rovers, CP., De Kleijn, E., Corstens, F., Van der Meer, J., Oyen, W.: Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 29- 37.
- [7] Brown, ML., O'Connor, MK., Hung, JC., et al.: Technical aspects of bone scintigraphy. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 721-30.
- [8] David, R., Barron, BJ., Madewell, JE.: Osteomyelitis, acute and chronic. *Radiologic Clinics of North America* 1987; Vol. 25, No. 6: 1171- 1201.
- [9] Delling, G.: Skelettsystem- Entzündliche Knochenerkrankungen (Osteomyelitis). In: Remmle SD, ed. *Pathologie*. Springer 1984; 671- 678.
- [10] Donohoe, KJ., Henkin, RE., Royal, HD., Brown, ML., Collier, BD., O'Mara, RE., Carretta, RF.: Procedure Guideline for Bone Scintigraphy. *Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual* 1997; 150-3.
- [11] Edwards, AL.: The Correlation Coefficient in An Introduction to Linear Regression and Correlation. San Francisco, CA: W. H. Freeman, pp. 33- 46, 1976.
- [12] Even- Sapir, E., Keidar, Z., Sachs, J., Engel, A., Bettman, L., Gaitini, D., Guralnik, L., Werbin, N., Israel, O.: The new technology of combined transmission and emission tomography in evaluation of endocrine neoplasms. *J Nucl Med* 2001; 42: 998- 1004.
- [13] Gold, R.: Diagnostic of osteomyelitis. *Pediatr REV* 1991; 12: 192

- [14] Gratz, S., Dorner, J., Oestmann, JW., Opitz, M., Behr, T., Meller, J., Grabbe, E., Becker, W.: Ga- citrate and ^{99m}Tc- MDP for estimating the severity of vertebral osteomyelitis. Nucl Med Commun 2000; 21: 111-120.
- [15] Hendrich, C.: Septische Knochen- und Gelenkchirurgie. Springer Berlin 2004; 1. Auflage: Kapitel 2.
- [16] Hendrix, RW., Rogers, LF.: Diagnostic imaging of fracture complications. Radiol Clin North Am 1989; 27: 1023
- [17] Hermann, HJ.: Nuklearmedizin. Urban & Schwarzenberg 1989; 2. Auflage: Kapitel 6.
- [18] Horger, M., Eschmann, S., Pfannenber, C., Storek, D., Dammann, F., Vonthein, R., Claussen, C., Bares, R.: The value of SPET/ CT in chronic osteomyelitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 1665- 1673.
- [19] Kalicke, Th., Schmitz, A., Risse, J., Arens, St., Keller, E., Hansis, M., Schmitt, O., Biersack, HJ., Grünwald, F.: Fluorine- 18 fluorodeoxyglucose PET in infectious bone diseases: results of histologically confirmed cases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2000; 27: 524- 528
- [20] Kaim, A., Lederman, HP., Bongartz, G., Messmer, P., Müller- Brand, J., Steinbrich, W.: Chronic post- traumatic osteomyelitis of the lower extremity: comparison of magnetic resonance imaging and combined bone szintigraphy/ immunoszintigraphy with radiolabelled monoclonal antigranulocyte antibodies. Skeletal Radiol 2000; 29: 378- 386.
- [21] Kaim, A., Maurer, T., Ochsner, P., Jundt, G., Kirsch, E., Müller- Brand, J.: Chronic complicated osteomyelitis of the appendicular skeleton: diagnosis with technetium- ^{99m}- labelled monoclonal antigranulocyte antibody- immunoszintigraphy. Eur J Nucl Med 1997; 24: 732- 738.
- [22] Landis, JR., Koch, GG.: The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33: 159- 174.
- [23] Ledermann, HP., Kaim, A., Bongartz, W., Steinbrich, W.: Pitfalls and limitations of magnetic resonance imaging in chronic posttraumatic osteomyelitis. Eur Radiol 2000; 10: 1815- 1823.
- [24] Lorenzen, J., Buchert, R., Bohuslavizki, KH.: Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun 2000; 22: 779- 783.

