

Aus der Radiologischen Universitätsklinik (Department) Tübingen

Abteilung für Nuklearmedizin

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Bares

**Skelettszintigraphische Diagnostik bei tumorösen und
entzündlichen Knochenerkrankungen im Kindesalter**

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

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

vorgelegt von

Hrvoje Tadić

aus

Zagreb

2009

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. S. Warmann

Meinen Eltern
und meiner Équipe

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 KNOCHENTUMOREN UND OSTEOMYELITIS IM KINDES- UND JUGENDALTER	3
1.1.1 MALIGNEN KNOCHENTUMOREN	3
1.1.2 BENIGNE KNOCHENTUMOREN	5
1.1.3 OSTEOMYELITIS	8
1.2 DIAGNOSTIK	10
1.2.1 ANAMNESE UND KLINISCHE ASPEKTE	10
1.2.2 APPARATIVE DIAGNOSTIK	10
1.2.3 SKELETTSZINTIGRAPHIE	12
1.3 BESONDERHEITEN IM KINDES- UND JUGENDALTER	14
1.4 FRAGESTELLUNG	15
2 MATERIAL UND METHODIK	16
2.1 PATIENTENGUT	16
2.2 TECHNIK DER DREI-PHASEN-SKELETTSZINTIGRAPHIE	18
2.3 DATENERFASSUNG / AUSWERTUNG	21
3 ERGEBNISSE	24
3.1 MALIGNEN KNOCHENTUMOREN	27
3.2 BENIGNE KNOCHENTUMOREN	32
3.3 OSTEOMYELITIS	38
3.4 SONSTIGE ERKRANKUNGEN	41
3.5 VERGLEICH DER SENSITIVITÄT VON DREI-PHASEN-SKELETTSZINTIGRAPHIE, KONVENTIONELLER RÖNTGEN-DIAGNOSTIK, CT UND MRT	44
3.6 VERGLEICH DER SPEZIFITÄT VON DREI-PHASEN-SKELETTSZINTIGRAPHIE, KONVENTIONELLER RÖNTGEN-DIAGNOSTIK, CT UND MRT	46

3.7	ZUSATZINFORMATIONEN DER DREI-PHASEN-SKELETT-SZINTIGRAPHIE ZUR ÜBRIGEN BILDGEBUNG	50
3.8	VERGLEICH DER ERGEBNISSE DER DREI-PHASEN-SKELETTSZINTIGRAPHIE MIT DER EIN- BZW. ZWEI-PHASEN-SKELETTSZINTIGRAPHIE.....	52
4	DISKUSSION	54
4.1	ZUSAMMENSETZUNG DES PATIENTENGUTS	54
4.2	BEFUNDVERTEILUNG.....	55
4.3	LOKALISATION.....	56
4.4	ANREICHERUNGSINTENSITÄT	57
4.5	HERDFORM	64
4.6	SKELETTSZINTIGRAPHIE IM VERGLEICH ZU KONVENTIONELLER RÖNTGENDIAGNOSTIK, CT UND MRT	65
4.7	DREI-PHASEN-SKELETTSZINTIGRAPHIE IM VERGLEICH ZUR EIN-/ ZWEI-PHASEN-SKELETTSZINTIGRAPHIE	67
4.8	SCHLUSSFOLGERUNG	69
5	ZUSAMMENFASSUNG	70
6	SUMMARY.....	72
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	73
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	80
	TABELLENVERZEICHNIS	82
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	84
	LEBENS LAUF	87

1 Einleitung

1.1 Knochentumoren und Osteomyelitis im Kindes- und Jugendalter

1.1.1 Maligne Knochentumoren

Primäre Knochentumoren machen nur etwa 0,2 - 1 % aller malignen Tumoren aus [1, 2]. Sie treten mehrheitlich im Kindesalter und während der Adoleszenz auf. Ihr Anteil liegt in dieser Altersgruppe bei etwa 6 % aller Malignome [3]. Am häufigsten sind Osteosarkome mit einer jährlichen Inzidenz von 2 bis 3/Mio. und das Ewing-Sarkom mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 0,6/Mio. Einwohner [1-4]. Amerikanischen Studien zufolge liegt die Inzidenz der Osteosarkome bei den unter 20-jährigen in den USA bei 8,7/Mio. Einwohner [3]. In den ersten beiden Lebensdekaden macht das Osteosarkom etwa 60 % der malignen Knochentumoren aus und ist das dritthäufigste Malignom bei Kindern und Jugendlichen [3, 5, 6]. Es betrifft bevorzugt das männliche Geschlecht, 75 % der Knochentumoren sind im Bereich der Arme und Beine, 60 % davon in der unteren Extremität, insbesondere dem Femur lokalisiert. In abnehmender Häufigkeit finden sich bösartige Knochentumoren an den nachfolgenden Prädilektionsstellen:

Osteosarkom: Femur, Tibia, Humerus und Becken

Chondrosarkom: Femur, Becken und Rippen

Ewing-Sarkom: Femur, Becken und Tibia

Endogene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Knochenwachstum und Knochenreifung werden bei der Tumorentstehung diskutiert, ebenso wie prädisponierende Knochenläsionen, Bestrahlung oder eine Osteomyelitis [1, 3, 4]. Die Induktion von Knochenmalignomen durch ionisierende Strahlen ist seit langer Zeit sowohl tierexperimentell als auch beim Menschen gesichert (Strahlensarkome). Voraussetzung ist eine entsprechend hohe applizierte Strahlendosis und eine entsprechend lange Induktionszeit [7]. Beim

Osteosarkom findet sich der Altersgipfel im zweiten Dezenium, also der letzten Phase des Längenwachstums. Am Ort des stärksten Wachstums findet sich eine besondere Disposition für das Auftreten dieser Tumore [1, 3, 4].

Heute wird mit einem multimodalen Therapiekonzept mit prä- und postoperativer Chemotherapie bzw. Bestrahlung die funktionserhaltende erweiterte Tumorresektion ohne Amputation und ohne Resektion ganzer Kompartimente angestrebt. Ziel der operativen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors [5].

Die Prognose maligner Knochentumoren hat sich seit den 80er Jahren ganz entscheidend verbessert, so dass heute in Abhängigkeit von Tumorgröße, Grading und Lokalisation eine Tumorheilung in ca. 50 - 60 % der Fälle zu erreichen ist. Selbst bei einer Fernmetastasierung können noch Heilungsraten von bis zu 20 % erzielt werden [1, 3, 4]. Diese Fortschritte sind neben einer differenzierteren Diagnostik der multimodalen Therapie mit verschiedenen Chemotherapieprotokollen zu verdanken. Damit sind heute bei den meisten Patienten mit malignen Knochentumoren extremitätenerhaltende Operationen möglich [1, 4].

1.1.2 Benigne Knochentumoren

Da viele benigne Veränderungen wie z.B. Zysten und fibröse Dysplasien radiologisch wie auch histologisch einen Tumor imitieren können, werden diese tumorartigen Knochenläsionen gemeinsam mit den primären Knochentumoren abgehandelt.

Benigne Knochentumoren sind etwa drei- bis fünfmal häufiger als primäre Knochenmalignome. Die häufigsten gutartigen Knochentumoren sind Osteochondrome (kartilaginäre Exostosen) und Chondrome. Bei den Osteochondromen und Chondromen können solitäre und multiple Tumore unterschieden werden. Die solitären Formen beschränken sich auf einen einzelnen Knochen, während die multiplen Formen an vielen, bis zu hundert verschiedenen Stellen auftreten können.

Die meisten benignen Knochentumoren besitzen typische Prädilektionsstellen im Skelett und ein charakteristisches Prädilektionsalter (siehe Tabelle 1). Osteochondrome bevorzugen z.B. die gelenknahen Abschnitte der Ober- und Unterschenkelknochen. Andererseits gibt es Skelettabschnitte, in denen nur äußerst selten Knochentumoren vorkommen, z.B. an den Rippen.

Besonders bei multifokaler Tumorentstehung ist eine familiäre Häufung bekannt (z.B. bei Enchondromatosen). Bei anderen benignen Knochengeschwülsten werden pathogenetisch reaktive oder reparative Vorgänge diskutiert. So werden *Traumen* als ätiologische Faktoren für viele tumorartige Läsionen, aber auch als Kofaktoren bei der Entstehung maligner Tumoren angenommen.

Zu den wichtigsten Symptomen benigner Knochentumoren gehören Verformungen von Knochen und Gelenken, Druckschäden an Nerven und Gefäßen sowie Schmerzen. Die Diagnose wird in der Regel auf Grund typischer Veränderungen im Röntgenbild gestellt. Herrschen Zweifel bezüglich der Dignität, sind zusätzliche Untersuchungen wie z.B. Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Skelettszintigraphie notwendig. Zur Sicherung der Diagnose kann außerdem eine Gewebeprobe entnommen werden [7].

Die Behandlung richtet sich nach der jeweiligen Tumorart sowie dem Sitz des Tumors. Ziele sind Schmerzbeseitigung, Erhaltung oder Wiederherstellung

eines funktionsstabilen Skelettabschnittes sowie Diagnosesicherung. Im Allgemeinen wird man den Knochentumor operativ entfernen. Dabei geht man so schonend wie möglich vor und vermeidet verstümmelnde Eingriffe. Gutartige Tumoren mit eindeutigen Befunden der bildgebenden Verfahren ohne klinische Symptomatik und ohne Stabilitätsgefährdung sind in der Regel nicht operationsbedürftig. Hier kann man eine abwartende Haltung einnehmen und die Patienten engmaschig beobachten. Dies betrifft insbesondere osteofibröse metaphysäre Kortikalisdefekte. Die chondroiden Tumoren nehmen eine Sonderstellung wegen ihrer u.U. schwierigen Artdiagnostik und den sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen ein [8].

Für Patienten mit gutartigen Knochentumoren ist die Sterblichkeit nicht erhöht. Bei Tumoren, die während des Krankheitsverlaufes entarten, hängt das Überleben des Patienten von einer möglichst raschen Diagnose und Therapie ab [7].

Tabelle 1: Lokalisation, Alters- und Geschlechtsverteilung der häufigsten benignen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen. Modifiziert nach K. Remberger [7].
Abkürzungen: m = männlich; w = weiblich

Klassifikation	Bevorzugtes Alter (Jahre)	Geschlechtsverteilung	Bevorzugte Lokalisation
Osteogene Tumoren			
Osteom	40 - 70	w ≥ m	Schädel, Kiefer
Osteoid-Osteom	10 - 30	m >> w	Diaphysen langer Röhrenknochen, kleine Hand- und Fußwurzelknochen
Osteoblastom	10 - 30	m ≥ w	Lange Röhrenknochen, Wirbelkörper
Chondrogene Tumoren			
Osteochondrom	10 - 30	m ≥ w	Epi-/metaphysär, lange Röhrenknochen
(En)Chondrom	10 - 60	w = m	Periphere kleine Knochen, epi-/metaphysär
Chondroblastom	10 - 20	m > w	Epiphysen langer Röhrenknochen
Chondromyxoidfibrom	10 - 30	w = m	Metaphysen, untere Extremität
Fibrogene Tumoren			
Nicht ossifizierendes Fibrom	4 - 25	m ≥ w	Metaphyse/Kortikalis
Ossifizierendes Fibrom	20 - 30	w = m	Schädel, Kiefer
Riesenzelltumor	20 - 30	m ≥ w	Epiphyse/Röhrenknochen
Tumorähnliche Läsionen			
Juvenile Knochenzyste	5 - 20	m > w	Röhrenknochenmetaphyse (Femur, Tibia, Humerus)
Aneurysmatische Knochenzyste	5 - 20	w > m	Röhrenknochenmetaphyse (Humerus, Femur)
Fibröse Dysplasie	5 - 30	m = w	Röhrenknochen (Femur, Tibia)
Eosinophiles Granulom	0 - 10	m > w	Schädel, untere Extremitäten, Wirbelsäule, Becken

1.1.3 Osteomyelitis

Die Osteomyelitis tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auf. Eine besondere Häufung zeigt sich um das achte Lebensjahr, wobei Jungen öfter erkranken als Mädchen. In den meisten Fällen ist die Entzündung im Femur oder in der Tibia lokalisiert.

Osteomyelitiden sind ursächlich fast immer auf Infektionen mit Erregern zurückzuführen, die entweder auf dem Blutweg von einem Infektionsort außerhalb des Knochens in das Innere des Knochens verschleppt werden oder über eine offene Wunde nach Unfällen oder Operationen in den Knochen hineingeraten. Der Verlauf und der Ausprägungsgrad der Erkrankung hängen zum einen von der Aggressivität des jeweiligen Erregers und zum anderen von der Immunabwehr des betroffenen Patienten ab. Darüber hinaus spielt das Lebensalter aufgrund der unterschiedlichen Durchblutung der Knochen eine wichtige Rolle. Bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum zweiten Lebensjahr verlaufen die Blutgefäße im Markraum direkt von der Metaphyse durch die knorpelige Epiphysenfuge zur Epiphyse, dem Endstück des Knochens am Übergang zum Gelenk. Erreger können daher über das Blut aus dem Markraum des Knochens in die Gelenke eindringen und zu einem eitrigen Gelenkerguss führen. Die Folge davon sind unter Umständen schwere Schädigungen des Gelenks mit Verformungen und Wachstumsstörungen. Bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter dagegen ist die Epiphysenfuge nicht durchblutet und stellt somit für die Erreger eine unüberwindbare Barriere zwischen Meta- und Epiphyse dar. Infektionen des Knochenmarks bleiben deshalb fast immer auf die Metaphyse beschränkt. Nur Gelenke wie das Hüftgelenk, bei denen die Gelenkkapsel den Metaphysenbereich einbezieht, können von den Erregern befallen werden. Mit dem Ende des Wachstums verknöchern die knorpeligen Anteile des Knochens, die schützende Grenze der Epiphysenfuge verschwindet. Deshalb können sich Infektionen wieder bis in die Gelenke ausdehnen und zu Gelenkergüssen führen.

Die akute Osteomyelitis beginnt vor allem im Säuglings- und Kindesalter als eine schwere Erkrankung des gesamten Körpers mit hohem Fieber bis 40°C, Schüttelfrost und Mattigkeit. Der von der Entzündung betroffene Bereich ist

meist stark gerötet, geschwollen, druckschmerzhaft und in der Bewegung eingeschränkt. Akute Osteomyelitiden im Erwachsenenalter und chronische Osteomyelitiden zeigen neben lokalen Symptomen der betroffenen Region nur eine eher abgeschwächte Allgemeinsymptomatik.

Ruhigstellung sowie Behandlung mit Antibiotika entsprechend dem Erregerspektrum sind obligat. Haben sich bereits Abszesse gebildet oder ist die Osteomyelitis in eine chronische Form übergegangen, ist eine operative Therapie angezeigt.

Wird eine akute Osteomyelitis rechtzeitig erkannt und konsequent behandelt, ist eine Heilung ohne bleibende Schäden möglich. Häufig jedoch, insbesondere bei der Bildung von Abszessen, nimmt die Erkrankung einen chronischen Verlauf. Eine chronische Osteomyelitis ist meist nur sehr schwer zu behandeln und neigt immer wieder zur Rezidivbildung [9-11].

1.2 Diagnostik

1.2.1 Anamnese und klinische Aspekte

Wie bei den Weichgewebstumoren ist auch bei den Knochentumoren der Schmerz häufig das führende Symptom. Unverzichtbar ist die Erhebung einer exakten Anamnese, bei der die Frage nach Vorerkrankungen, z.B. nach Malignomen, besonders wichtig ist. Das Alter des Patienten ist ebenfalls wesentlich. Während besonders die hochmalignen primären Knochentumoren überwiegend in der ersten und zweiten Lebensdekade beobachtet werden, sind metastatische Erkrankungen im fortgeschrittenen Alter wesentlich wahrscheinlicher. Basierend auf Anamnese, klinischem Befund und konventionellem Röntgenbild sollte bereits differenziert werden, ob der Verdacht auf einen gutartigen Prozess mit oder ohne Wachstumstendenz oder aber auf einen primär bösartigen Knochentumor bzw. ein metastatisches Geschehen vorliegt. Den Abschluss der Diagnostik bildet die Biopsie [4, 12].

1.2.2 Apparative Diagnostik

Das primäre bildgebende Verfahren für die Diagnostik ist die konventionelle Röntgenuntersuchung des entsprechenden Skelettabschnitts in mindestens zwei Ebenen unter Einbeziehung der benachbarten Gelenke. Durch die Anfertigung von Röntgenbildern in zwei Ebenen kann bereits die Ausdehnung und das Muster der ossären Veränderungen soweit beurteilt werden, dass Hinweise zur Dignität und eine engere Differentialdiagnose abgegeben werden können. Befunde wie Verknöcherungen, Verkalkungen und Periostreaktionen geben wichtige artdiagnostische Hinweise.

Eine erweiterte bildgebende Diagnostik wird bei allen Läsionen durchgeführt, die einer Biopsie bedürfen. Mit der Computertomographie (CT) werden ossäre Veränderungen detaillierter als mit konventionellen Röntgenaufnahmen dargestellt, so dass aus CT-Befunden zusätzliche differentialdiagnostische Hinweise gewonnen werden können. Die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie gibt

Auskunft über die Durchblutung des Prozesses und über weitere ossäre Läsionen. Zudem ermöglicht dieses Verfahren im Falle einer Chemotherapie zumindest eine semiquantitative Beurteilung des Therapieansprechens. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Knochentumors sollte die Ausbreitungsdiagnostik vor der Biopsie erfolgen. Das Verfahren der Wahl ist hier die Magnetresonanztomographie (MRT), mit der Ausdehnung und Lokalisation des Tumors exakt bestimmt werden können. Darüber hinaus kann zwischen vitalen und nekrotischen Tumoranteilen unterschieden werden. Die Lagebeziehungen des Tumors zur benachbarten Muskulatur sowie zu den Gefäß-Nervenstraßen werden kontrastreich dargestellt, so dass eine Beurteilung der Kompartimente möglich ist.