- [25] Marre, R.: Klinische Infektiologie. Urban & Fischer 2000; 1. Auflage: Kapitel B19.
- [26] Meller, J., Altenvoerde, G., Munzel, U., Jauho, A., Behe, M., Gratz, S., Luig, H., Becker, W.: Fever of unknown origin: prospective comparison of ¹⁸F- FDG imaging with a double- head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. Eur J Nucl Med 2000; 27: 1617- 1625.
- [27] Meller, J., Köster, G., Liersch, T., Siefker, U., Lehrmann, K., Meyer, I., Schreiber, K., Altenvoerde, G., Becker, W.: Chronic bacterial osteomyelitis: prospective comparison of ¹⁸F- FDG imaging with a dual- head coincidence camera and ¹¹¹In- labelled autologous leucocyte scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 29: 53- 59.
- [28] Palestro, C., Chun, CK., Swyer, AJ., Vallabhajosula, S., Goldsmith, SJ.: Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: indium-111 leukocyte and technetium-99m methylene diphosphonate bone scintigraphy. J Nucl Med 1990; 31: 413- 416.
- [29] Palestro, C., Kipper, S., Weiland, F., Love, C., Tomas, M.: Osteomyelitis: diagnosis with ^{99m}Tc- labelled antigranulocyte antibodies compared with diagnosis with ¹¹¹In- labelled leukocytes- initial experience. Radiology 2002; 223: 758- 764.
- [30] Pfannenberg, AC., Eschmann, SM., Horger, M., Lamberts, R., Vonthein, R., Claussen, CD., Bares, R.: Benefit of anatomical- functional image fusion in the diagnostic work- up of neuroendocrine neoplasms. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 835- 843.
- [31] Reuland, P., Winkler, KH., Heuchert, T., et al.: Detection of infection in postoperative patients with technetium- ^{99m}- labelled monoclonal antibodies against granulocytes. J Nucl Med 1991; 32: 2209- 2214.
- [32] Schauwecker, DS.: Osteomyelitis: Diagnosis with In- ¹¹¹- labelled leukocytes. Radiology 1989; 171: 141- 146.
- [33] Schauwecker, DS.: The scintigraphic diagnosis of osteomyelitis. AJR 1992; 158: 9- 18.
- [34] Sciuk, J., Erlemann, R., Schober, O., Peters, PE.: Bildgebende Diagnostik der Osteomyelitis. Deutsches Ärzteblatt 1992;
- [35] Seltzer, SE.: Value of computed tomography in planning medical and surgical treatment of chronic osteomyelitis. J Comput Assist Tomogr 1984; 8: 482- 487.

- [36] Thakur, ML., Marcus, CS., Hennemann, P., et al.: Imaging inflammatory diseases with neutrophil- specific technetium-99m labeled monoclonal antibody anti- SSEA. J Nucl Med 1996; 37: 1789- 1795.
- [37] Tumei, SS., Aliabadi, P., Weissman, BN., McNeil, BJ.: Disease activity in osteomyelitis: role of radiography. Radiology 1987; 165: 781- 784.
- [38] Unger, E., Moldofsky, P., Gatneby, R., Harzt, W., Broder, G.: Diagnosis of osteomyelitis by MR imaging. AJR 1988; 150: 605- 610.
- [39] Voß, W.: Taschenbuch der Statistik. Fachbuchverlag Leipzig 2003; 2. Auflage: Kapitel 5.4.
- [40] Waldvogel, FA., Medoff, G., Swartz, MN.: Osteomyelitis. A review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. N Engl J Med 1970; 282: 73.
- [41] Wing, VW., Jeffrey, RB., Federle, M., Helms, C., Trafton, P.: Chronic osteomyelitis examines by CT. Radiology 1985; 154: 171- 174.
- [42] Gold R.: Diagnosis of Osteomyelitis. Pediatr Rec 1991; 12: 292- 297.
- [43] Howard CB., Einhorn MS., Dagan R., Nyska M.: Ultrasound in the diagnosis and management of acute haematogenous osteomyelitis in children. J Bone Joint Surg 1993; 75: 79- 82.
- [44] Dahl LB., Hoyland AL., Dramsdahl H., Kaaresen PI.: Acute osteomyelitis in children: a population- based retrospective study 1965- 1994. Scand J Infect Dis 1998; 30: 573- 577.
- [45] Lew DP., Waldvogel FA.: Osteomyelitis. N Engl J Med 1997; 336/ 14: 999- 1007.
- [46] Klemm K., Schnettler R.: The use of gentamicin- PMMA chains in the treatment of infected tibial nonunion. Acta Othop Belg 1992; 58: 222- 226.
- [47] Mader JT., Shirliff M., Calhoun JH.: Staging and staging application in osteomyelitis. Clin Infect Dis 1997; 25/ 6: 1303- 1309.
- [48] Willenegger H.: Lokale Antiseptika in der Chirurgie. Wiedergeburt und Weiterentwicklung. Unfallchirurgie 1994; 20: 94- 110.

- [49] Bar- Shalom R., Yefremov N., Guralnik L., et al.: SPECT/ CT using Ga-67 and In- 111- labeled leukocyte scintigraphy for diagnosis of infection. J Nucl Med 2006; 47: 587- 594.
- [50] Lothar T.: Labor und Diagnose. TH- Books Verlagsgesellschaft 5. Auflage, 1998.
- [51] Colley CM., Fleck A., Goode AW., Muller BR, Myers MA.: Early time course of the acute phase response in man. J Clin Pathol 1983; 36: 203-207.
- [52] Morrison WB., Schweitzer ME., Batte WG., Radack DP., Russel K.: Osteomyelitis of the foot: relative importance of primary and secondary MR imaging signs. Radiology 1998; 207: 625- 632.
- [53] Hopkins KL., Li KC., Bergmann G.: Gadolinium- DPTA- enhanced magnetic resonance imaging of muskuloskeletal infectious processes. Skeletal Radiol 1995; 24: 325- 330.
- [54] Miller TT., Randolph DA., Staron RB., Feldman F., Cushin S.: Fat-supressed MRI of muskuloskeletal infection: fast T2- weighted technique versus gadolinium enhanced T1- weighted images. Skeletal Radiol 1997; 26: 654- 658.
- [55] Van de Wiele C., Vandenberghe S., de Bondt P., de Clerq D., D'Asseler Y., Dierckx R.: Coincidence camera FDG imaging for the diagnosis of chronic ortopedic infections: a feasibility study. J Comput Assist Tomogr 2001; 25: 184- 189.
- [56] Meller J., Lehmann K., Sahlmann C., Altenvoerde G., Meyer I., Behe M., Becker W.: F- 18- FDG bei der Abklärung postoperativer Fieberzustände. Nuklearmedizin 2001; 40: V167.
- [57] Flückiger U., Zimmerli W.: Osteomyelitis. Schweiz Med Forum 2001; 6: 133- 137.
- [58] Evrard J.: Osteomyelite hematogene de l`adulte. Rev Chir ortoph 1986; 72: 531- 539.
- [59] Carnesale P.: Osteomyelitis. Campelle`s Operative Orthopaedics 1987; 651- 675.
- [60] Bergdahl S., Ekengren K., Erikkson M.: Neonatal haematogenous osteomyelitis: Risk factors for long term sequelae. J Pediatr Orthop 1985; 5: 564- 568.

- [61] Faden R., Grossi M.: Acute osteomyelitis in children. Am J Dis Child 1991; 145: 65- 69.
- [62] Jundt G.: Primäre chronische Osteomyelitis. Orthopäde 1997; 26: 889-893.
- [63] Klümper A.: Knochenerkrankungen in 8. Entzündliche Knochenerkrankungen. Georg Thieme Stuttgart 1982; S. 102- 133.
- [64] Schilli W.: Knocheninfektionen. In: Schwenzer, N., Grimm, G. (Hrsg.): Allgemeine Chirurgie, Entzündungen, Mundschleimhauterkrankungen, Röntgenologie, Georg- Thieme- Verlag, Stuttgart- New York 1988; 231-250.
- [65] Morgenroth K., Bremerich A., Lange DE.: Pathologie der Mundhöhle, Thieme, Stuttgart 1996; 49-53.
- [66] Thomas, C.: Histopathologie, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1992: 303
- [67] Zum Winkel K.: Nuklearmedizin, 2. Aufl. Springer 1990; S. 1-55.
- [68] Schicha H., Wellner U.: Prinzipien der Nuklearmedizin in: Schicha H., Schober O. (Hrsg.), Nuklearmedizin – Compactlehrbuch, 1997; 3. Aufl. Schattauer 1997, Stuttgart, S. 1-6
- [69] Seabold JE., Forstrom LA., Schauwecker DS., Brown ML., Datz FL., McAfee JG., Palestro CJ., Royal HD.: Procedure guideline for indium-111- leukocyte scintigraphy for suspected infection/ inflammation. J Nucl Med 1997; 38: 997- 1001.
- [70] Datz FL., Seabold JE., Brown ML., Forstrom LA., Greenspan BS., McAfee JG., Palestro CJ., Schauwecker DS., Royal HD.: Procedure guideline for technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation. J Nucl Med 1997; 38: 987-90.
- [71] Bohndorf K.: Bildgebende Diagnostik der akuten und chronischen Osteomyelitis. Radiologe 1996; 36: 786- 794.
- [72] Deely DM., Schweitzer ME.: MR imaging of bone marrow disorders. Radiol Clin North Am 1997; 35: 193- 212.
- [73] Mason MD., Zlatkin MB., Esterhai JL., Dalinka MK., Velchik MG., Kressel HY.: Chronic complicated osteomyelitis of the lower extremity: evaluation with MR imaging. Radiology 1989; 173: 355- 359.