Die Angiographie wird zur Tumorklassifikation nur noch selten eingesetzt. Eine Indikation kann sich aber ergeben, wenn die Einbeziehung großer Gefäße in den tumorösen Prozess angenommen wird und eine Gefäßrekonstruktion geplant ist. Im Rahmen des präoperativen Stagings wird zur Beurteilung einer Fernmetastasierung neben der Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen eine CT-Untersuchung des Thorax, eine Ultraschall- und/oder CT-Untersuchung des Abdomens sowie eine Ganzkörper-Skelettszintigraphie durchgeführt. Für das Therapiemonitoring am Primärtumor gilt die MRT als das Verfahren der Wahl. Die Computertomographie ist hier weit weniger aussagefähig. Liegen metallische Implantate oder Prothesen vor, so ist die Aussagekraft von MRT und CT durch Artefakte eingeschränkt. In diesem Fall gewinnen Röntgenaufnahmen des Skeletts, Szintigraphie und ggf. Angiographie wiederum an Bedeutung [4, 12].

1.2.3 Skelettszintigraphie

Seit Einführung der mit ^{99m}Tc markierten Polyphosphate durch Subramanian und McAfee im Jahr 1971 ist die Skelettszintigraphie eine etablierte Methode zur Untersuchung des Skelettsystems [9, 13, 14]. Die häufigste Form der Skelettszintigraphie ist die Ganzkörper-Skelettszintigraphie, die eine Beurteilung des gesamten Skeletts erlaubt [5, 15, 16, 17]. Da z.B. eine Osteomyelitis im Säuglingsalter sehr häufig multifokal vorkommt, ist die Durchführung einer Ganzkörper-Szintigraphie hier obligat [18].

Eine spezielle Untersuchungsvariante stellt die durch Yang et al. im Jahr 1988 entwickelte Drei-Phasen-Skelettszintigraphie dar [19]. Diese Technik besteht aus einer initialen Radionuklidangiographie zur Beurteilung der arteriellen Durchblutung und 2-5 Minuten später der Blutpoolszintigraphie zur Beurteilung des regionalen venösen Blutvolumens im zu untersuchenden Areal. Die Spätaufnahmen der Mineralisationsphase erfolgen 2-3 Stunden nach Injektion [20]. Zur genaueren Untersuchung einzelner Skelettregionen lassen sich Schichtaufnahmen durch die sog. Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie (SPECT) anfertigen [12, 21, 22]. Dieses Verfahren, in der Darstellung vergleichbar mit der Röntgen-CT, erlaubt eine detaillierte, überlagerungsfreie, dreidimensionale Darstellung ausgewählter Skelettareale [22]. Es hat sich in der Diagnostik, aber auch Differentialdiagnostik von Weichteil- und Knochenveränderungen insbesondere bei Wirbelsäulen- bzw. Schädelkrankungen bewährt [23]. Zur Knochendarstellung werden in der Skelettszintigraphie radioaktive Substanzen mit einer spezifischen Affinität zum Knochengewebe verwendet [23]. Zum Einsatz kommen die oben erwähnten Polyphosphonate wie ^{99m}Tc -Diphosphono-Propan-Dicarbonsäure (^{99m}Tc -DPD) [22, 23]. Technetium-99m hat mit nur sechs Stunden eine kurze physikalische Halbwertszeit [22]. Da bei der Skelettszintigraphie generell ca. 50% der applizierten radioaktiven Substanz innerhalb der ersten zwei bis drei Stunden über die Nieren ausgeschieden werden, ist eine verstärkte Hydrierung zweckmäßig. Nach Injektion über eine periphere Vene erfolgt der Einbau des Radiopharmazeutikum in den Knochen über einen Ionenaustausch an den Kristalloberflächen. Auswirkungen auf den Kalzium- und Phosphatspiegel oder

eine Beeinflussung von Knochenwachstum und Knochenstoffwechsel bestehen nicht [23]. Die Skelettszintigraphie ist einfach durchzuführen, übersichtlich, kostengünstig und für den Patienten mit einer nur geringen Strahlenexposition von ca. 5 bis 6 mSv verbunden [16, 18, 20, 24-26], wobei die Strahlenexposition im Säuglingsalter im Vergleich zum größeren Kind relativ höher ist [18]. Ein Vorteil besteht darin, dass ohne zusätzliche Strahlenbelastung problemlos Ganzkörperuntersuchungen möglich sind. Eine Sedierung der kleinen Patienten ist nur in seltenen Fällen notwendig [22, 27].

1.3 Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter

Vor der Durchführung der Untersuchung sollte eine angemessene Vorbereitung der jungen Patienten und Information ihrer Eltern erfolgen. Hierbei sollte das Prinzip und die technische Durchführung der Untersuchung erklärt werden, eine Einverständniserklärung ist obligat [15, 28-30].

Sowohl die Anfertigung (Positionierung und ruhige Lagerung der Kinder) als auch die Interpretation der Knochenszintigramme ist bei Kindern infolge der wachstumsbedingten Veränderungen des sich entwickelnden Skeletts wesentlich schwieriger als bei Erwachsenen und erfordert eingehende Erfahrungen [25, 31, 32]. Die Epiphysen sind der aktivste Teil des wachsenden Skeletts. Ihre Aktivität kann physiologisch oder pathologisch verändert sein [11, 33]. Auch die Knochentumoren unterscheiden sich bei Kindern von denen bei Erwachsenen und haben in der pädiatrischen Onkologie eine größere Bedeutung als bei erwachsenen Patienten [13].

1.4 Fragestellung

In der vorgelegten Arbeit sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Erlaubt die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Knochentumoren und Osteomyelitiden (Differentialdiagnostik)?
2. Ist eine weitere artspezifische Unterscheidung mittels Drei-Phasen-Skelettszintigraphie möglich (Artdiagnostik)?
3. Wie hoch ist die Sensitivität (Herderfassung) bzw. Spezifität (Differential-/Artdiagnostik) im Verhältnis zur konventionellen Röntgendiagnostik, zu CT und MRT?
4. Liefert die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie zusätzliche Informationen im Vergleich zur konventionellen Röntgendiagnostik, CT und MRT?
5. Welche zusätzlichen Informationen liefert die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie im Vergleich zur Ein- bzw. Zwei-Phasen-Szintigraphie?

2 Material und Methodik

2.1 Patientengut

Analysiert wurden 480 Drei-Phasen-Skelettszintigramme, die im Zeitraum von 1996 bis 2004 in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen bei Kindern durchgeführt worden sind.

Hierzu wurden zunächst die Patienten mit den für die Analyse relevanten Diagnosen herausgefiltert. Es handelte sich um Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose oder endgültigen Diagnose primärer maligner oder benigner Knochentumoren bzw. Osteomyelitiden zur Durchführung einer Drei-Phasen-Skelettszintigraphie überwiesen worden waren. Voraussetzung für den Einschluss in diese retrospektive Auswertung war das Vorliegen einer definitiven Diagnose. Tumorbefunde mussten histologisch gesichert sein, bei Entzündungen wurde zur Validierung Biopsiematerial, Blutkulturen, Bildgebung und klinischer Verlauf verlangt. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien. Auf diese Weise konnten 112 der insgesamt 480 Untersuchungen in die Auswertung einbezogen werden.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für Untersuchungen, die in die Auswertung einbezogen werden.

Einschlusskriterien

- Patient zum Zeitpunkt der Szintigraphie unter 18 Jahre alt
 - Skelettszintigramme in Perfusion-, Blutpool- und Spätphase mit Ganzkörperaufnahmen
 - Radiopharmazeutikum: ^{99m}Tc -DPD
 - Technisch korrekte Bilder in allen drei Phasen
 - Verdachtsdiagnose oder endgültige Diagnose eines primären Knochentumors oder einer Osteomyelitis
 - Diagnosesicherung bei Osteomyelitis durch Blutkultur, Bildgebung, klinischen Verlauf, ggf. intraoperativen Befund und Histologie
 - Diagnosesicherung in allen anderen Fällen durch Histologie
-

Ausschlusskriterien

- Therapie vor Skelettszintigraphie
 - keine eindeutige bzw. gesicherte Diagnose
 - nur Fremdszintigramme verfügbar
-

2.2 Technik der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie

Bei allen Patienten wurde eine Skelettszintigraphie in drei Phasen durchgeführt: 1. Perfusionsphase, 2. Blutpoolphase, 3. Spätphase.

Es erfolgte entweder in allen drei Phasen eine Ganzkörper-Skelettszintigraphie oder in allen drei Phasen eine Teilkörper-Skelettszintigraphie mit zusätzlichem Ganzkörper-Skelettszintigramm in der Spätphase. War ein klar lokalisierter Einzelherd bekannt bzw. die Wahrscheinlichkeit einer disseminierten Erkrankung gering, wurde eine Drei-Phasen-Teilkörper-Szintigraphie mit Ganzkörper-Spätszintigraphie durchgeführt. In allen anderen Fällen wurden Ganzkörperaufnahmen in allen drei Phasen angefertigt, um pathologische Befunde auch in nicht vermuteten Körperregionen vollständig zu erfassen.

Zur Untersuchung mussten die jungen Patienten nicht nüchtern erscheinen. Prinzip und technische Durchführung der Untersuchung wurden den älteren Kindern und Jugendlichen im Voraus erklärt. Die Patienten mussten gut hydriert sein und sollten vor Aufnahmebeginn ihre Blase entleeren. Nach den Frühaufnahmen (Perfusion und Blutpool) wurden die Patienten aufgefordert, mindestens 1 Liter Flüssigkeit zu trinken und nach der Untersuchung noch für mindestens 24 Stunden reichlich zu trinken, um die Ausscheidung des nicht vom Knochen aufgenommenen Radiopharmazeutikums zu beschleunigen. Zur Anfertigung der Szintigramme mussten die Patienten ruhig auf dem Rücken liegen. Bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren wurden die Spätaufnahmen möglichst nach einer Mahlzeit durchgeführt, um physiologische Schlafphasen zu nutzen. Die verabreichte Radioaktivitätsmenge richtete sich nach Alter und Gewicht des Patienten gemäß den Empfehlungen der European Association of Nuclear Medicine (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht der applizierten Radioaktivitätsmenge ($^{99m}\text{Tc-DPD}$)

Alter	Dosis
0 - 9 Jahre	4 MBq / kg
10 - 15 Jahre	6 MBq / kg
16 - 18 Jahre	500 - 600 MBq / Person

Alle Szintigramme wurden mit einer Doppelkopf-Großfeldgammakamera aufgenommen, die mit hochauflösenden Kollimatoren ausgerüstet war. Grundsätzlich wurden Doppelkopf-Kamerasysteme bevorzugt, da anteriore und posteriore Ganzkörperbilder simultan aufgezeichnet werden und somit die Aufnahmezeit halbiert werden kann [34].

Drei-Phasen-Ganzkörper-Skelettszintigraphie

Der Patient wurde auf den Aufnahmetisch gelegt, die Kameradektoren über dem Kopf zentriert. Unmittelbar nach Injektion des Radiopharmazeutikums wurde in der weniger als 60 Sekunden dauernden Perfusionsphase eine Ganzkörperszintigraphie mit einer Aufnahmegeschwindigkeit von 224 cm/min. aufgenommen, an die sich nach 120 Sekunden die Blutpoolszintigraphie mit einer Aufnahmegeschwindigkeit von 40 cm/min. anschloss.

Zweieinhalb bis drei Stunden nach Injektion erfolgte die Aufnahme des Spätszintigramms mit einer Aufnahmegeschwindigkeit von 5 cm/min. Bei unruhigen Kindern wurde die Aufnahmegeschwindigkeit auf 7 cm/min. erhöht.

Drei-Phasen-Teilkörper-Skelettszintigramm

In der 60 Sekunden dauernden Perfusionsphase wurden alle 2 Sekunden Einzelszintigramme der ausgewählten Körperregion aufgenommen. Jeweils drei Bilder wurden zur Dokumentation addiert. Im Anschluß erfolgte die Blutpoolszintigraphie mit einer Aufnahmedauer von ca. 120 Sekunden.

Zweieinhalb bis drei Stunden später erfolgte eine Ganzkörperspätszintigraphie (siehe oben) und anschließend eine Teilkörperspätaufnahme der initial ausgewählten Körperregion mit einer Akquisitionszeit von 5 Minuten.

2.3 Datenerfassung / Auswertung

Um eine möglichst genaue Beurteilung des jeweiligen Krankheitsfalles zu erreichen, wurde ein zweiseitiger Erfassungsbogen für alle relevanten Informationen erstellt (siehe Abbildung 1 und 2). Anamnese, Befund, Vorerkrankungen bzw. Vorbehandlungen wurden bei der Bewertung der Umbauaktivität berücksichtigt. Alle Drei-Phasen-Skelettszintigramme wurden vom selben erfahrenen Nuklearmediziner analysiert. Die Auswertung der skelettszintigraphischen Herdbefunde erfolgte nach Verteilung, Lokalisation, Speicherintensität und Form. Für die Beurteilung der Herdverteilung und Lokalisation wurden alle drei Phasen der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie herangezogen. Die Beurteilung der Herdform erfolgte aufgrund des Spätphasenzintigramms. Die Speicherintensität der Herdbefunde wurde im Perfusions-, Blutpool- und Spätphasenzintigramm separat bewertet. Befundverteilung, Lokalisation, Speicherintensität und Form wurden zur Vereinfachung der Auswertung in Kategorien unterteilt, die in Abbildung 2 wiedergegeben sind.

Abbildung 1: Erfassungs-/Bewertungsbogen (Vorderseite)

Erfassungs-/Bewertungsbogen

Tumorpatient Entzündungspatient

Name: _____ **Geburtsdatum:** _____

Geschlecht: männlich weiblich

Verdachtsdiagnose: _____

Anamnese: _____

Klin. Befund: _____

Vorbehandlungen: _____

Labor:

Datum						
Leukozyten	/μl	/μl	/μl	/μl	/μl	/μl
BSG 1h/2h						
CRP	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl

Bildgebende Diagnostik:

Bild- gebung	praetherapeutisch		posttherapeutisch	
	Datum	Befund	Datum	Befund
Rö				
CT				
MRT				
PET				
Szinti- graphie				

PE/Biopsie/OP

Datum	Lokalisation	OP-Arbeitsdiagnose	Histologie

Abbildung 2: Erfassungs-/Bewertungsbogen (Rückseite)

Therapie:		<input type="checkbox"/> OP, Datum:	
		<input type="checkbox"/> Antibiotika, Beginn:	Ende:
		<input type="checkbox"/> Sonstige:	
<hr/>			
Abschlussdiagnose:			
<hr/>			
Validierung:		<input type="checkbox"/> Biopsie/Histologie	<input type="checkbox"/> Bildgebende Diagnostik
		<input type="checkbox"/> Labormedizin	<input type="checkbox"/> Klinischer Verlauf
		<input type="checkbox"/> Sonstige:	
<hr/>			
Bewertung:			
Herdverteilung		Unifokal	
		Oligofokal (2-5 Herde)	
		Multifokal (>5 Herde)	
Lokalisation		Schädel	
		Wirbelsäule	
		Becken/Hüfte	
		Thoraxskelett	
		Obere Extremität	
		Untere Extremität	
Speicherintensität	Perfusion	Minderspeicherung mit randständiger Mehranreicherung	
		Minderspeicherung	
		Normale Speicherintensität	
		Diskrete Mehrspeicherung	
		Mäßige Mehrspeicherung	
		Intensive Mehrspeicherung	
	Blutpool	Minderspeicherung mit randständiger Mehranreicherung	
		Minderspeicherung	
		Normale Speicherintensität	
		Diskrete Mehrspeicherung	
		Mäßige Mehrspeicherung	
		Intensive Mehrspeicherung	
	Spät	Minderspeicherung mit randständiger Mehranreicherung	
		Minderspeicherung	
		Normale Speicherintensität	
		Diskrete Mehrspeicherung	
		Mäßige Mehrspeicherung	
		Intensive Mehrspeicherung	
Herdform		Punkt- bis linienförmig	
		Fleckig-flächig	
		Diffus	
<hr/>			
Bemerkungen:			

3 Ergebnisse

In dieser retrospektiven Auswertung wurden insgesamt 480 Patienten berücksichtigt, bei denen eine Drei-Phasen-Skelettszintigraphie durchgeführt worden war. Eine Übersicht über die Verdachtsdiagnosen vor der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie sowie die Fragestellungen ist den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen.

Bei 215 Patienten lag eine validierte Enddiagnose vor. Bei 112 Patienten waren die Einschlusskriterien erfüllt, so dass sie in die Auswertung einbezogen werden konnten. Unter ihnen fanden sich 45 Mädchen und 67 Jungen. Die Altersspanne lag zwischen 8 Monaten und 17 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 11 Jahre. Die genaue Altersverteilung und die endgültigen Diagnosen mit Unterteilung in maligne und benigne Knochentumoren sowie Osteomyelitiden sind der Abbildung 3 und Tabelle 6 zu entnehmen.

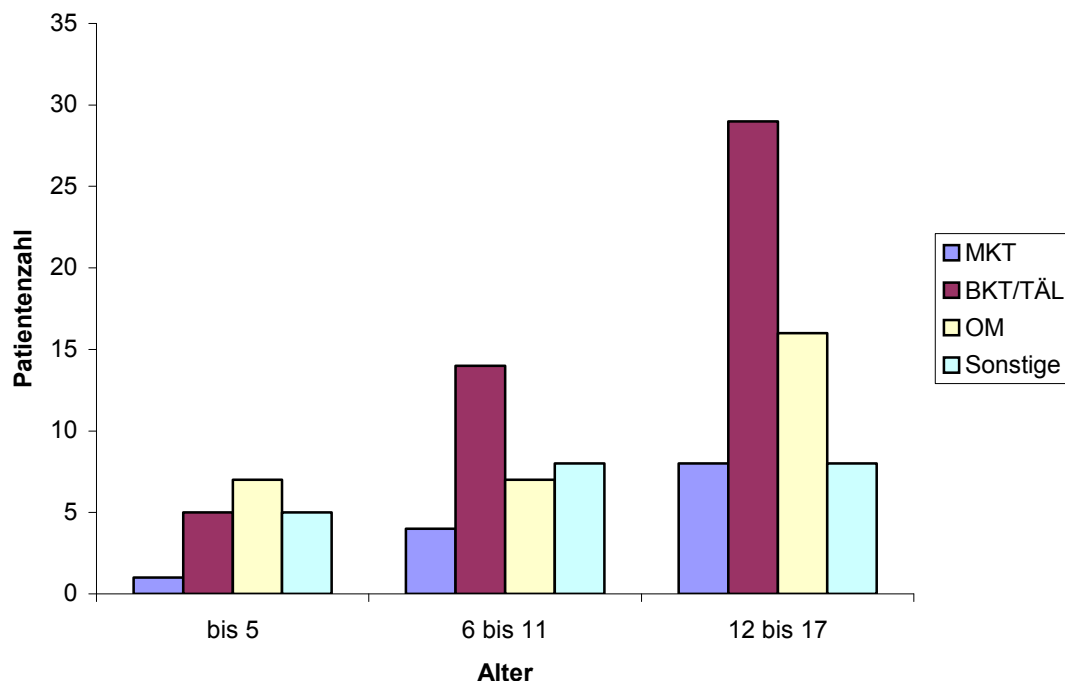


Abbildung 3: Altersverteilung der 112 eingeschlossenen Patienten mit Unterteilung in maligne Knochentumoren (MKT), benigne Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen (BKT/TÄL), Osteomyelitiden (OM) und sonstige Erkrankungen.

Tabelle 4: Verdachtsdiagnosen vor der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie

Verdachtsdiagnose vor Skelettszintigraphie	Patientenzahl
Unklare ossäre bzw. Weichteilsymptomatik	181
Maligne Knochentumoren	34
Maligne Weichteiltumoren	38
Benigne Knochentumoren	77
Knochen/-Gelenkentzündungen	121
Sonstige	29
Gesamt	480

Tabelle 5: Fragestellungen an die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie (mehrere Fragestellungen pro Patient sind möglich).

Fragestellung an die Skelettszintigraphie	Patientenzahl
Ausbreitungsdiagnostik	197
Aktivität	70
Differentialdiagnostik	56
Maligne Knochentumoren	7
Benigne Knochentumoren	17
Knochen/-Gelenkentzündungen	210
Sonstige	34
Gesamt	591

Tabelle 6: Endgültige Diagnosen der eingeschlossenen 112 Patienten.

Maligne Knochentumoren (n = 13)	Osteosarkom	8
	Ewing-Sarkom	4
	Chondrosarkom	1
Benigne Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen (n = 48)	Eosinophiles Granulom	11
	Osteochondrom	12
	Nicht ossifizierendes Fibrom	7
	Periostales Fibrom	1
	Osteoidosteom	2
	Riesenzelltumor	1
	Riesenzellgranulom	1
	Chondroblastom	1
	Chondromyxoidfibrom	2
	Intraossäres Ganglion	1
	Juvenile Knochenzyste	4
	Aneurysmat. Knochenzyste	3
	Fibröse Dysplasie	1
Fibröser metaphysärer Defekt	1	
Osteomyelitis		30
Sonstige (n = 21)	Arthritis	6
	EBV-Infektion	1
	Infektiöse Mononukleose	1
	Periostitis Ossificans	1
	ALL	1
	Hodgkin-Lymphom	2
	PNET	1
	Neuroblastom	2
	Rhabdomyosarkom	1
	Fraktur	1
	Nephritis	1
	Normvariante	1
	Muckle-Wells-Syndrom	1
Pseudo-pubertas praecox	1	

3.1 Maligne Knochentumoren

Insgesamt fand sich bei 13 Patienten (♂6, ♀7) ein gesicherter maligner Knochentumor. Die Altersspanne lag zwischen 3 und 17 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 12,4 Jahre.

Bei 10 Patienten fand sich ein Herd und bei drei Patienten mehrere Herde.

Die Herde waren 9x in den unteren Extremitäten, 3x in den oberen Extremitäten, 2x im Becken, und je 1x in Schädel, Thorax und in der Wirbelsäule lokalisiert.

In der angiographischen Phase zeigte sich bei 6 Patienten eine intensive Traceranreicherung, bei 3 Patienten eine mäßig gesteigerte, in 3 Fällen nur eine diskret gesteigerte Anreicherung und in einem Fall eine normale Radionuklidverteilung.

Bei 7 Patienten zeigten die Herde im Blutpoolszintigramm eine intensive Mehranreicherung, in 5 Fällen war die Speicherintensität mäßig und in einem Fall diskret erhöht.

Das Spätphasenzintigramm imponierte in 11 Fällen durch eine intensive fokale Anreicherung, während sich in zwei Fällen eine mäßige Anreicherung fand.

Bei allen 13 Patienten zeigten die Herde im Spätphasenzintigramm eine fleckig-flächige Form.

Die Ergebnisse sind unterteilt für die unterschiedlichen malignen Knochentumoren in Tabelle 7 dargestellt. In den Abbildung 4 bis 7 sind exemplarische Drei-Phasen-Skelettszintigramme mit unterschiedlichen malignen Knochentumoren wiedergegeben.

Tabelle 7: Befunde bei verschiedenen malignen Knochentumoren (bei „Lokalisation“ sind Mehrfachnennungen möglich).
Abkürzungen: rM = randständige Mehrspeicherung

Auswertung		Osteo- sarkom	Ewing- Sarkom	Chondro- sarkom	Gesamt	
Patientenzahl	Gesamt	7	4	1	12	
	Männlich	3	2	-	5	
	Weiblich	4	2	1	7	
Altersspanne	Von	11	7	3	3	
	Bis	17	16	3	17	
Durchschnittsalter		14,1	11,3	3	12,4	
Befundverteilung	Unifokal	7	2	1	10	
	oligofokal (2-5)	-	-	-	-	
	multifokal (>5)	-	2	-	2	
Lokalisation	keine	-	-	-	-	
	Schädel	-	1	-	1	
	Wirbelsäule	-	1	-	1	
	Becken/Hüfte	-	2	-	2	
	Thoraxskelett	-	1	-	1	
	obere Extremität	-	2	-	2	
	untere Extremität	7	2	1	9	
Speicher- intensität	Perfusion	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-
		Normal	-	1	-	1
		diskret erhöht	1	-	1	2
		mäßig erhöht	1	2	-	3
		intensiv erhöht	5	1	-	6
	Blutpool	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-
		Normal	-	-	-	-
		diskret erhöht	-	1	-	1
		mäßig erhöht	2	1	1	4
		intensiv erhöht	5	2	-	7
	Spätphase	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-
		Normal	-	-	-	-
		diskret erhöht	-	-	-	-
		mäßig erhöht	1	-	1	2
		intensiv erhöht	6	4	-	10
Herdform	punkt- bis linienförmig	-	-	-	-	
	fleckig-flächig	7	4	1	12	
	Diffus	-	-	-	-	
Herde im Szintigramm nicht sichtbar		-	-	-	-	

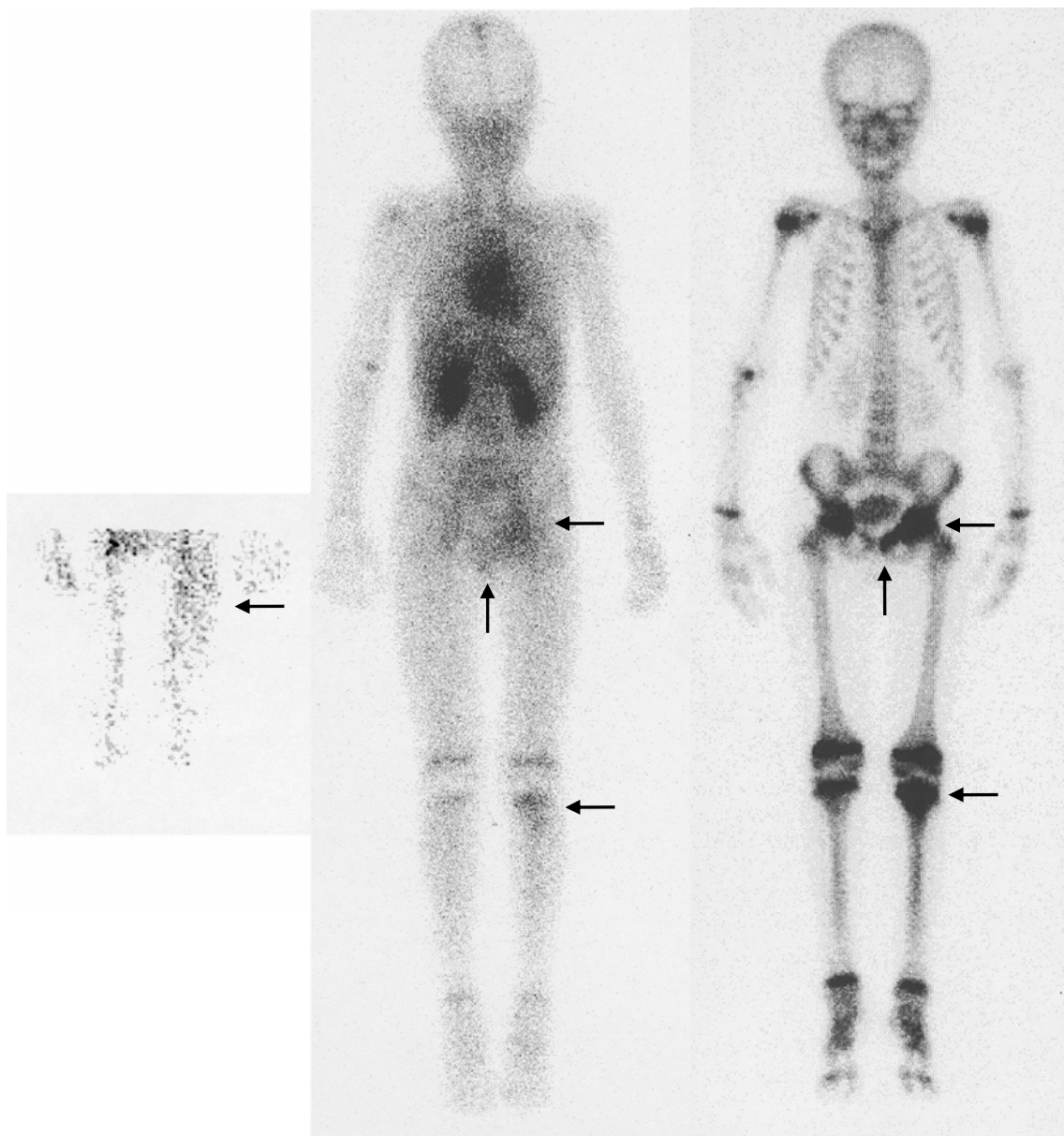


Abbildung 4: Multifokaler Skelettbefall bei Ewing-Sarkom mit deutlicher Mehrspeicherung in der Perfusions-, Blutpool- und Spätphase am linken Tibiakopf, an der linken Hüfte mit Übergreifen auf den oberen linken Schambeinast und am linken Trochanter maior.



Abbildung 5: Ewing-Sarkom (Teilkörperszintigraphie): In der Perfusions- und Blutpoolphase intensive Mehranreicherung im proximalen linken Oberschenkel lateral (Knochen und Weichteile). In der Knochenphase intensive flächenhafte Mehrspeicherung im proximalen linken Femurschaft.

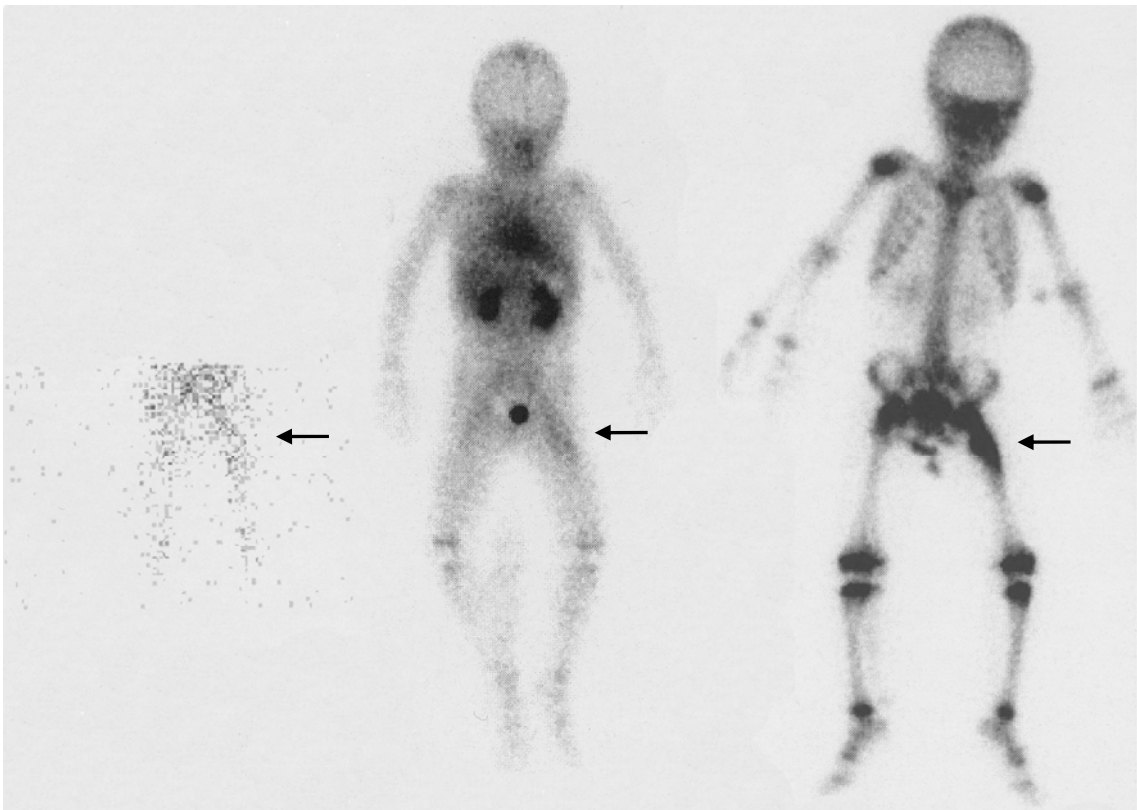


Abbildung 6: Chondrosarkom: Im proximalen linken Femur nur gering vermehrte Anreicherung in der Perfusions- und Blutpoolphase, dagegen intensive Anreicherung in der Spätphase. Keine weiteren Herde.

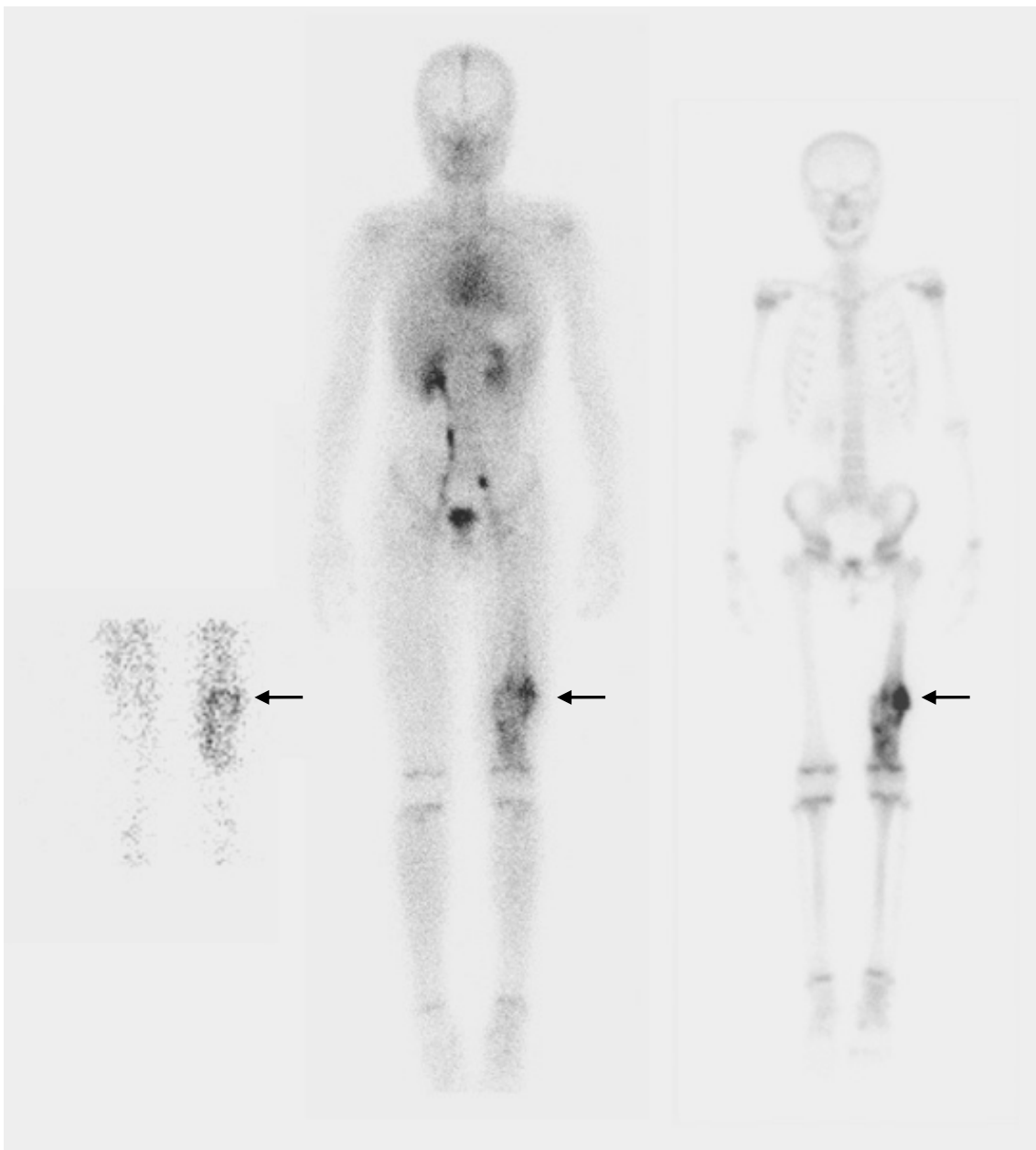


Abbildung 7: Osteosarkom: Typisches Befund-Muster mit intensiver Mehrspeicherung in allen 3 Untersuchungsphasen. Keine weiteren Herde.