- [74] Zynamon A., Jung T., Hodler J., Bischof T., von Schulthess GK.: Das Magnetresonanzverfahren in der Diagnostik der Osteomyelitis. Stellenwert und Vergleich mit der Skelettszintigraphie. Fortschr Röntgenstr 1991; 155: 513- 518.
- [75] Erdman WA., Tamburro F., Jayson HT., Weathercrall PT., Ferry KB., Peshock RM.: Osteomyelitis: characteristics and pitfalls of diagnosis with MR imaging. Radiology 1991; 180: 533- 539.
- [76] Morrison WB., Schweitzer ME., Bock GW., et al.: Diagnosis of osteomyelitis: utility of fat- suppressed contrastenhanced MR imaging. Radiology 1993; 189: 251- 257.
- [77] Filippi L., Schillaci O.: Usefulness of Hybrid SPECT/ CT in Tc- 99m- HMPAO- labeled leukocyte scintigraphy for bone and joint infections. J Nucl Med 2006; 47: 1908- 1913.
- [78] Rand JA., Bryan RS.: Reimplantation for the salvage of an infected knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1983; 65: 1081-1086.
- [79] Canner GC., Steinberg ME., Heppenstall RB., Balderston R.: The infected hip after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1984; 66: 1393- 1399.
- [80] Cuckler JM., Star AM., Alavi A., Noto RB.: Diagnosis and management of the infected total joint arthroplasty. Orthop Clin North Am 1991; 22: 523- 529.
- [81] Sanzén L., Sundberg M.: Periprosthetic low-grade hip infections. Acta Orthop Scand 1997; 68: 461-46 .
- [82] El Esper I., Dacquet V., Paillard J., Bascoulergue G., Tahon MM., Fonroget J.: Tc- 99m- HMPAO- labelled leucocyte scintigraphy in suspected chronic osteomyelitis related to an orthopaedic device: clinical usefulness. Nucl Med Commun 1992; 13: 799- 855.
- [83] Weissman BN.:The radiology of total joint replacement. Orthop Clin North Am 1983;14 : 171-191.
- [84] Wilde AH.: Management of infected knee and hip prostheses Curr Opin Rheumatol 1993; 5: 317-321.

- [85] Merkel KD., Brown ML., Dewanjee MK., Fitzgerald RH.: Comparison of indium-labeled-leukocyte imaging with sequential technetium-gallium scanning in the diagnosis of low-grade musculoskeletal sepsis. *J Bone Joint Surg Br* 1985; 67: 465-476.
- [86] Ivančević V., Perka C., Hasart O., Sandrock D., Munz DL.: Imaging of low-grade bone infection with a Tc-99m labelled monoclonal anti-NCA-90 Fab' fragment in patients with previous joint surgery. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 547- 551.
- [87] Bartkowski, SB., Zapala J., Heczko P., Szuta M.: Actinomycotic osteomyelitis of the mandible: review of 15 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 1998; 26: 63-67.
- [88] Love C., Patel M., Lonner BS., Tomas MB., Palestro CJ.: Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 963- 977.
- [89] Williamson MR., Quenzer RW., Rosenberg RD., Meholic AJ., Eisenberg B., Espinosa MC., Hartshorne MF.: Osteomyelitis sensitivity of 0,064 T MRI, three- phase bone scanning and indium scanning with biopsy proof. *Magn Reson Imaging* 1991; 9: 945- 948.
- [90] Wukich DK., Abreu SH., Callaghan JJ., et al.: Diagnosis of infection by preoperative scintigraphy with Indium- labeled white blood cells. *J Bone Joint Surg* 1987; 69A: 1353- 1360.
- [91] Hakki S., Harwood J., Morrissey MA., Gamblin JG., Laven DL., Webster WB.: Comparative study of monoclonal antibody scan in diagnosing orthopaedic infection. *Clin Orthop* 1997; 335: 275- 285.
- [92] Fleisher GR., Paradise JE., Plotkin SA., Borden S.: Falsely normal rdaionuclide scans for osteomyelitis. *Am J Dis Child* 1980; 134: 499- 502.
- [93] Magnuson JE., Brown ML., Hauser MF., Berquist TH., Fitzgerald RH., Klee GG.: In- 111- labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities. *Radiology* 1988; 168: 235- 239.
- [94] Esterhai J., Alavi A., Mandell GA., Brown J.: Sequential technetium- 99m/ gallium- 67 scintigraphic evaluation of subclinical osteomyelitis complicating fracture nonunion. *J Orthop Res* 1985; 3: 219- 225.