3.2 Benigne Knochentumoren

Insgesamt bei 48 Patienten wurde als definitive Diagnose ein benigner Knochentumor oder einer tumorähnliche Läsion gesichert (♂29, ♀19). Die Altersspanne lag zwischen 1 und 17 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 11,9 Jahre.

42 der 48 benignen Knochentumoren waren unifokal, während sich bei 6 Patienten mehrere Herde fanden. Die Herde waren am häufigsten (n=29) in der unteren Extremität lokalisiert, gefolgt von oberer Extremität (n=12), Wirbelsäule (n=4), Thorax (n=4), Schädel (n=3) und Becken (n=3).

Eine intensive Mehrspeicherung in der angiographischen Phase lag bei nur einem Patienten vor. Bei 10 Patienten fand sich eine mäßig gesteigerte Speicherintensität, in 15 Fällen war die Tracerspeicherung diskret erhöht und in 20 Fällen normal. Bei keinem dieser 48 Patienten lag eine Minderspeicherung des Herdes vor.

Im Blutpoolszintigramm war die Speicherintensität der Herde bei 2 Patienten intensiv erhöht. Eine mäßige Mehranreicherung war in 16 und eine diskrete in 11 Fällen vorzufinden. Bei 17 Patienten war die Speicherintensität der Herde normal und in zwei Fällen war eine Minderspeicherung mit randständiger Mehranreicherung der Herde sichtbar.

Bei 14 unserer 48 Patienten mit benignen Knochentumoren war die Speicherintensität im Spätphasenzintigramm intensiv. Bei 11 Patienten lag eine mäßig gesteigerte Speicherung der Herde vor, in 13 Fällen fiel die Mehrspeicherung diskret aus. Weitere 3 Patienten hatten eine normale Tracerspeicherung der Herde. Bei 7 Patienten war im Spätphasenzintigramm eine Minderbelegung der Herde sichtbar, in 5 Fällen mit und in 2 Fällen ohne randständige Mehranreicherung.

Bei 38 Patienten war die Form der Herde fleckig-flächig, bei 8 Patienten zeigte das Spätphasenzintigramm punkt- bis linienförmige Foci während bei nur zwei Patienten eine diffuse Speicherform vorlag.

Die Auswertung der benignen Knochentumoren nach Verteilung, Lokalisation, Speicherintensität und Form der Herde ist der Tabelle 8 zu entnehmen. In den

Abbildungen 8 und 9 sind exemplarisch Drei-Phasen-Skelettszintigramme mit benignen Knochentumoren wiedergegeben.

Tabelle 8/1: Befunde bei verschiedenen benignen Knochentumoren (bei „Lokalisation“ sind Mehrfachnennungen möglich).
Abkürzungen: rM = randständige Mehrspeicherung

Auswertung		Osteo- chondrom	Histio- zytose	nicht ossif. Fibrom	Osteoid- Osteom	Chondro- myxoid- fibrom	
Patientenzahl	gesamt	12	11	7	2	2	
	männlich	8	5	5	1	2	
	weiblich	4	6	2	1	-	
Altersspanne	von	7	1	3	10	12	
	bis	17	17	17	13	17	
Durchschnittsalter		12,3	8,3	12,4	11,5	14,5	
Befundverteilung	unifokal	7	11	7	2	2	
	oligofokal (2-5)	2	-	-	-	-	
	multifokal (>5)	3	-	-	-	-	
Lokalisation	keine	-	-	-	-	-	
	Schädel	-	2	-	-	-	
	Wirbelsäule	-	2	-	-	-	
	Becken/Hüfte	-	1	-	-	-	
	Thoraxskelett	2	1	-	-	-	
	obere Extremität	5	4	-	-	-	
	untere Extremität	11	1	7	2	2	
Speicher- intensität	Perfusion	Minderspeicherung+rM	-	1	1	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-	-
		normal	9	2	2	1	-
		diskret erhöht	2	5	3	1	1
		mäßig erhöht	1	3	1	-	-
		intensiv erhöht	-	-	-	-	1
	Blutpool	Minderspeicherung+rM	-	1	1	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-	-
		normal	8	2	2	-	-
		diskret erhöht	2	3	3	1	1
		mäßig erhöht	2	4	1	1	-
		intensiv erhöht	-	1	-	-	1
	Spätphase	Minderspeicherung+rM	-	2	1	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-	-
		normal	3	-	-	-	-
		diskret erhöht	2	3	4	-	1
		mäßig erhöht	3	3	-	1	-
		intensiv erhöht	3	3	2	1	1
Herdform	punkt- bis linienförmig	2	-	1	1	-	
	fleckig-flächig	11	10	6	1	2	
	diffus	-	1	-	-	-	
Herde im Szintigramm nicht sichtbar		-	-	-	-	-	

Tabelle 8/2: Fortsetzung benigne Knochentumoren.

Auswertung		Chondro- blastom	Periostal. Fibrom	Intraoss. Ganglion	Riesen- zell- tumor	Riesen- zell- granulom
Patientenzahl	gesamt	1	1	1	1	1
	männlich	1	-	-	1	-
	weiblich	-	1	1	-	1
Altersspanne	von	17	8	15	11	15
	bis	17	8	15	11	15
Durchschnittsalter		17	8	15	11	15
Befundverteilung	unifokal	1	1	1	1	1
	oligofokal (2-5)	-	-	-	-	-
	multifokal (>5)	-	-	-	-	-
Lokalisation	keine	-	-	-	-	-
	Schädel	-	-	-	-	1
	Wirbelsäule	-	-	-	1	-
	Becken/Hüfte	-	-	1	-	-
	Thoraxskelett	-	-	-	-	-
	obere Extremität	-	1	-	-	-
	untere Extremität	1	-	-	-	-
Speicher- intensität	Perfusion	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-
		normal	-	1	1	-
		diskret erhöht	1	-	-	-
		mäßig erhöht	-	-	-	1
		intensiv erhöht	-	-	-	-
	Blutpool	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-
		normal	-	-	1	-
		diskret erhöht	-	1	-	-
		mäßig erhöht	1	-	-	1
		intensiv erhöht	-	-	-	-
	Spätphase	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-
		normal	-	-	-	-
		diskret erhöht	-	1	-	1
		mäßig erhöht	-	-	1	-
		intensiv erhöht	1	-	-	-
Herdform	punkt- bis linienförmig	-	1	-	1	
	fleckig-flächig	1	-	1	-	
	diffus	-	-	-	-	
Herde im Szintigramm nicht sichtbar		-	-	-	-	

Tabelle 8/3: Fortsetzung benigne Knochentumoren.

Auswertung		Aneurys. Knochen- zyste	Juvenile Knochen- zyste	Fibröse Dys- plasie	fibröser metaphys. Defekt	Gesamt	
Patientenzahl	gesamt	3	4	1	1	48	
	männlich	1	3	1	1	29	
	weiblich	2	1	-	-	19	
Altersspanne	von	9	4	14	17	1	
	bis	17	16	14	17	17	
Durchschnittsalter		13,3	11,8	14	17	12	
Befundverteilung	unifokal	3	3	1	1	42	
	oligofokal (2-5)	-	1	-	-	3	
	multifokal (>5)	-	-	-	-	3	
Lokalisation	keine	-	-	-	-	-	
	Schädel	-	-	-	-	3	
	Wirbelsäule	1	-	-	-	4	
	Becken/Hüfte	-	1	-	-	3	
	Thoraxskelett	1	-	-	-	4	
	obere Extremität	-	2	-	-	12	
	untere Extremität	1	2	1	1	29	
Speicher- intensität	Perfusion	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-	-
		normal	1	2	-	1	20
		diskret erhöht	1	1	-	-	15
		mäßig erhöht	1	1	1	-	10
		intensiv erhöht	-	-	-	-	1
	Blutpool	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	2
		Minderspeicherung	-	-	-	-	-
		normal	1	3	-	-	17
		diskret erhöht	-	-	-	-	11
		mäßig erhöht	2	1	1	1	16
		intensiv erhöht	-	-	-	-	2
	Spätphase	Minderspeicherung+rM	-	1	-	-	5
		Minderspeicherung	1	1	-	-	2
		normal	-	-	-	-	3
		diskret erhöht	-	1	-	-	14
		mäßig erhöht	2	-	1	-	14
		intensiv erhöht	-	1	-	1	14
Herdform	punkt- bis linienförmig	1	-	-	1	8	
	fleckig-flächig	1	4	1	-	39	
	diffus	1	-	-	-	2	
Herde im Szintigramm nicht sichtbar		-	-	-	-	-	

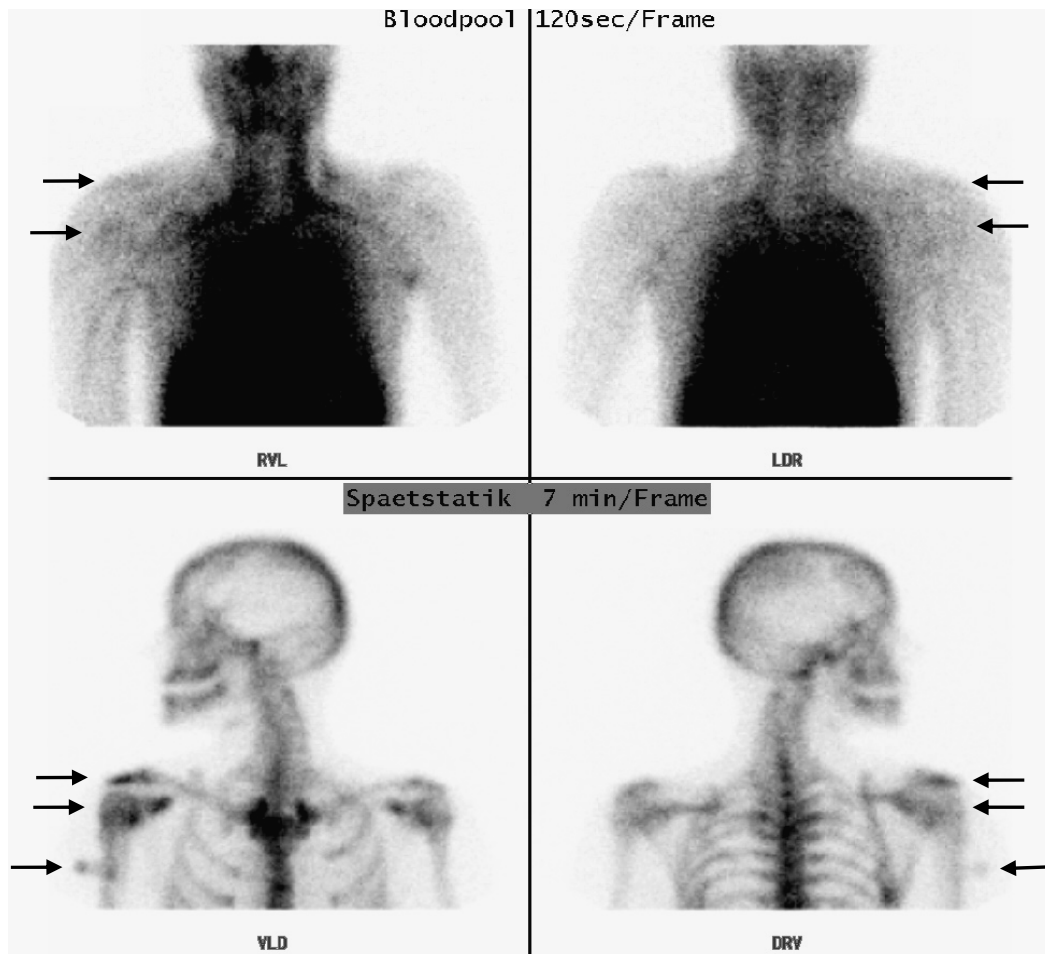


Abbildung 8: Multiple Exostosen. Teilkörperszintigraphie mit Ventral- (links) und Dorsalansicht (rechts). Diskrete Mehranreicherung im proximalen rechten Humerus im Blutpoolszintigramm (oben) und mäßige Anreicherung im Spätszintigramm (unten).

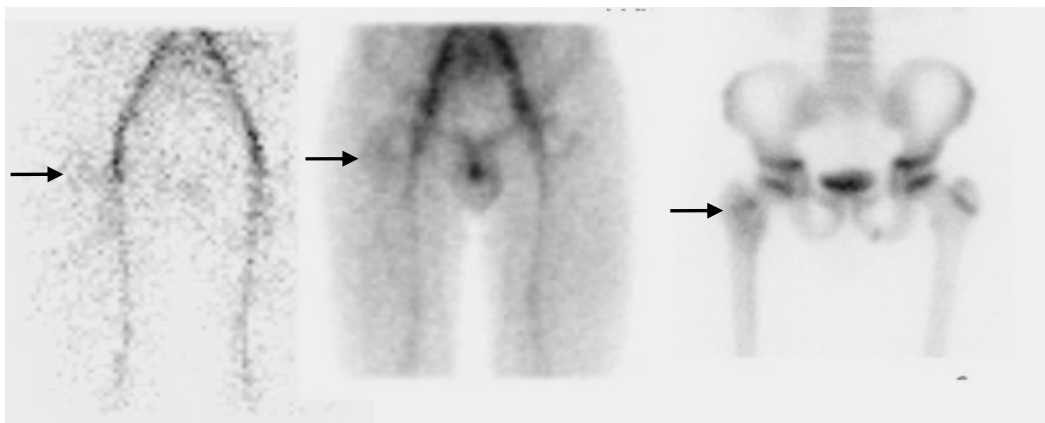


Abbildung 9: Osteoid-Osteom. Teilkörperszintigraphie mit diskreter Mehranreicherung im proximalen rechten Femur in der Perfusionsphase (links), mäßige Mehranreicherung in der Blutpoolphase (Mitte) und im Spätszintigramm (rechts) mit typischem „double density sign“ mit zentralem, intensiv speichernden Herd intertrochantär, der von einer diffuser Mehranreicherung geringerer Intensität umgeben wird.

3.3 Osteomyelitis

Bei 30 Patienten wurde eine Osteomyelitis gesichert (♂20, ♀10). Die Altersspanne lag zwischen 8 Monaten und 17 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 10,2 Jahre. In 24 Fällen war die Osteomyelitis unifokal und in 6 Fällen oligofokal.

Am häufigsten waren die Osteomyelitisherde an der unteren Extremität (n=20) lokalisiert, gefolgt von Becken (n=6), oberer Extremität (n=4), Wirbelsäule (n=3), Thorax (n=2) und Schädel (n=1).

Die Anreicherungsintensität der Osteomyelitisherde war in der Perfusionsphase in vier Fällen intensiv, in elf Fällen mäßig und in 7 Fällen diskret erhöht. Acht Patienten boten einen unauffälligen Befund.

In der Blutpoolphase fand sich bei sechs Patienten eine intensive, bei 12 Patienten eine mäßige und bei sechs Patienten eine diskrete Mehrspeicherung der Herde vor, während sich bei fünf Patienten ein normales Speichermuster fand.

In der Spätphase wiesen 13 Patienten eine intensive Mehrspeicherung auf. In neun Fällen war die Speicherung im Szintigramm mäßig und in fünf Fällen diskret erhöht. Bei zwei Patienten zeigte sich kein auffälliger Befund. Bei einem Patienten hatte der Osteomyelitisherd eine Minderspeicherung mit randständiger Mehranreicherung.

Bei 18 Patienten hatten die Herde im Spätphasenszintigramm eine flächig-fleckige Form, je fünf waren diffus bzw. punkt- bis linieförmig. Bei zwei Patienten war kein pathologischer Herd in allen drei Phasen sichtbar.

Eine Übersicht über die Befunde bei nachgewiesenen Entzündungen inklusive Osteomyelitiden ist der Tabelle 9 wiedergegeben.

Abbildung 10 gibt ein Beispiel eines Drei-Phasen-Skelettszintigramms bei Osteomyelitis.

Tabelle 9: Befunde bei entzündlichen Erkrankungen.
Abkürzungen: OM = Osteomyelitis; EBV = Epstein-Barr-Virus

Auswertung		OM	Arthri- tis	EBV	Infekt. Mono- nukleose	Periost. ossific.	Gesamt	
Patientenzahl	gesamt	30	6	1	1	1	39	
	männlich	20	4	-	1	-	25	
	weiblich	10	2	1	-	1	14	
Altersspanne	von	0	3	5	15	11	0	
	bis	17	15	5	15	11	17	
Durchschnittsalter		10,2	9,3	5	15	11	9,5	
Befundverteilung	unifokal	24	4	1	1	1	31	
	oligofokal (2-5)	6	1	-	-	-	7	
	multifokal (>5)	-	-	-	-	-	-	
Lokalisation	keine	2	-	-	-	-	2	
	Schädel	1	1	-	-	-	2	
	Wirbelsäule	3	-	-	-	-	3	
	Becken/Hüfte	6	-	-	-	-	6	
	Thoraxskelett	2	-	-	-	-	2	
	obere Extremität	4	2	-	-	-	6	
	untere Extremität	20	4	1	1	1	27	
Speicher- intensität	Perfusion	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	-	
		Minderspeicherung	-	-	-	-	-	
		normal	8	2	1	-	-	11
		diskret erhöht	7	2	-	-	-	9
		mäßig erhöht	11	2	-	-	1	15
		intensiv erhöht	4	-	-	1	-	5
	Blutpool	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-	-	-
		normal	5	1	-	-	-	6
		diskret erhöht	6	2	1	-	-	9
		mäßig erhöht	13	3	-	-	1	17
		intensiv erhöht	6	-	-	1	-	7
	Spätphase	Minderspeicherung+rM	1	-	-	-	-	1
		Minderspeicherung	-	-	-	-	-	-
		normal	2	1	-	-	-	3
		diskret erhöht	5	4	-	-	-	9
		mäßig erhöht	9	1	-	-	1	10
		intensiv erhöht	13	-	1	1	-	15
Herdform	punkt- bis linienförmig	5	-	-	-	1	6	
	fleckig-flächig	18	2	1	1	-	22	
	diffus	5	3	-	-	-	8	
Herde im Szintigramm nicht sichtbar		2	1	-	-	-	3	

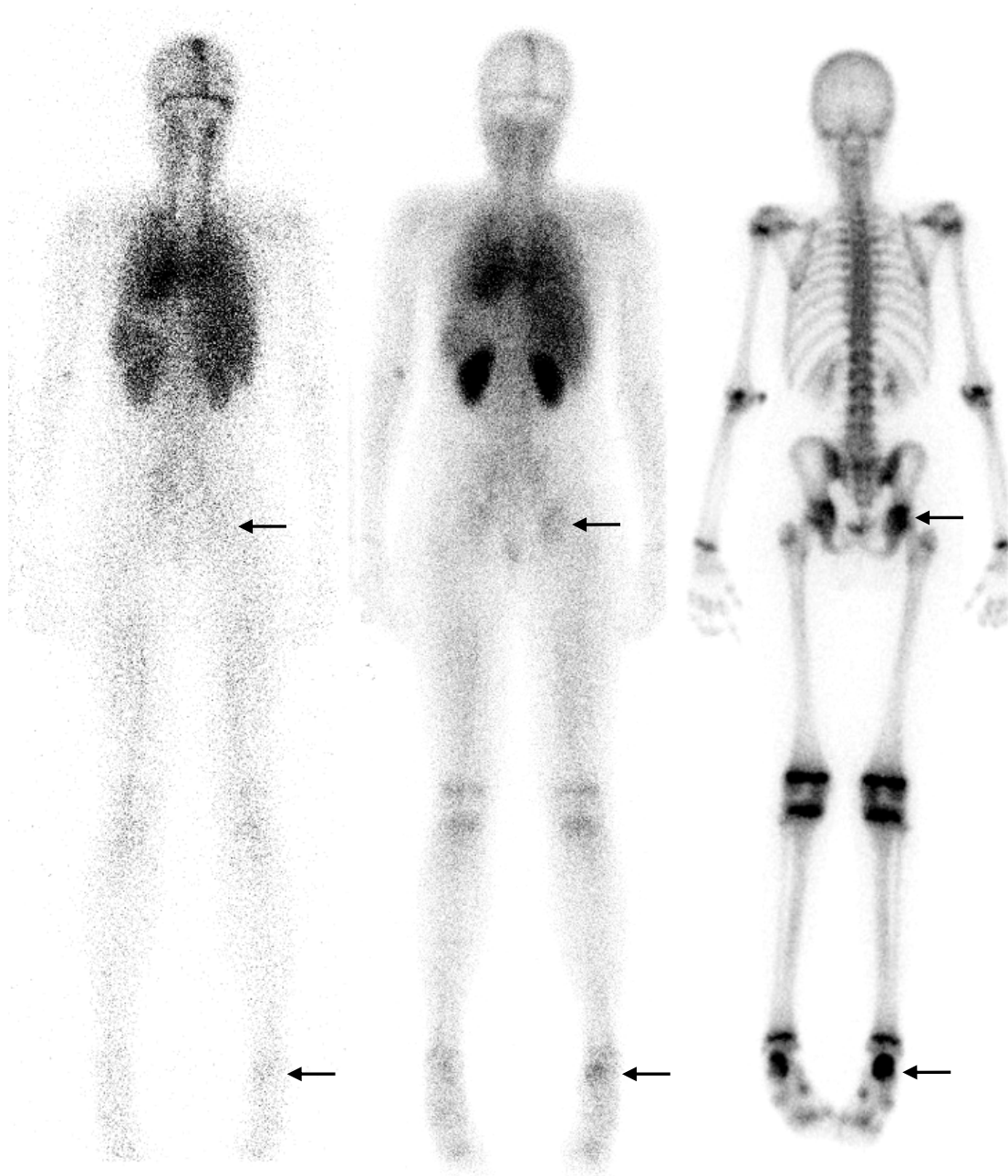


Abbildung 10: Multifokale Osteomyelitis mit Herden im Bereich der rechten Hüfte und der rechten Ferse. Diskrete Anreicherung in der Perfusion- (links) und Blutpoolphase (Mitte), intensive Mehrspeicherung im Spätszintigramm (rechts). Jeweils posteriore Sicht.

3.4 Sonstige Erkrankungen

In dieser Gruppe sind alle Patienten zusammengefasst, die wegen der Verdachtsdiagnose eines Knochentumors oder einer Osteomyelitis zur Skelettszintigraphie überwiesen worden waren, diese jedoch ausgeschlossen werden konnte. Dies traf für 21 Patienten zu. Eine Übersicht der Befunde mit Auswertung nach Verteilung, Lokalisation, Speicherintensität und Form der Herde ist der Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10/1: Befundmuster bei verschiedenen anderen Erkrankungen (Ausschluß eines Knochentumors oder einer Osteomyelitis).

Abkürzungen: ALL = Akute Lymphatische Leukämie; NB = Neuroblastom ; PNET = Primitiver neuroektodermaler Tumor; RS = Rhabdomyosarkom

Auswertung		ALL	Lymphom	PNET	NB	RS	Fraktur	
Patientenzahl	gesamt	1	2	1	2	1	1	
	männlich	-	1	1	2	-	1	
	weiblich	1	1	-	-	1	-	
Altersspanne	von	13	7	11	16	15	11	
	bis	13	16	11	17	15	11	
Durchschnittsalter		13	11,5	11	16,5	15	11	
Befundverteilung	unifokal	-	-	1	-	-	1	
	oligofokal (2-5)	-	-	-	-	1	-	
	multifokal (>5)	1	1	-	2	-	-	
Lokalisation	keine	-	1	-	-	-	-	
	Schädel	-	-	-	2	1	-	
	Wirbelsäule	1	-	-	2	-	1	
	Becken/Hüfte	-	1	-	1	-	-	
	Thoraxskelett	-	-	1	1	-	-	
	obere Extremität	-	-	-	1	-	-	
	untere Extremität	1	-	-	2	-	-	
Speicherintensität	Perfusion	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	-	
		Minderspeicherung	-	-	-	-	-	
		normal	1	1	-	1	1	1
		diskret erhöht	-	-	-	-	-	-
		mäßig erhöht	-	1	1	1	-	-
		intensiv erhöht	-	-	-	-	-	-
	Blutpool	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	-	-
		Minderspeicherung	1	-	-	-	-	-
		normal	-	1	-	-	-	-
		diskret erhöht	-	-	-	1	1	1
		mäßig erhöht	-	1	1	1	-	-
		intensiv erhöht	-	-	-	-	-	-
	Spätphase	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	-	-
		Minderspeicherung	1	-	-	-	-	-
		normal	-	1	-	-	-	-
		diskret erhöht	1	-	1	-	-	-
		mäßig erhöht	-	-	-	1	1	1
		intensiv erhöht	-	1	-	1	-	-
Herdform	punkt- bis linienförmig	-	-	-	-	-	-	
	fleckig-flächig	1	-	1	2	1	1	
	diffus	-	1	-	-	-	-	
Herde im Szintigramm nicht sichtbar		-	-	-	-	-	-	

Tabelle 10/2: Fortsetzung sonstige Erkrankungen.

Auswertung		Nephritis	Norm- variante	Muckle- Wells- Syndr.	Pseudo- pubertas praecox	Gesamt	
Patientenzahl	gesamt	1	1	1	1	12	
	männlich	-	1	1	-	7	
	weiblich	1	-	-	1	5	
Altersspanne	von	14	6	5	3	3	
	bis	14	6	5	3	17	
Durchschnittsalter		14	6	5	3	11,2	
Befundverteilung	unifokal	-	1	-	-	3	
	oligofokal (2-5)	-	-	-	-	1	
	multifokal (>5)	-	-	-	-	4	
Lokalisation	keine	1	-	1	1	4	
	Schädel	-	-	-	-	3	
	Wirbelsäule	-	-	-	-	4	
	Becken/Hüfte	-	1	-	-	3	
	Thoraxskelett	-	-	-	-	2	
	obere Extremität	-	-	-	-	1	
	untere Extremität	-	-	-	-	3	
Speicher- intensität	Perfusion	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	
		Minderspeicherung	-	-	-	-	
		normal	1	1	1	1	9
		diskret erhöht	-	-	-	-	-
		mäßig erhöht	-	-	-	-	3
		intensiv erhöht	-	-	-	-	-
	Blutpool	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-	1
		normal	1	1	1	1	5
		diskret erhöht	-	-	-	-	3
		mäßig erhöht	-	-	-	-	3
		intensiv erhöht	-	-	-	-	-
	Spätphase	Minderspeicherung+rM	-	-	-	-	-
		Minderspeicherung	-	-	-	-	1
		normal	1	-	1	1	4
		diskret erhöht	-	1	-	-	3
		mäßig erhöht	-	-	-	-	3
		intensiv erhöht	-	-	-	-	2
Herdform	punkt- bis linienförmig	-	1	-	-	1	
	fleckig-flächig	-	-	-	-	6	
	diffus	-	-	-	-	1	
Herde im Szintigramm nicht sichtbar		-	-	-	-	-	

3.5 Vergleich der Sensitivität von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie, konventioneller Röntgen-diagnostik, CT und MRT

Bei 70 der 112 Patienten lagen zusätzlich zur Drei-Phasen-Skelettszintigraphie auch Befunde konventioneller Röntgenbilder vor, bei 58 Patienten MRT-Befunde und bei 15 Patienten CT-Befunde zum Vergleich.

Vier Patienten hatten als definitive Diagnose Erkrankungen ohne Knochenbeteiligung. Dabei handelte es sich um eine Nephritis, eine Pseudopubertas praecox, ein Muckle-Wells-Syndrom und ein Hodgkin Lymphom. Weder klinisch noch durch andere bildgebende Verfahren konnten bei ihnen Knochenherde nachgewiesen werden. Bei allen übrigen 108 Patienten lagen Erkrankungen mit Beteiligung des Skelettsystems vor.

In nur drei von ihnen war das Skelettszintigramm negativ. Dabei handelte es sich in einem Fall um eine Arthritis und in zwei Fällen um eine Osteomyelitis. Eine dieser Osteomyelitiden konnte röntgenologisch entdeckt werden, während im anderen Fall auch das Röntgenbild negativ war.

Bei den übrigen 105 Patienten gab es keine Knochenherde, die szintigraphisch nicht erfasst worden waren. Auch bei multifokalen und metastasierenden Knochenerkrankungen konnten durch andere bildgebende Verfahren keine zusätzlichen Knochenherde nachgewiesen werden. Die Sensitivität der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie im Sinne einer Herderfassung lag daher bei 97 %.

Bei 70 Patienten lagen Befunde konventioneller Röntgenbilder vor. Sechs von ihnen hatten maligne Knochtumoren, die alle korrekt erkannt werden konnten. Bei benignen Knochtumoren lagen Röntgenbefunde in 32 Fällen vor. Dabei war das Röntgenbild in 2 Fällen (ein eosinophiles Granulom und ein periostales Fibrom) negativ. Skelettszintigraphisch stellten sich beide Herde dar. Bei Osteomyelitiden lagen bei 17 Patienten konventionelle Röntgenbilder vor, die in sechs Fällen negativ waren, während skelettszintigraphisch alle Herde erfasst werden konnten. Bei den übrigen Erkrankungen lagen in neun Fällen Röntgenbilder vor, die in vier Fällen negativ waren. Dabei handelte es sich um zwei Arthritiden, eine EBV-Infektion und einen PNET.

Skelettszintigraphisch ergaben sich außer für eine Arthritis jeweils pathologische Befunde. Insgesamt erbrachte die Szintigraphie in 11 von 12 Fällen mit negativen Röntgenbefunden ein pathologisches Ergebnis. Die Sensitivität des konventionellen Röntgenbildes betrug für unser Patientenkollektiv daher 83 %.

Bei 15 Patienten lagen CT-Befunde vor. Nur in einem Falle einer Osteomyelitis, die skelettszintigraphisch eindeutig positiv war, ergab die CT einen unauffälligen Befund. Die Sensitivität der Computertomographie lag somit in unserer Studie bei 93 %.

Für insgesamt 58 Patienten lag ein MRT-Befund vor. Acht davon waren maligne Knochentumoren, die alle in der MRT nachgewiesen werden konnten. Bei 28 Patienten mit benignen Knochentumoren war die MRT nur in einem Fall negativ. Dieser Befund eines reparativen Riesenzellgranuloms stellte sich skelettszintigraphisch mit einer mäßigen Mehrspeicherung in den Frühphasen und einer intensiven Mehrspeicherung in der Spätphase positiv dar. Bei den anderen 27 Patienten wurden die Herde in der MRT jeweils klar abgrenzbar. Bei 14 Patienten mit Osteomyelitis erbrachte die MRT jeweils einen pathologischen Befund. Auch in der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie fanden sich jeweils krankhafte Befunde. Bei den übrigen 8 Erkrankungen (Arthritis/n=2, Mononukleose, Periostitis ossificans, PNET, Rhabdomyosarkom, Hodgkin-Lymphom mit Skelettmanifestationen, Fraktur) war die MRT ebenfalls jeweils positiv. Insgesamt betrug die Sensitivität der MRT 98 %. Eine vergleichende Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 11 dargestellt.

3.6 Vergleich der Spezifität von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie, konventioneller Röntgen-diagnostik, CT und MRT

Bei den 13 histologisch gesicherten, malignen Knochentumoren wurde skelettszintigraphisch in allen Fällen korrekt die Verdachtsdiagnose eines Malignoms gestellt, wobei in 8 Fällen auch eine richtige Verdachtsdiagnose des Tumortyps möglich war. In drei Fällen konnte nicht weiter differenziert werden und in zwei Fällen war die Verdachtsdiagnose nicht korrekt. Ein CT-Befund lag nur für einen der malignen Knochentumoren vor, die gestellte Verdachtsdiagnose war hier zutreffend. Bei 6 Patienten stand ein konventionelles Röntgenbild zur Verfügung. In drei Fällen konnten Malignität und Typ des Knochentumors korrekt diagnostiziert werden, während bei den anderen drei Fällen keine Differenzierung gegenüber einem benignen Knochentumor, einer Osteomyelitis oder einem andersartigen krankhaften Knochenbefund möglich war. Bei den acht Patienten mit einem MRT-Befund wurde in fünf Fällen ein maligner Knochentumor diagnostiziert, in drei Fällen wurde auch eine korrekte Artdiagnose gestellt. In drei Fällen war eine Verdachtsdiagnose nicht möglich und in einem Fall war sie falsch.

Bei den 48 Patienten mit einem benignen Knochentumor wurde szintigraphisch bei 63 % der Verdacht auf einen benignen Knochentumor gestellt. In 31 % der Fälle konnte zwischen den Krankheitsgruppen nicht differenziert werden und in 6 % war die Gruppeneinordnung falsch. Eine korrekte Artdiagnose konnte szintigraphisch bei 44 % gestellt werden. Bei 38 % der Patienten konnte keine Artdiagnose gestellt werden und bei 15 % war diese nicht korrekt.

Bei 37 Patienten mit benignen Knochentumoren lag ein Röntgenbild vor. In 62 % der Fälle wurde korrekt ein benigner Knochentumor diagnostiziert während 35 % keiner Gruppe zugeordnet werden konnten. In einem Fall war die Gruppenzuordnung falsch. Die Artdiagnose war röntgenologisch bei 38 % richtig, bei 35 % konnte sie nicht gestellt werden und bei 24 % war die Verdachtsdiagnose falsch.

Bei zehn Patienten mit einem benignen Knochentumor war eine Computertomographie durchgeführt worden. In vier Fällen wurde der Verdacht auf einen benignen Knochentumor und die korrekte Artdiagnose gestellt. In weiteren vier Fällen konnte weder zwischen den Krankheitsgruppen differenziert noch eine Artdiagnose gestellt werden. In zwei Fällen war die Verdachtsdiagnose computertomographisch falsch.

Bei 28 Patienten mit einem benignen Knochentumor wurde eine MRT durchgeführt. Ein benigner Tumor wurde bei 61 % diagnostiziert, während eine Zuordnung bei 32 % nicht möglich und bei 7 % falsch war.

Eine richtige Artdiagnose war bei 36 % möglich, bei 32 % konnte keine Artdiagnose gestellt werden und bei 28 % war sie falsch.