- [95] Graham GD., Lundy MM., Moreno AJ., Fredrick RJ.: The role of Tc- 99m MDP and Ga- 67 citrate in predicting the cure of osteomyelitis. Clin Nucl Med 1983; 8: 344- 346.
- [96] Weon YC., Yang SO., Choi YY., et al.: Use of Tc- 99m- HMPAO leukocyte scans to evaluate bone infection: incremental value of additional SPECT images. Clin Nucl Med 2000; 25: 519- 526.
- [97] Shreve PD.: Adding structure to function. J Nucl Med 2000; 41: 1380- 1382.
- [98] Schillaci O., Simonetti G.: Fusion imaging in nuclear medicine: applications of dual- modality systems in oncology. Cancer Biother Radiopharm 2004; 19: 1- 10.
- [99] Zhuang H., Duarte PS., Pourdehand M., Shnier D., Alavi A.: Exclusion of chronic osteomyelitis with F- 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging. Clin Nucl Med 2000; 25: 281- 284.
- [100] Guhlmann A., Brecht- Krauss D., Suger G., Glatting G., Kotzerke J., Kinzl L., Reske SN.: Fluorine- 18- FDG PET and technetium- 99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis. J Nucl Med 1998; 39: 2145- 2152.
- [101] Seabold JE., Nepola JV., Conrad GR., Marsh JL., Montgomery WJ., Bricker WA., Kirchner PT.: Detection of osteomyelitis at fracture nonunion sites: comparison of two scintigraphic methods. AJR 1989; 152: 1021- 1027.
- [102] Esterhai JL., Goll SR., McCarthy KE., Velchik M., Alavi A., Brighton CT., Heppenstall RP.: Indium- 111 leukocyte scintigraphic detection of subclinical osteomyelitis complicating delayed and nonunion long bone fractures: a prospective study. J Orthop Res 1987; 5: 1- 6.
- [103] Becker W., Pasurka B., Börner W.: Bedeutung der Leukozytenszintigraphie bei der infizierten Totalendoprothese. Fortschr Röntgenstr 1989; 150: 284- 289.
- [104] Pring DJ., Henderson RG., Rivett AG., Krausz T., Coombs RR., Lavender JP.: Autologous granulocyte scanning of painful prosthetic joints. J Bone Joint Surg Br 1986; 68: 647- 652.
- [105] Sciuk J., Puskas C., Greitemann B., Schober O.: White blood cell scintigraphy with monoclonal antibodies in the study of infected endoprosthesis. Eur J Nucl Med 1992; 19: 497- 502.

- [106] Al Sheikh W., Sfakianakis GN., Mnaymneh W., et al.: Subacute and chronic bone infections: diagnosis using In-111, Ga- 67 and Tc-99m MDP bone scintigraphy and radiography. *Radiology* 1985; 155: 501- 506.
- [107] Mckillop JH., McKay I., Cuthbert GF., Fogelman I., Gray HW., Sturrock RD.: Scintigraphic evaluation of the painful prosthetic joint: a comparison of gallium- 67 citrate and indium-111 labelled leucocyte imaging. *Clin Radiol* 1984; 35: 239- 241.
- [108] Newman LG., Waller J., Palestro CJ., Hermann G., Klein MJ., Schwartz M., Harrington E., Harrington M., Roman SH., Stagnaro- Green A.: Leukocyte scanning with 111In is superior to magnetic resonance imaging in diagnosis of clinically unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1992; 15: 1527- 1530.
- [109] Joseph K., Höffken H., Damann V.: In- vivo- Markierung von Granulozyten mit Tc- 99m- markierten monoklonalen Antikörpern: Erste klinische Ergebnisse. *Nuc Compact* 1987; 18: 223- 226.
- [110] Becker W., Bair J., Behr T., Repp R., Streckenbach H., Beck H., Gramatzki M., Winship MJ., Goldenberg DM., Wolf F.: Detection of soft-tissue infections and Osteomyelitis using a technetium- 99m- labeled antigranulocyte monoclonal antibody fragment. *J Nucl Med* 1994; 35: 1436- 1443.
- [111] Corsten FHM., Claessens RAMJ.: Imaging inflammation with human polyclonal immunoglobulin: not looked for, but discovered. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 155- 158.
- [112] Claessens RAMJ., Koenders EB., Boerman OC., Oyen WJG., Borm GF., Van der Meer JWM., Corstens FHM.: Dissociation of indium from indium-111- labelled diethylene triamine penta- acetic acid conjugated non-specific polyclonal human immunoglobulin G in inflammatory foci. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 212- 219.
- [113] Juweid M., Strauss HW., Yaoita H., Rubin RH., Fischmann AJ.: Accumulation of immunoglobulin G at focal sites of inflammation. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 159- 165.
- [114] Oyen WJG., Claessens RAMJ., van der Meer JMW., Corstens FMH.: Biodistribution and kinetics of radiolabeled proteins in rats with focal infection. *J Nucl Med* 1992; 33: 651- 656.