Bei 77 % der 30 Osteomyelitiden konnte szintigraphisch die Diagnose einer Entzündung gestellt werden, während eine Zuordnung bei 20 % nicht möglich und in einem Fall falsch war. Die exakte Diagnose einer Osteomyelitis konnte bei 53 % gestellt werden, bei 37 % war eine exakte Artdiagnose nicht möglich und in einem Fall war sie falsch.

Es lagen Röntgenbilder bei 17 Patienten mit einer Osteomyelitis vor. Bei 35 % der Patienten wurde der Verdacht auf eine Osteomyelitis gestellt, während dies bei 59 % nicht möglich und in einem Fall falsch war. Unter den Osteomyelitiden lag nur eine CT vor, diese war negativ.

Eine MRT lag bei 14 der Osteomyelitiden vor. Bei 71 % wurde der Verdacht auf eine Entzündung gestellt, während dies bei den übrigen 29 % nicht möglich war. Die konkrete Diagnose einer Osteomyelitis war anhand der MRT bei 64 % möglich. Bei 22 % war die Differenzierung gegenüber einem Tumor nicht möglich und in 7 % falsch.

Vergleicht man die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren für alle 112 analysierten Patienten bezüglich der Differenzierung zwischen malignen und benignen Knochentumoren, Osteomyelitiden und sonstigen Erkrankungen erlaubte die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie eine richtige Differenzierung in 69 %, eine falsche in 3 % der Fälle, während bei den übrigen 28 % eine

Differenzierung nicht möglich war. Das konventionelle Röntgen erreichte eine richtige Differenzierung bei 49 %, eine falsche bei 2 %, und bei 49 % war keine Differenzierung zwischen den Krankheitsgruppen möglich. Die CT war bei insgesamt 53 % der Fälle richtig, bei 13 % falsch und konnte bei 33 % nicht zwischen malignen, benignen Knochentumoren und Osteomyelitis differenzieren. Bei der MRT fand sich eine richtige Unterscheidung bei 66 %, während in 31 % der Fälle eine Differenzierung nicht möglich war und 3 % falsch eingestuft wurden.

Eine Übersicht über die erzielte Sensitivität und Spezifität von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie, konventioneller Röntgendiagnostik, CT und MRT ist der Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Vergleich der Sensitivität (Nachweis ossärer Herde) sowie Spezifität (Differentialdiagnose maligne vs. benigne und Artdiagnose) von 3-Phasen-Skelettintigraphie, konventionellem Röntgen, CT und MRT bei malignen Knochentumoren (MKT), benignen Knochentumoren (BKT), Osteomyelitiden (OM) und sonstigen Erkrankungen mit Verdacht auf Skelettbeteiligung.
Abkürzungen: n = Anzahl; DD = Differentialdiagnose; AD = Artdiagnose

		MKT		BKT		OM		Sonstige		Gesamt		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Szinti- gramm	Anzahl		13	100	48	100	30	100	21	100	112	100
	Herderfassung		13	100	48	100	28	93	20	95	109	98
	DD	richtig	13	100	30	63	23	77	11	52	77	69
		unklar	-	-	15	31	6	20	10	48	31	28
		falsch	-	-	3	6	1	3	-	-	4	3
	AD	richtig	8	62	21	44	16	53	5	24	50	45
		unklar	3	23	20	42	13	44	14	67	50	45
falsch		2	15	7	15	1	3	2	9	12	11	
Röntgen	Anzahl		6	100	37	100	17	100	10	100	70	100
	Herderfassung		6	100	35	95	11	65	6	60	58	83
	DD	richtig	3	50	23	62	6	35	2	20	34	49
		unklar	3	50	13	35	10	59	8	80	34	49
		falsch	-	-	1	2	1	6	-	-	2	2
	AD	richtig	3	50	14	38	6	35	1	10	24	34
		unklar	3	50	14	38	11	65	8	80	36	52
falsch		-	-	9	24	-	-	1	10	10	14	
CT	Anzahl		1	100	10	100	1	100	3	100	15	100
	Herderfassung		1	100	10	10	-	-	3	100	14	93
	DD	richtig	1	100	4	40	-	-	3	100	8	53
		unklar	-	-	4	40	1	100	-	-	5	33
		falsch	-	-	2	10	-	-	-	-	2	13
	AD	richtig	1	100	4	40	-	-	2	67	7	47
		unklar	-	-	4	40	1	100	1	33	6	40
falsch		-	-	2	20	-	-	-	-	2	13	
MRT	Anzahl		8	100	28	100	14	100	8	100	58	100
	Herderfassung		8	100	27	96	14	100	8	100	57	98
	DD	richtig	5	63	17	61	10	71	6	75	38	66
		unklar	3	37	9	32	4	29	2	25	18	31
		falsch	-	-	2	7	-	-	-	-	2	3
	AD	richtig	3	37	10	36	9	64	2	25	24	41
		unklar	4	50	10	36	4	29	4	50	22	38
falsch		1	13	8	28	1	7	2	25	12	21	

3.7 Zusatzinformationen der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie zur übrigen Bildgebung

Bei 80 der 112 Patienten unserer Auswertung war mindestens ein weiteres bildgebendes Verfahren zusätzlich zur Drei-Phasen-Skelettszintigraphie durchgeführt worden. Nur diese 80 Patienten wurden für die Fragestellung nach zusätzlichen Informationen der Skelettszintigraphie ausgewertet.

Bei 76 Patienten konnte die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie weitere Herde im Skelett ausschließen. Durch kein anderes bildgebendes Verfahren wurden bei diesen 76 Patienten Herde erfasst, die im Drei-Phasen-Skelettszintigramm nicht sichtbar waren. In 12 Fällen erlaubte allein die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie den korrekten Ausschluss der vermuteten Erkrankung. Dabei konnte skelettszintigraphisch in 5 Fällen ein maligner Knochentumor, in zwei Fällen ein Osteosarkom, in drei Fällen eine Osteomyelitis und in je einem Fall eine Entzündung bzw. ein nicht ossifizierendes Fibrom ausgeschlossen werden, was durch andere bildgebende Verfahren nicht möglich war. Bei fünf Patienten konnten die Herde alleine durch die Skelettszintigraphie entdeckt werden, während Röntgen, CT und MRT negativ blieben. Dabei handelte es sich in drei Fällen um eine Osteomyelitis und in je einem Fall um ein Riesenzellgranulom und eine EBV-Infektion. Bei neun Patienten konnten zusätzliche Streuherde entdeckt werden, die in den anderen bildgebenden Verfahren nicht erfasst waren. Bei 11 Patienten konnte die Frage nach der Aktivität der Erkrankung beantwortet werden. In 14 Fällen erlaubte nur die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie die richtige Artdiagnose, während die übrigen Verfahren keine konkrete oder eine falsche Artdiagnose lieferten. Unter diesen 14 Fällen waren fünf Osteomyelitiden, zwei Osteosarkome, zwei eosinophile Granulome, zwei Arthritiden, je ein nicht ossifizierendes Fibrom, eine juvenile Knochenzyste und eine Entzündung. Bei zwei Patienten lieferte allein die Skelettszintigraphie die richtige Differentialdiagnose eines Malignoms und einer Osteomyelitis. In einem Fall ermöglichte nur die Skelettszintigraphie eine Differenzierung zwischen einer juvenilen und einer aneurysmatischen Knochenzyste. Eine

Übersicht der durch die Drei-Phasen-Skelettszinigraphie gewonnenen zusätzlichen Informationen ist in der Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht der zusätzlichen Informationen der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren unserer Auswertung.

Information	Erkrankung	Patientenzahl
Ausschluss	weitere Herde	76
	Malignom	5
	Osteomyelitis	3
	Osteosarkom	2
	Entzündung	1
	Nicht ossifizierendes Fibrom	1
zusätzliche Herde		9
Herddetektion	Osteomyelitis	3
	EBV-Infektion	1
	Riesenzellgranulom	1
Aktivität		11
richtige Diagnose	Osteomyelitis	5
	Osteosarkom	2
	Eosinophiles Granulom	2
	Juvenile Knochenzyste	1
	Nicht ossifizierendes Fibrom	1
	Arthritis	2
	Entzündung	1
richtige Differentialdiagnose	Malignom	1
	Osteomyelitis	1
Nebenbefund	Zahnfocus	1
	Arthritis	2
	unklar	1
Differenzierung	Aneurysmatische - Juvenile Knochenzyste	1

3.8 Vergleich der Ergebnisse der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie mit der Ein- bzw. Zwei-Phasen-Skelettszintigraphie

Beim Vergleich der Sensitivität der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie gegenüber dem alleinigen Spätphasenzintigramm konnte in unserer Untersuchung kein Unterschied festgestellt werden. In drei Fällen blieb das Knochenszintigramm trotz erwiesenermaßen vorhandener Herde in allen drei Phasen negativ. Bei allen übrigen Patienten konnten die Knochenherde mit dem Spätphasenzintigramm entdeckt werden.

Durch die zusätzliche Perfusions- und Blutpoolphase wurden hierbei keine zusätzlichen Herde nachgewiesen.

Für die Differenzierung knochenszintigraphischer Auffälligkeiten lieferten die Perfusions- und Blutpoolphase hingegen wertvolle Informationen. Von den 13 malignen Knochentumoren unseres Kollektivs waren sieben nur durch die Frühphase mit intensivem Hochfluss gegen einen benignen Tumor abzugrenzen. Bei vier Patienten konnte erst durch das Perfusions- und Blutpool-Szintigramm mit Hochfluss der Verdacht auf ein Knochenmalignom und in drei Fällen die richtige Verdachtsdiagnose gestellt werden. Bei den 48 benignen Knochentumoren konnte in 12 Fällen anhand des fehlenden Hochflusses in der Frühphase ein maligner Knochentumor oder eine Osteomyelitis szintigraphisch ausgeschlossen werden. Bei 14 Patienten ermöglichten die Perfusions- und Blutpoolphase den Verdacht eines benignen Knochentumors und bei neun Patienten die exakte Verdachtsdiagnose.

Bei den 30 Patienten mit Osteomyelitis konnte anhand der Perfusions- und Blutpoolphase in fünf Fällen ein maligner oder benigner Knochentumor unwahrscheinlich gemacht werden. Bei neun Patienten ermöglichten erst die Perfusions- und Blutpoolszintigramme die richtige Verdachtsdiagnose. Bei den sonstigen Erkrankungen konnte durch die Perfusions- und Blutpoolphase in einem Fall ein Malignom ausgeschlossen werden.

Insgesamt lieferte die Durchführung der 3-Phasen-Skelttszintigraphie mit Anfertigung von Perfusions- und Blutpoolphasenzintigrammen in 48 von 112

Fällen (43 %) zusätzliche Informationen gegenüber dem alleinigen Spätphasenzintigramm, die zur Herdklassifizierung und Artdiagnostik beitragen.

Beim Vergleich der dreiphasigen gegenüber der zweiphasigen Skelettszintigraphie ergaben sich keine klinisch relevanten Zusatzinformationen und somit auch keine bessere artspezifische Differenzierung.

4 Diskussion

4.1 Zusammensetzung des Patientenguts

Die Mehrzahl der malignen Knochentumoren tritt im Kindesalter und während der Adoleszenz auf. Die Literatur beschreibt ein leichtes männliches Übergewicht [4]. In unserem Kollektiv ist demgegenüber ein leichtes Übergewicht der weiblichen gegenüber den männlichen Patienten von 7 : 6 bei den malignen Knochentumoren festzustellen.

Das Osteosarkom ist mit 62 % (n=7) der häufigste maligne Knochentumor. Auch Literaturangaben zufolge ist das Osteosarkom mit etwa 60 % [5] der häufigste maligne Knochentumor und das dritthäufigste Malignom überhaupt bei Kindern und Jugendlichen [3, 6]. Kurz vor der Pubertät tritt es am häufigsten auf, während es vor dem 7. Lebensjahr selten ist [1, 3, 4, 35]. In unserer Auswertung war kein Patient mit einem Osteosarkom jünger als 11 Jahre, das Durchschnittsalter betrug 14 Jahre. Das Geschlechtsverhältnis war hier ausgeglichen. In der Literatur wird ein leichtes Überwiegen männlicher Patienten beschrieben [1, 3].

Das Ewing-Sarkom ist mit vier Fällen (33 %) der zweithäufigste maligne Knochentumor in unserem Kollektiv, was auch den Literaturangaben entspricht [3]. Das Alter der Patienten lag zwischen 7 und 16 Jahren. Literaturangaben zufolge liegt die Altersspanne zwischen 10 und 20 Jahren [3].

Insgesamt 48 junge Patienten mit einem gesicherten benignen Knochentumor fanden sich in unserem Kollektiv. Die Alters- und Geschlechtverteilung war mit einem leichten männlichen Übergewicht den Literaturangaben vergleichbar [36]. Erwartungsgemäß waren das Osteochondrom (25 %, n=12) und das eosinophile Granulom (22 %, n=11) die häufigsten benignen Knochentumoren unseres Kollektivs [3]. Die Häufigkeits-, Alters- und Geschlechtsverteilung entsprach weitestgehend den Literaturangaben [10, 16, 37, 38, 39, 40]. Auffällig war das relativ hohe Durchschnittsalter (12,3 Jahre) der Patienten mit einem nicht ossifizierenden Fibrom (n=7), das gewöhnlich bei Kindern im Alter von 4 bis 8 Jahren auftritt [10, 37].

Bei den 30 Patienten mit einer Osteomyelitis fanden wir ähnliche Ergebnisse für Alter, Geschlecht und Häufigkeit, wie in der Literatur beschrieben [9].

4.2 Befundverteilung

Der Vergleich der Befundverteilung ergab keine gravierenden Unterschiede zwischen malignen Tumoren, benignen Tumoren und Osteomyelitiden. In allen drei Krankheitsgruppen war der größte Anteil mit je 80 - 88 % unifokal und ein deutlich geringerer Anteil von je 12-20 % oligofokal oder multifokal. Unter den malignen Knochentumoren waren 2 der 13 Patienten oligo- bzw. multifokal. Bei beiden Patienten lag ein Ewing-Sarkom vor. Beim Vorhandensein mehrerer Skelettläsionen ist differentialdiagnostisch primär an Skelettmetastasen zu denken, da multizentrisch auftretende primäre Knochentumoren eine Rarität darstellen [1, 3, 38-42]. In der Gruppe der benignen Knochentumoren waren 88 % unifokal, die übrigen 12 % oligofokal bzw. multifokal. Nahezu alle benignen Knochentumoren treten unizentrisch auf [10, 37, 43-48]. Ausnahmen waren das Osteochondrom und die juvenile Knochenzyste, die in fünf von 12 Fällen bzw. in einem von vier Fällen oligo- oder multizentrisch auftraten. In der Literatur werden dem eosinophilen Granulom, dem Osteochondrom und der fibrösen Dysplasie häufig multifokale Herde zugeordnet. Dies gilt vor allem für das eosinophile Granulom, das etwa gleich häufig unifokal wie multifokal vorkommen soll [3, 10, 43, 44]. Demgegenüber war in unserem Kollektiv keines der 11 eosinophilen Granulome multizentrisch. Auch in den anderen bildgebenden Verfahren wurden keine weiteren Herde nachgewiesen.

Von den 30 untersuchten Patienten mit gesicherter Osteomyelitis waren 80 % unifokal und 20 % oligofokal. Literaturangaben zufolge sind multifokale Osteomyelitiden bei Kindern selten [49], ihr Anteil liegt bei 10 - 20 % [18].

Eine Differenzierung zwischen malignen Knochentumoren, benignen Knochentumoren und Osteomyelitiden anhand der Befundausdehnung ist somit nicht möglich. Dieser Sachverhalt wird auch durch die Literatur bestätigt. In allen drei Krankheitsgruppen ist multizentrisches Auftreten möglich. Dies ist bei

malignen Knochentumoren zwar relativ selten, dafür ist jedoch die Möglichkeit von Skelettmetastasen grundsätzlich gegeben. Unter den benignen Knochentumoren sollte bei multifokalem Auftreten primär an das Osteochondrom, die fibröse Dysplasie und das eosinophile Granulom gedacht werden. Daneben ist differentialdiagnostisch stets eine Osteomyelitis oder Skelettmetastasen in Erwägung zu ziehen. Die übrigen Krankheitsbilder traten in unserem Kollektiv in Übereinstimmung mit der Literatur sehr selten multiosstotisch auf.

4.3 Lokalisation

Der Vergleich von malignen Tumoren, benignen Tumoren und Osteomyelitiden ergab hinsichtlich der Lokalisation der Herde keinen signifikanten Unterschied. In allen 3 Krankheitsgruppen waren die unteren Extremitäten (60 - 77 %) am häufigsten betroffen, gefolgt von den oberen Extremitäten (13 - 23 %), dem Becken (6 - 20 %), der Wirbelsäule (3 - 10 %), dem Thorax (3 - 10 %) und dem Schädel (3 - 10 %). Die Literaturangaben stimmen mit diesen Werten überein. Demnach sind 60 % der malignen Knochentumoren in der unteren Extremität und 15 % in der oberen Extremität lokalisiert. In absteigender Reihenfolge finden sich folgende Prädilektionsstellen: Für das Osteosarkom die untere Extremität, obere Extremität und Becken; für das Ewing-Sarkom die untere Extremität und Becken und für das Chondrosarkom die untere Extremität, Becken und Thoraxskelett [1, 19, 38, 39].

Auch bei den benignen Knochentumoren waren die untere und obere Extremität sowie das Becken die predominantesten Lokalisationen, was in der Literatur einheitlich bestätigt wird [10, 37, 50].

Lediglich das eosinophile Granulom und das Riesenzellgranulom haben andere Lokalisationsgipfel. Am häufigsten betroffen sind beim eosinophilen Granulom der Schädel, der Thorax und die untere Extremität [10, 44, 51]. Beim Riesenzellgranulom ist die häufigste Lokalisation der Schädel, gefolgt von oberen und unteren Extremitäten [52]. Dies entspricht den Daten unseres

Kollektivs, wobei Herde des eosinophilen Granuloms in allen Skelettabschnitten vorhanden waren. Der Schädel war dabei am häufigsten betroffen. Beim einzigen Patienten mit einem Riesenzellgranulom war der Herd im Schädel lokalisiert.

Auffällig war weiterhin die besondere Affinität des nicht ossifizierenden Fibroms zur unteren Extremität. Bei allen 7 Patienten unseres Kollektivs lagen die Herde in dieser Region. Dieses Ergebnis entspricht der Literatur. Demnach befinden sich ungefähr 90 % der nicht ossifizierenden Fibrome um das Knie [10, 37].

Bei den 30 Patienten mit Osteomyelitis waren die Herde am häufigsten in der unteren Extremität (n=20) lokalisiert, gefolgt vom Becken (n=6), der oberen Extremität (n=4), Wirbelsäule (n=3), Thorax (n=2) und Schädel (n=1). In der Literatur wird eine ähnliche Verteilung beschrieben. Dabei sind die unteren Extremitäten die mit Abstand häufigste Lokalisation einer Osteomyelitis, gefolgt von oberer Extremität, Becken, Thoraxskelett und Wirbelsäule [11, 18, 27, 49, 53-57]. Eine Osteomyelitis am Schädel tritt dagegen relativ selten auf [58, 59].

Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, dass anhand der Lokalisation der Herde nicht zwischen malignen Knochentumoren, benignen Knochentumoren und Osteomyelitis unterschieden werden kann. Bei Betrachtung der einzelnen Krankheitsbilder spricht eine Herdlokalisation am Schädel für ein eosinophiles Granulom oder Riesenzellgranulom, da nur diese beiden Krankheiten eine hohe Affinität zum Schädel haben.

4.4 Anreicherungsintensität

In der Perfusions- und Blutpoolphase fällt ein deutlicher Unterschied zwischen malignen Knochentumoren, benignen Knochentumoren und Osteomyelitiden auf. Nur ein einziger der 48 benignen Tumoren zeigte in der Perfusionsphase und zwei Tumoren in der Blutpoolphase eine intensive Anreicherung, während die malignen Knochentumoren in der Perfusionsphase zu 46 % und in der Blutpoolphase zu 54 % eine intensive Anreicherung aufwiesen. Im Durchschnitt war die Tracerspeicherung in Perfusions- und Blutpoolphase bei malignen

Knochtumoren mäßig bis intensiv, bei den Osteomyelitiden diskret bis mäßig und bei den benignen Knochtumoren diskret. Auffallend ist, dass ein relativ hoher Anteil der benignen Knochtumoren in der Perfusionsphase (42 %) und in der Blutpoolphase (35 %) eine normale Speicherintensität aufwiesen. Alle drei Krankheitsgruppen zeigten eine diskrete Steigerung der Speicherintensität von der Perfusions- zur Blutpoolphase. Auffällig war weiterhin, dass Minderspeicherungen in diesen ersten beiden Untersuchungsphasen nur bei den benignen Knochtumoren auftraten, und zwar in 2 Fällen mit randständiger Mehrspeicherung im Spätphasenszintigramm.

In der Spätphase zeigten 11 der 13 (85 %) malignen Knochtumoren eine intensive Anreicherung und die restlichen beiden einen mäßigen Befund. Damit wiesen maligne Knochtumoren mit Abstand die stärksten Traceranreicherungen auf. In der Literatur ist für maligne Knochenerkrankungen eine intensive Hyperämie und Tracerspeicherung im 3-Phasenskelettszintigramm charakteristisch [16, 60]. Die Osteomyelitiden zeigten eine mäßige bis intensive Anreicherung, während die benignen Knochtumoren nur mäßig anreicherten. Auffällig in der Spätphase war eine Minderspeicherung bei einer Osteomyelitis. Ansonsten traten Minderspeicherungen (n=4) nur bei benignen Knochtumoren auf, zwei davon mit randständiger Mehranreicherung. Im Vergleich der Anreicherungskinetik von der Perfusions- bis zur Spätphase ist weiterhin auffällig, dass keiner der malignen Knochtumoren in der Intensität abnahm. Bei den Osteomyelitiden war die Intensität im Spätphasenszintigramm in zwei Fällen (7 %) geringer als in den Frühphasen, während dieses Verhalten bei den benignen Knochtumoren sogar in 9 Fällen (19 %) zu beobachten war.

Bei den 8 Osteosarkomen unserer Studie zeigten in der Perfusions- und Blutpoolphase 5 Patienten und in der Spätphase 7 Patienten eine intensive Speicherung der Herde, was mit den Literaturangaben übereinstimmt. Das Szintigramm beim Osteosarkom zeigt typischerweise eine gut umschriebene Region von intensiver Traceraufnahme [6]. Die Früh- und Blutpoolphase zeigen verstärkten Blutfluß und Perfusion des Tumors [16, 19, 60]. Eine Untersuchung von C. Franzius et al. aus dem Jahre 2002, bei der 29 Patienten mit einem

histologisch gesicherten Osteosarkom eingeschlossen wurden, ergab, dass in allen 29 Fällen das primäre Osteosarkom im 3-Phasenskelettszintigramm klar sichtbar war [13, 61].

Die Literatur schreibt Ewing-Sarkomen eine intensive Tracerspeicherung in der Skelettszintigraphie zu [10, 38]. Die normalerweise hohe Speicherintensität kann etwas mehr als beim Osteosarkom variieren [13]. In unserem Kollektiv war bei einem Ewing-Sarkom sogar eine normale Speicherintensität des Herdes in der Frühphase zu beobachten. Die durchschnittliche Speicherintensität fiel in der Perfusions- und Blutpoolphase im Vergleich zum Osteosarkom geringer aus.

Beim einzigen Chondrosarkom unseres Kollektivs stieg die Speicherintensität von diskret in der Perfusionsphase auf mäßig in der Spätphase an. Literaturangaben zufolge zeigt die Spätphase beim Chondrosarkom in den meisten Fällen eine klare Mehrspeicherung des Herdes. In selteneren Fällen erscheint der Herd normal oder mit einer Minderspeicherung [62].

Die Speicherintensität der Osteochondrome unserer Studie war in der Perfusions- und Blutpoolphase mehrheitlich normal, während ein geringer Anteil der Herde diskret bis mäßig anreicherte. Bei den Spätphasenzintigrammen sind die Speicherintensitäten von normal bis intensiv gleichmäßig verteilt. Unsere Ergebnisse decken sich zum größten Teil mit den Literaturangaben, auch wenn dort die Speicherintensität bezüglich der Spätphase uneinheitlich beurteilt wird. Gelegentlich wird eine milde fokale Mehrspeicherung in der Spätphase beschrieben [16], andere Autoren berichten von einer meistens deutlich verstärkten Speicherung des Herdes in der Knochenphase [62].

Der szintigraphische Befund bei eosinophilen Granulomen war in unserem Kollektiv in allen drei Phasen variabel und von Minderspeicherung über normale Speicherung bis zu intensiver Mehranreicherung relativ gleichmäßig verteilt. Bei 2 der 11 Patienten war die Speicherintensität in der Spätphase geringer als in der Perfusions- und Blutpoolphase. Diese Befundvariabilität wird auch in der Literatur bestätigt [16]. Bei einer Expansion des Tumors in der Knochenmarkskavität ohne kortikale Beteiligung kann die Skelettszintigraphie einen normalen Befund aufweisen. Eine ausgeprägte Mehranreicherung des

Radiopharmazeutikums ist bei Drucknekrosen möglich, während der akuten Phase, wenn sich das Periost löst, und in der anschließenden Reparaturphase der Krankheit [10].

Die zwei Patienten mit einem Osteoidosteom zeigten in der Perfusionsphase einen normalen bis diskret positiven Befund, im Blutpoolszintigramm eine diskrete bis mäßige Mehrspeicherung und im Spätszintigramm eine mäßige bis intensive Anreicherung. In der Literatur wird für das Osteoidosteom ein charakteristischer szintigraphischer Befund angegeben, der durch eine umschriebene Region mit intensiver Mehranreicherung, oft umgeben von einem ausgedehnten Saum mit diffus gesteigerter Radionuklidaufnahme (sogenanntes „double-density sign“) und durch eine fokale Mehrperfusion gekennzeichnet ist [16]. Diese Konstellation traf in unserem Kollektiv auf einen der beiden Fälle zu. Die einzige fibröse Dysplasie zeigte in allen drei Untersuchungsphasen eine mäßige Mehranreicherung, die dem aus der Literatur bekannten Befundmuster entspricht [10].

Der szintigraphische Befund des nicht ossifizierenden Fibroms ähnelt dem einer Knochenzyste. Eine Region reduzierter Radionuklidaufnahme ist umrandet von einem dünnen Saum verstärkter Aufnahme. Kommt es zu einer Fraktur, lässt sich eine charakteristische Mehrspeicherung nachweisen [10, 37]. Diese Erscheinungsform von Minderspeicherung mit randständiger Mehrspeicherung fand sich in unserer Untersuchung nur in einem von 7 Fällen. Die anderen Fälle waren in der Perfusions- und Blutpoolphase normal bis mäßig anreichernd, im Spätphasenszintigramm zeigte sich eine diskrete oder intensive Mehrspeicherung. In keinem der 7 Fälle änderte sich die Speicherintensität von der Perfusions- zur Blutpoolphase. Die Herdspeicherung verstärkte sich bis zur Spätphase in vier Fällen, in zwei Fällen blieb sie unverändert und in einem Fall nahm sie ab. Eine Untersuchung von Hod et al aus dem Jahr 2007 mit Skelettszintigrammen bei 91 Patienten mit nicht ossifizierenden Fibromen zeigte eine ähnliche Variabilität der Speicherintensitäten [82]. Diese Variabilität lässt sich dadurch erklären, dass nicht ossifizierende Fibrome in der Regel über einen langen Zeitraum bestehen und spontan ausheilen können. Die szintigraphisch dargestellte ossäre Umbauaktivität ist somit vom

Untersuchungszeitpunkt abhängig und spiegelt den Grad der Ausheilung wieder, da mit zunehmender Heilung die Speicherintensität abnimmt [82].

Das einzige Chondroblastom zeigte im 3-Phasenskelettszintigramm eine von der Perfusions- zur Spätphase von diskret nach intensiv zunehmende Speicherung ähnlich den aus der Literatur bekannten Befunden [16].

Für das Chondromyxoidfibrom ist eine für benigne Tumoren ausgesprochen starke Anreicherung in der Perfusions- und Spätphase bekannt [16]. Dies trifft auch für einen Patienten unseres Kollektivs mit intensiver Speicherung in allen drei Phasen zu. Auffällig war hier die extrem intensive Anreicherung in der Perfusionsphase. Beim zweiten Patienten blieb die Speicherung des Herdes über alle drei Phasen konstant gering.

Die drei Patienten mit einer aneurysmatischen Knochenzyste zeigten ein unterschiedliches Befundmuster. In einem Fall war die Speicherintensität des Herdes in allen drei Phasen mäßig gesteigert, im zweiten Fall nahm sie von der Perfusions- zur Spätphase von diskret auf mäßig zu, im dritten Fall war die Anreicherung in den ersten beiden Phasen normal, während es im Spätszintigramm zu einer umschriebenen Minderbelegung ohne randständiger Mehrspeicherung kam. Nach Literaturdaten zeigt die aneurysmatische Knochenzyste eine verstärkte Speicherung in der Früh- und Blutpoolphase [63] und eine Speicherminderung in der Spätphase [30]. Auch eine Steigerung der Speicherintensität in der Spätphase ist jedoch gelegentlich beschrieben worden [63].

Zwei der vier juvenilen Knochenzysten unserer Studie wiesen eine normale Speicherung der Herde in der Perfusions- und Blutpoolphase auf. In einem dieser beiden Fälle war die Speicherung im Spätszintigramm nur diskret vermehrt, im anderen Fall mit begleitender Fraktur lag eine Minderbelegung mit randständiger Mehrspeicherung vor. Beim dritten Patient nahm die Speicherintensität von Perfusionsphase (diskret erhöht) über Blutpoolphase (normal) bis Spätphase (Speicherminderung) ab. Beim vierten Patienten war die Speicherintensität in den ersten beiden Phasen mäßig und in der Spätphase intensiv erhöht. Ähnliche Befunde werden auch in der Literatur beschrieben. Das Skelettszintigramm einer juvenilen Zyste kann unauffällig sein, wenn die

Zyste klein und unkompliziert ist, oder es kann eine umschriebene Minderbelegung mit oder ohne saumförmig verstärkter Aufnahme zeigen. Wenn eine Fraktur in der Zystenwand vorhanden ist, kann dies zu einer verstärkten Umbauaktivität in der Umgebung der Zyste führen [10].

Bei den 30 Osteomyelitiden in unserem Kollektiv war die Speicherintensität in allen drei Phasen von normal bis intensiv verteilt. Der Schwerpunkt verschob sich von einer diskreten bis mäßigen Mehranreicherung in der Perfusionsphase zu einer mäßigen bis intensiven Mehranreicherung in der Spätphase, wo die Herde in 43 % intensiv positiv waren. In den ersten beiden Phasen war keine Minderspeicherung nachweisbar, in der Spätphase in einem Fall mit randständiger Mehranreicherung. Über ähnliche Befunde berichten auch Hamdan et al., die bei 84 % ihrer Patienten mit Osteomyelitis eine gesteigerte, bei 11 % eine normale und bei 5 % eine verminderte Tracerspeicherung fanden [54]. Unter den 30 Osteomyelitiden unseres Kollektivs war die Speicherung in der Spätphase nur in zwei Fällen geringer als in den frühen Untersuchungsphasen. In zwei weiteren Fällen blieb das Szintigramm in allen drei Phasen negativ, obwohl in einem dieser Fälle ein Herd im konventionellen Röntgenbild sichtbar war. In seltenen Fällen eines besonders floriden Krankheitsgeschehens ist eine verminderte Speicherung mit falsch-negativem szintigraphischen Befund beschrieben worden [18, 64, 65]. Bis auf diese Ausnahme schließt ein negatives Szintigramm eine Osteomyelitis jedoch weitgehend aus [54, 64].

Ein positiver Befund ist bereits Stunden nach Eintritt der Infektion möglich [66, 67]. Das 3-Phasenskelettszintigramm erlaubt somit schon in der Frühphase eine Identifikation der Lokalisation und Ausdehnung des Prozesses [68, 69]. Auch ein mögliches Osteomyelitis-Rezidiv ist bei einem morphologisch veränderten Knochen szintigraphisch deutlich besser erkennbar als durch radiologische Verfahren. Das Szintigramm einer akuten Osteomyelitis zeigt gewöhnlich eine vermehrte Perfusion und ein erhöhtes regionales Blutvolumen im betroffenen Skelettabschnitt und den umgebenden Weichteilen, dazu eine vermehrte ossäre Tracerspeicherung in der Spätphase [18, 19, 24, 29, 54, 64, 69-73]. In seltenen Fällen ist eine normale Speicherung oder eine „cold lesion“

vorhanden [11, 18, 27, 29, 54, 66, 73]. Allen Verlaufsformen der Osteomyelitis gemeinsam ist der von Tiling und Hahn beschriebene skelettszintigraphische Befund: *akute Phase* bedeutet hohe Speicherintensität, mit der Heilung nimmt diese an Intensität ab. *Avaskularität* und *Nekrosen* bedeuten „cold lesion“ [20, 63]. *Revaskularisation* bedeutet „hot spot“ [20]. Befindet sich die Osteomyelitis in Gelenkregionen, ist für die primäre Knochenkrankheit im Gegensatz zur Gelenkerkrankung (z.B. Arthritis) die inhomogene Speicherverteilung oder die Ausdehnung der Anreicherung über die Gelenkkapsel hinaus charakteristisch [56]. In der eigenen Analyse fiel auf, dass von den sechs Arthritiden, die aufgrund einer vermuteten Osteomyelitis untersucht wurden, drei in der Spätphase eine geringere Speicherintensität als in den Frühphasen aufwiesen und nur in einem Fall die Speicherintensität in der Spätphase höher war.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen unserer Auswertung ableiten, dass eine intensive Speicherintensität in der Früh- und Blutpoolphase für einen malignen Knochentumor oder eine Osteomyelitis spricht, während ein benigner Knochentumor sehr unwahrscheinlich ist. Eine sichere Differenzierung zwischen malignen Knochentumoren und Osteomyelitiden ist in den ersten beiden Phasen nach den Ergebnissen unserer Studie wie den Angaben aus der Literatur nicht möglich. Obwohl maligne Knochentumoren in der Regel eine höhere Speicherintensität haben, ist aufgrund des häufigeren Vorkommens der Osteomyelitis auch bei intensiver Speicherung die Wahrscheinlichkeit für ein Malignom und eine Osteomyelitis gleich hoch. Eine normale Speicherung in der Früh- und Blutpoolphase schließen anhand unserer Ergebnisse eine Osteomyelitis nahezu aus. Eine normale Speicherung in der Früh- und Blutpoolphase spricht am ehesten für einen benignen Knochentumor. Anhand der Anreicherungsintensität in der Spätphase ist eine zuverlässige Unterscheidung zwischen malignen Knochentumoren, benignen Knochentumoren und Osteomyelitiden nicht möglich. In allen drei Krankheitsgruppen zeigten über die Hälfte der Herde eine mäßige oder intensive Anreicherung. Eine verminderte, normale oder diskret vermehrte Speicherung in der Spätphase spricht gegen ein Malignom. Ein definitiver

Ausschluss ist jedoch nicht möglich, da maligne Knochentumoren und Osteomyelitiden auch diskret mehranreichernd, normal und mit einer Minderspeicherung auftreten können [18, 64, 65].