- [115] Devilliers A., Miosan A., Jean S., Arvieux C., Bourguet P.: Technetium-99m- HMPAO leukocyte scintigraphy for the diagnosis of bone and joint infections: a retrospective study in 116 patients. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 302- 307.
- [116] Devilliers A., Garin E., Polard JL., Poirier JY., Arvieux C., Girault S., Moisan A., Bourguet P.: Comparison of Tc- 99m- labelled antileukocyte fragment Fab` and Tc- 99m- HMPAO leukocyte scintigraphy in the diagnosis of bone and joint infections: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 747- 753.
- [117] Schmitz A., Risse HJ., Kalicke T., Grunwald F., Schmitt O.: FDG- PET zur Diagnostik und Verlaufskontrolle entzündlicher Prozesse: Erste Ergebnisse aus orthopädischer Sicht. *Z Orthop Grenzgeb* 2000; 138: 407- 412.
- [118] Schauwecker DS., Park HM., Burt RW., Mock BH., Tobolsky MM., Yu PL., Wellmann HN.: Evaluation of complicating osteomyelitis with Tc- 99m MDP, In- 111 granulocytes, and Ga- 67 citrate. *J Nucl Med* 1984; 25: 156- 160.
- [119] Maurer AH., Millmond SH., Knight LC., Mesgarzadeh M., Siegel JA., Shuman CR., Adler LP., Greene GS., Malmund LS.: Infection in diabetic osteoarthropathy: use of indium labeled leukocytes for diagnosis. *Radiology* 1986; 161: 221- 225.
- [120] Redleaf MI., Angeli SI., McCabe BF.: Indium 111- labeled white blood cell scintigraphy as an unreliable indicator of malignant external otitis resolution. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 444- 448.
- [121] Nepola JV., Seabold JE., Marsh JL., Kirchner PT., El- Koughry GY.: Diagnosis of infection in ununited fractures. Combined imaging with indium 111- labeled leukocytes and technetium- 99m methylene diphosphonate. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 1816- 1822.
- [122] Chik KK., Magee MA., Bruce WJ.: Tc- 99m stannous colloid- labeled leukocyte scintigraphy in the evaluation of the painful arthroplasty. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 838- 843.
- [123] Guhlmann CA., Brecht- Krauß D., Moog F.: FDG- PET in der Diagnostik der chronischen Osteitis: Vergleich mit der Immunszintigraphie mit monoklonalen Tc- 99m- markierten Antigranulozyten- Antikörpern. *Nuklearmedizin* 1997; 36: A 15.

- [124] Becker W.: The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. Eur J Nucl Med 1995; 22: 1195- 1211.
- [125] Hotze A., Mahlstedt J., Wolf F.: Knochenmarksszintigraphie: Methode-Indikationen- Ergebnisse. GIT Verlag Ernst Giebler 1984.
- [126] Wheeler JG., Slack NF., Duncan A., Palmer H., Harvey RF.: Tc- 99m-nanocolloid in inflammatory bowel disease. Nucl Med Commun 1990; 11: 127- 133.
- [127] Locher JT., Seybold K., Andres RY., Schubiger PA., Mach JP., Buchegger F.: Imaging of inflammatory and infectious lesions after injection of radioiodinated monoclonal antigranulocyte antibodies. Nucl Med Commun 1986. 7: 659- 670.
- [128] Roessner A: Pathologie der posttraumatischen Osteomyelitis. In: Kinzl L, Bauer G, Fleischmann W: Diagnostik und Therapie der posttraumatischen Osteitis. Hefte zu "Der Unfallchirurg". Springer; Berlin, Heidelberg, New York (1995): 9-14.
- [129] Rosenthal L.: Radionuclide investigation of osteomyelitis. Curr Opin Radiol 1992; 4: 62- 69.
- [130] Leitha T.: Nuklearmedizinische Diagnostik der Osteomyelitis. Radiologe 1996; 36: 813- 822.
- [131] Zettinig G., Leitha T., Dudczak R.: Nuklearmedizinische Diagnostik der Osteomyelitis. J Miner Stoffwechs 2003; 10: 20- 23
- [132] Cyrlak D., Pais MJ.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Skeletal Radiol. 1986; 15: 32- 39.
- [133] Hoffer P.: Gallium: Mechanisms. J Nucl Med 1980; 21: 282- 285.
- [134] Glynn TP.: Marked gallium accumulation in neurogenic arthropathy. J Nucl Med 1981; 22: 1016- 1017.
- [135] Hadjipavlou A., Lisbona R., Rosenthal L.: Difficulty of diagnosing infected hypertrophic pseudoarthrosis by radionuclide imaging. Clin Nucl Med 1983; 8: 45- 49.
- [136] Duszinsky DO., Kuhn JP, Afshani E., Riddlesberger MM. Jr.: Early radionuclide diagnosis of acute osteomyelitis. Radiology 1975; 117: 337- 340.

- [137] Gilday DL., Paul DJ., Paterson J.: Diagnosis of osteomyelitis in children by by combined blood pool and bone imaging. *Radiology* 1975; 117: 331-335.
- [138] Deysine M., Rafkin H., Teicher I., Silver L., Robinson R., Manly J., Aufses AH.: Diagnosis of chronic and postoperative osteomyelitis with gallium- 67 citrate scans. *Am J Surg* 1975; 129: 632- 625.
- [139] Langsteger W.: Nuklearmedizinische Skelettdiagnostik. *J Miner Stoffwes* 2000; 5: 20- 26.
- [140] Hahn K., Bokisch A.: Skelettsystem in: Büll U., Schicha H., Biersack HJ., Knapp.WH., Reiners C., Schober O.: *Nuklearmedizin*. Georg Thieme, Stuttgart-New York 1996; 361–89.
- [141] Capitano MA., Kirkpatrick JA.: Early Roentgen observations in acute osteomyelitis 1970; *AJR* 108: 488-496
- [142] Burri C.: *Die posttraumatische Osteitis*. H. Huber Verlag; Bern, Stuttgart, Wien; 2. Aufl. 1979.
- [143] Brook I., Frazier EH.: Aerobic and anaerobic microbiology of infection after trauma. *Am J Emerg Med* 1997; 16: 585-591.
- [144] Imhof H., Kramer J., Rand T., Trattig S.: Knochenentzündungen. *Orthopäde* 1994; 23:323-330
- [145] Jäger HJ., Schmitz-Stolbrink A., Götz GF., Roggenkamp K., Mathias KD. (1995) Das Überschreiten der Wachstumsfuge durch Knochentumoren und Osteomyelitiden im Kindesalter *Radiologe* 35:409-413
- [146] Longjohn DB., Zions LE., Scotts NS. (1995) Acute haematogenous osteomyelitis of the epiphysis *Clin Orthop Relat Res* 316: 227-234
- [147] Joppich I.: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie - Osteomyelitis. In: *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: AWMF Online. AWMF-Leitlinien Register Nr. 006/079 (1999)*
- [148] Just HM.: Bakteriologie der Knocheninfektionen. In: Schultheis KH, Rehm KE, Ecke H: *Chirurgische Infektionen von Knochen, Gelenken und Weichteilen*. De Gruyter; Berlin, New York (1991): 9-14.
- [149] Zieger B., Elser H., Tröger J. (1997) Osteomyelitis im Wachstumsalter *Bildgebende Diagnostik Orthopäde* 26:820-829.

- [150] Lorrot M., Fitoussi F., Faye A., Mariani P., Job-Deslandre C., Penneçot GF., Bingen E., Bourrillon A.: Laboratory studies in pediatric bone and joint infections. *Arch Pediatr.* 2007 Oct;14 Suppl 2:S86-90.
- [151] Perry M.: Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in the assessment of suspected bone infection- are they reliable indices? *J R Coll Surg Edinb.* 1996 Apr;41(2):116-8.
- [152] Koort JK., Mäkinen TJ., Knuuti J., Jalava J., Aro HT.: Comparative 18F-FDG PET of experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and normal bone healing. *J Nucl Med* 2004 Aug; 45 (8):1406- 11.
- [153] Czech N., Brenner W., Kampen WU., Henze E.: Die diagnostische Wertigkeit der Positronen- Emissions- Tomographie (PET) in der klinischen Onkologie. *PET- Paper* 1999:2- 8.
- [154] Aigner RM., Fueger GF., Vejda M.: Follow- Up of osteomyelitis of infants with systemic serum parameters and bone scintigraphy. *Nuklearmedizin* 1996 Aug; 35(4): 116-21.
- [155] Fourie PA.; Kempff PG., Lindeque BG.: Chronic osteomyelitis- a diagnostic dilemma. *S Afr Med J.* 1995 Mar; 85(3): 164- 6.
- [156] Uchida Y., Uno K., Minoshima S., Kitakata Y., Arimizu N.: Correlation 111In-labeled leukocyte scintigraphy with clinical and laboratory findings. *Kaku Igaku.* 1993 May;30(5):489-97.
- [157] Hedström SA.: Immunoassay of acute phase reactants and Latex-CRP as activity tests in chronic staphylococcal osteomyelitis. *Scand J Infect Dis.* 1983;15(2):161-5.
- [158] Nacoulma SI., Ouédraogo DD., Nacoulma EW., Korsaga A., Drabo JY.: Chronic osteomyelitis at the Ouagadougou teaching hospital (Burkina Faso). A retrospective study of 102 cases (1996-2000). *Bull Soc Pathol Exot.* 2007 Oct;100(4):264-8.
- [159] Binder HA.: Möglichkeiten der Frühdiagnostik der Osteomyelitis durch Magnetresonanz-Tomographie Experimentelle Untersuchungen am Kaninchen. *Inaugural- Dissertation; München* 2003.
- [160] Parsch K., Savvidis E.: Coxitis in newborns and infants. *Der Orthopäde.* Oktober 1997; 10: 838- 46.

- [161] Vinjamuri MM., Hall AV., Solanki KK., et al.: Comparison of ^{99m}Tc Infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet* 1996; 347: 235- 5.
- [162] Kumar R., Basu S., Torigian D., Anand V., Zhuang H., Alavi A.: Role of modern imaging techniques for diagnosis of infection in the era of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Jan;21(1):209-24.
- [163] Hartmann A., Eid K., Dora C., Trentz O., von Schulthess GK., Stumpe KD.: Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in trauma patients with suspected chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 May;34(5):704-14. Epub 2006 Nov 29.
- [164] Bleeker-Rovers CP., Vos FJ., Corstens FH., Oyen WJ.: Imaging of infectious diseases using [¹⁸F] fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Mar;52(1):17-29.
- [165] Koort J., Mäkinen TJ., Knuuti J., Jalava J., Aro HT.: Comparative ¹⁸F-FDG PET of experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and normal bone healing. *J Nucl Med.* 2004 Aug ;45 (8):1406-11 15299068
- [166] Meller J., Sahlmann CO., Liersch T., Hao Tang P., Alavi A.: Nonprosthesis orthopedic applications of (¹⁸)F fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in the detection of osteomyelitis. *Radiol Clin North Am.* 2007 Jul;45(4):719-33, vii-viii.
- [167] Bleeker-Rovers CP., Vos FJ., Corstens HM., Oyen WJ.: Imaging of infectious diseases using [(¹⁸)F]fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Jun;52(1):17-29. Epub 2007 Jul 30.
- [168] Palestro CJ., Love C., Miller TT.: Infection and musculoskeletal conditions: Imaging of musculoskeletal infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Dec;20(6):1197-218.
- [169] Pineda C., Vargas A., Rodríguez AV.: Imaging of osteomyelitis: current concepts. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 Dec;20(4):789-825.

Danksagung

Ich möchte mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Roland Bares für die Hilfe zur Fertigstellung meiner Promotionsarbeit bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Professor Dr. med. Wolfgang Müller-Schauenburg, Professor Dr. med. Marius Horger, Privatdozentin Dr. med. Christina Pfannenbergl und Dr. med. Mehmet Öksüz für die Nachbefundung der Bilder bedanken.

Ich danke Herrn Dr. med. Atesch Ateschrang für die Betreuung des unfallchirurgischen Bereiches.

Für die mehrfache Hilfe der statistischen Auswertung danke ich Herrn Professor Dr. Klaus Dietz.

Insbesondere möchte ich noch meiner Familie für die moralische Unterstützung und meinem Freund für die zusätzliche Hilfestellung bei Computerproblemen danken.

Lebenslauf

Name: Kiefer

Vorname: Julia Maria

Geburtsdatum: 27.02.1981

Geburtsort: Singen am Hohentwiel

1987 – 1989: Bruderhofschule Singen

1989 – 1991: Grundschule Friedrichshofen Ingolstadt

1991 – 1995: Katharinen Gymnasium Ingolstadt

1995 – 2000: Wentzinger Gymnasium Freiburg

Juni 2000: Abitur

2001 – 2007: Studium der Humanmedizin an der Eberhard- Karls-
Universität Tübingen

März 2003: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2006 – 2007: Praktisches Jahr im Marienhospital Stuttgart

05. Juni 2007: Abschluss des Studiums mit dem 2. Abschnitt der ärztlichen
Prüfung

Seit Oktober 2007: Assistenzärztin am Ortenauklinikum Offenburg, Abteilung für
Urologie und Kinderurologie