4.5 Herdform

Bei der Analyse der Herdform im Spätphasenszintigramm fiel eine ausgesprochene Dominanz fleckig-flächiger Befunde in allen drei Krankheitsgruppen mit einem prozentualen Anteil von 60 - 100 % auf. Während bei den malignen Knochentumoren eine einheitlich fleckig-flächige Erscheinungsform der Herde vorherrschte, lag der Anteil bei den benignen Knochentumoren bei 81 % und bei Osteomyelitiden bei nur 60 %. Punkt- bis linienförmige Herde traten bei den beiden letztgenannten Krankheitsgruppen in 15 bzw. 17 % der Patienten auf. Eine diffuse Herdform hatten 4 % der benignen Knochentumoren und sogar 17 % der Osteomyelitiden. Eine klare Abgrenzung der Krankheitsbilder war anhand der Herdform somit nicht möglich. In der Literatur findet man nur wenig Aussagen zur Herdform im Szintigramm. Eine Ausnahme ist das bereits erwähnte „double-density sign“ beim Osteoidosteom. In der vorliegenden Studie war dieses Phänomen bei einem der zwei Osteoidosteome erkennbar.

4.6 Skelettszintigraphie im Vergleich zu konventioneller Röntgendiagnostik, CT und MRT

Beim Vergleich der Sensitivität der bildgebenden Verfahren erreichten die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie, MRT und CT vergleichbare Werte von 93 bis 98 %. Das konventionelle Röntgen zeigte mit 83 % eine geringere Sensitivität. Während konventionelle Röntgenaufnahmen bei Knochentumoren in der Sensitivität vergleichbar mit der Szintigraphie, MRT und CT waren, lag ihre Sensitivität bei den Osteomyelitiden mit 65 % deutlich niedriger.

Bei der Differenzierung zwischen malignen Knochentumoren, benignen Knochentumoren, Osteomyelitiden und sonstigen Erkrankungen erreichte die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie (korrekte Differentialdiagnose in 69 %) vergleichbare Ergebnisse wie die MRT (66 %), und war der CT (53 %) und dem konventionellem Röntgen (49 %) überlegen. Der Anteil falsch positiver Befunde war bei Szintigraphie mit 2 bis 3 % der konventionellen Röntgendiagnostik und dem MRT vergleichbar, während die CT (13 %) wesentlich häufiger falsch positive Befunde lieferte. Dabei war bemerkenswert, dass bei allen 13 malignen Knochentumoren skelettszintigraphisch ein Malignom vermutet wurde, während bei den anderen bildgebenden Verfahren der Anteil zwischen 50 bis 63 % lag. Bei der Diagnose benigner Knochentumoren zeigten Szintigraphie, Röntgen und MRT mit 60 bis 62 % nahezu gleiche Werte, während mit der CT bei nur 40 % die Verdachtsdiagnose eines benignen Tumors gestellt werden konnte. Bei den Entzündungen wurde skelettszintigraphisch in 77 % und bei der MRT in 71 % eine korrekte Verdachtsdiagnose gestellt. Das konventionelle Röntgen war hier weniger artspezifisch und erlaubte in nur 35 % den Verdacht auf eine Entzündung.

Beim Vergleich der Spezifität im Sinne einer korrekten Artdiagnose konnten CT (47 %), Szintigraphie (45 %) und MRT (41 %) vergleichbare Ergebnisse erzielen, während der Befund des konventionellen Röntgen nur bei 34 % zutreffend war. Bei den malignen Knochentumoren zeigte die Szintigraphie die höchste Spezifität (62 %), gefolgt von Röntgen (50 %) und MRT (37 %). Bei den benignen Knochentumoren erzielten die verglichenen Verfahren ähnliche

Ergebnisse, die richtige Verdachtsdiagnose wurde in 36 bis 44 % gestellt. Bei den Osteomyelitiden hatte die MRT mit 64 % die höchste Spezifität, gefolgt von Szintigraphie (53 %) und konventionellem Röntgen (35 %).

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei der vorliegenden Auswertung um keine prospektive Vergleichsstudie verschiedener bildgebenden Verfahren handelt, sondern lediglich um den retrospektiven Vergleich der Befunde von Untersuchungen, die über einen längeren Zeitraum, teils im Universitätsklinikum Tübingen, teils in externen Institutionen, und somit nicht in einheitlicher Technik angefertigt wurden. Die angestellten Vergleiche können somit lediglich einen orientierenden Charakter haben.

Auch die Literaturangaben zu Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren sind zum Teil sehr kontrovers und liegen zwischen 34 und 100 % [11, 18, 67].

Die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie lieferte noch viele zusätzliche Informationen. Zum einen war ein Ausschluss weiterer Herde möglich, darüberhinaus konnten auch Herde entdeckt werden, die dem Nachweis durch andere Verfahren entgangen waren. Auch die Beurteilung der Aktivität einer Knochenerkrankung wie z.B. einer Exostose war möglich. In einigen Fällen konnte erst durch die Skelettszintigraphie eine richtige Differenzierung zwischen einem malignen und einem benignen Tumor, einer Osteomyelitis und einer anderen Erkrankungen sowie eine artspezifische Verdachtsdiagnose gestellt werden. Somit erwies sich die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie als leistungsfähiges Verfahren für das Staging maligner Knochentumoren und die Differenzierung unklarer Knochen- bzw. Weichteiltumoren.

4.7 Drei-Phasen-Skelettszintigraphie im Vergleich zur Ein-/Zwei-Phasen-Skelettszintigraphie

Für den Herdnachweis und die Ausbreitungsdiagnostik ergaben die zusätzliche Aufzeichnung der Perfusions- und Blutpoolphase keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Spätphasenzintigraphie. Es gab keine Herde in den Frühphasen, die nicht auch durch die Spätphase erfasst wurden.

In Einklang mit Literaturangaben hat sich jedoch gezeigt, dass die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie den diagnostischen Wert der einphasigen Skelettszintigraphie erhöht [19]. Erst anhand der Frühaufnahmen konnten in vielen Fällen maligne oder benigne Knochentumoren, Osteomyelitiden und sonstige Erkrankungen differenziert werden und in manchen Fällen auch eine richtige artspezifische Diagnose gestellt werden. Die ersten beiden Phasen verbessern die Spezifität der Methode, indem sie die Vaskularisierung der Skelettläsion und der umgebenden Weichteile zeigen, so dass eine Differenzierung bezüglich entzündlicher und degenerativer Skelettveränderungen möglich wird [2, 19, 20, 23, 70, 74-76]. Die Spätphase zeigt die Knochenreaktion auf den Tumor, aber nicht den Tumor selbst [16]. Eine Untersuchung von Hendel et al aus dem Jahr 2002 ergab, dass durch alleinige Analyse der Knochenphase ein benignes Osteochondrom nicht von einem malignen Chondrosarkom differenziert werden kann [62]. In einer weiteren Studie von Maurer et al von 1981 konnte festgestellt werden, dass die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie v.a. in der Spezifität der Ein-Phasen-Skelettszintigraphie überlegen ist [70]. Anhand der Blutversorgung können Rückschlüsse auf die Art der Erkrankung gezogen werden bzw. eine Differenzierung zwischen aktiven und inaktiven Stadien eines Krankheitsprozesses vorgenommen werden [19, 20, 75]. Eine Anreicherung in der Frühphase deutet gewöhnlich auf differenzierte Gefäßräume hin. In der Blutpoolphase ist die Tracerspeicherung eine Folge der Neovaskularisation. Eine Tracerspeicherung in der Spätphase entspricht der Osteoidproduktion [12, 77].

Das Ausmaß einer Anreicherung in einem Tumor hängt von der Dicke des Knochens, seiner Durchblutung, der Affinität des radioaktiven Tracers zum Tumorgewebe und vor allem von der Aktivität der Umbauvorgänge in der Knochensubstanz ab [21, 22]. Demnach werden v.a. gut durchblutete Tumoren und tumorähnliche Läsionen, die Knochen produzieren, d.h. die sogenannten knochenbildenden Tumoren im engeren Sinn, besonders stark den radioaktiven Tracer einlagern, und zwar in allen drei Phasen der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie. Andere Tumoren mit geringer Perfusion, aber mit einer Verknöcherung der Matrix, z.B. knorpel- und bindegewebsbildende Tumoren, reichern den radioaktiven Tracer erst in der Spätphase (nach 2 - 3 Stunden) verstärkt an. Knochenerkrankungen wie z.B. nicht-ossifizierende Knochenfibrome und manche juvenile Knochenzysten gehen keine nennenswerte Interaktion mit dem umgebenden Knochen ein. Daraus folgt, dass die Tracerbelegung in der Spätphase dem umgebenden gesunden Knochen entspricht, geringer sein oder sogar ganz fehlen kann (sog. „cold lesions“) [12, 29].

4.8 Schlussfolgerung

Die Knochenszintigraphie ist auch bei Kindern und Jugendlichen ein hochsensitives Untersuchungsverfahren, welches erlaubt, stoffwechselaktive Knochenprozesse unterschiedlichster Genese nachzuweisen. Bei Anwendung der 3-Phasen Technik können für maligne und benigne Knochentumoren sowie Osteomyelitiden typische Befundmuster definiert werden, die im konkreten Einzelfall jedoch nicht immer eine sichere Differenzierung zulassen. Zur Erzielung optimaler Resultate ist die Hinzuziehung klinischer Befunde und der Daten morphologischer Untersuchungsverfahren (Röntgen, CT, MRT) hilfreich, die idealerweise als fusionierte Datensätze (z.B. SPECT/CT) gemeinsam analysiert werden sollten. Auch die Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Nutzung des osteotropen ^{18}F -Fluorid könnte durch die bessere Auflösung und Möglichkeit zur absoluten Quantifizierung, insbesondere in Kombination mit CT oder MRT als PET/CT oder PET/MRT, zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse beitragen.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, inwieweit durch eine Drei-Phasen-Skelettszintigraphie anhand der Bewertung der Herdverteilung, -form, -lokalisierung und Anreicherungsintensität eine Differenzierung zwischen malignen und benignen Knochentumoren und Osteomyelitiden im Kindes- und Jugendalter mit ggf. weiterer artspezifischer Aussage möglich ist. Hierbei sollte die Sensitivität im Herdnachweis, die Spezifität im Sinne einer Differential- und Artdiagnostik sowie zusätzliche Information der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren und der einphasigen Skelettszintigraphie evaluiert werden.

Es wurden 112 Patienten im Kindes- und Jugendalter mit der Verdachtsdiagnose eines Knochentumors oder einer Osteomyelitis einbezogen. Zur Diagnosesicherung diente bei Knochentumoren die Histologie, bei Osteomyelitiden Biopsiematerial, Blutkulturen, Bildgebung und klinischer Verlauf.

Bei diesen 112 jungen Patienten wurde im Zeitraum von 1996 und 2004 in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen ein Dreiphasenskelettszintigramm durchgeführt.

Die Befundausdehnung, -form, -lokalisierung und Anreicherungsintensität wurden nach standardisierten Kriterien bewertet und anschließend mit der definitiven Diagnose und den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren verglichen.

Hierbei ergab sich für den Herdnachweis eine Sensitivität von 98 %. Alle malignen Knochentumoren, 77 % der Osteomyelitiden und 63 % der benignen Knochentumoren konnten richtig klassifiziert werden. Die Anfertigung dynamischer Studien erlaubte es, die Spezifität ohne zusätzliche Strahlenbelastung deutlich zu verbessern. Bei 43 % der Patienten konnte erst durch die Analyse der Früh- und Blutpoolphase die richtige Verdachtsdiagnose bzw. eine Ausschlussdiagnostik erreicht werden. Im Falle einer intensiven fokalen Anreicherung in der Frühphase konnte ein benigner Knochentumor, bei einem negativen Szintigramm in der Spätphase eine Osteomyelitis oder ein maligner Knochentumor nahezu ausgeschlossen werden. Bei multiplen Herden

muss primär an ein Osteochondrom, die fibröse Dysplasie, das eosinophile Granulom, eine Osteomyelitis, ein Knochenlymphom oder an Skelettmetastasen gedacht werden, während andere Erkrankungen nur selten multifokal auftreten.

Beim orientierenden Vergleich mit den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren erwies sich die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität der CT und MRT ebenbürtig. Dabei war bemerkenswert, dass bei allen 13 malignen Knochentumoren skelettszintigraphisch korrekt ein Malignom angenommen wurde.

Die Knochenszintigraphie ist somit auch bei Kindern und Jugendlichen ein hochsensitives Untersuchungsverfahren, welches bei Anwendung der 3-Phasen-Technik eine vergleichsweise hohe Spezifität erreicht, die durch Hinzuziehung klinischer Befunde und der Daten morphologischer Untersuchungsverfahren (Röntgen, CT, MRT, idealerweise als fusionierte Datensätze wie z.B. SPECT/CT) noch weiter verbessert werden kann.

6 Summary

Aim of this retrospective study was to analyze whether three-phase bone scintigraphy allows for differentiation between malignant and benign bone tumors, or osteomyelitis in children and adolescents. Scintigraphic diagnoses were based upon distribution, localization, intensity of tracer uptake, and shape of pathological foci. Diagnostic efficiency was assessed in terms of sensitivity, and specificity, and compared with 1-phase bone scintigraphy as well as other morphological imaging modalities such as conventional X-ray studies, CT, and MRI.

Scintigraphic studies of 112 children and adolescents with suspected primary bone tumors or osteomyelitis performed between 1996 and 2004 were included. Diagnoses were confirmed by histology (bone tumors) or biopsy, blood culture, imaging, and clinical course (osteomyelitis).

With regard to lesion detection the sensitivity of three-phase bone scintigraphy was 98 %. All malignant bone tumors, 77 % of the patients with osteomyelitis, and 63 % of the benign tumors could be correctly classified.

Dynamic studies (perfusion and bloodpool scintigraphy) significantly increased the specificity and allowed for the correct diagnosis or disease exclusion in 43 % of the cases. In case of intense tracer uptake in perfusion and bloodpool images a benign bone tumor could be excluded. Osteomyelitis or a malignant bone tumor was highly unlikely, if late images revealed normal uptake at the suspected bone area. Multiple foci were indicative for presence of osteochondroma, fibrous dysplasia, eosinophilic granuloma, osteomyelitis, bone lymphoma, or bone metastases.

In comparison to other imaging modalities the sensitivity and specificity of three-phase bone scintigraphy was similar to CT or MRT. All malignant bone tumors could be correctly classified.

Thus, even in children and adolescents bone scintigraphy is a highly sensitive diagnostic procedure with adequate specificity, if performed as three-phase study. Results may be further improved by including clinical findings, morphological imaging data (plain X-ray studies, CT, MRT), or fused data sets (SPECT/CT) into analysis.

7 Literaturverzeichnis

1. Lang, S., and Sulzbacher, I. (1998). *Special diagnostic problems in primary malignant bone tumors*. Radiologe 38, 458-466.
2. Hansmann, H.J., Wunsch, C., Darge, K., Schneider, B., Hess, T., Gruber-Hoffmann, B., Richter, G.M., and Kauffmann, G.W. (1998). *Diagnostic imaging for therapy control of primary bone tumors*. Radiologe 38, 523-529.
3. Pierz, K.A., Womer, R.B., and Dormans, J.P. (2001). *Pediatric bone tumors: osteosarcoma ewing's sarcoma, and chondrosarcoma associated with multiple hereditary osteochondromatosis*. J Pediatr Orthop 21, 412-418.
4. Assenmacher, S., Voggenreiter, G., Schutte, H.J., and Nast-Kolb, D. (1999). *Malignant bone tumors. Epidemiology, classification, diagnosis and multimodality treatment concepts*. Unfallchirurg 102, 716-732.
5. Fletcher, B.D. (1997). *Imaging pediatric bone sarcomas. Diagnosis and treatment-related issues*. Radiol Clin North Am 35, 1477-1494.
6. Wittig, J.C., Bickels, J., Priebat, D., Jelinek, J., Kellar-Graney, K., Shmookler, B., and Malawer, M.M. (2002). *Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment*. Am Fam Physician 65, 1123-1132.
7. Remberger (1990). *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*. Springer-Verlag
8. Orthopädie, D.G.f.O.u.o.C.B.d.Ä.f. (2002). *Leitlinien der Orthopädie*. Dt. Ärzte-Verlag 2.
9. Rossmuller, B., Hahn, K., Fischer, (1998). *Bone scintigraphy in non-neoplastic diseases in children*. Q J Nucl Med 42, 133-147.
10. Treves, S.T., Connolly, L.P., Kirkpatrick, J.A., Packard, A.B., Roach, P., and Jaramillo, D. (1995). *Bone*. In Pediatric nuclear medicine, 2 Edition, T. ST, ed. (New York: Springer Verlag), pp. 233-300.
11. Wandl-Vergesslich, K.A., Breitenseher, M., and Fotter, R. (1996). *Diagnostic imaging in osteomyelitis. Characteristics in childhood*. Radiologe 36, 805-812.
12. Campanacci, M., Mercuri, M., Gasbarrini, A., and Campanacci, L. (1998). *The value of imaging in the diagnosis and treatment of bone tumors*. Eur J Radiol 27 Suppl 1, S116-122.

13. Connolly, L.P., Drubach, L.A., and Ted Treves, S. (2002). *Applications of nuclear medicine in pediatric oncology*. Clin Nucl Med 27, 117-125.
14. Brenner, W., Bohuslavizki, K.H., Sieweke, N., Tinnemeyer, S., Clausen, M., and Henze, E. (1997). *Quantification of diphosphonate uptake based on conventional bone scanning*. PG - 1284-90. Eur J Nucl Med 24.
15. Bares, R. (1999). *Guidelines for bone scintigraphy*. Nuklearmedizin 38, 251-253.
16. Focacci, C., Lattanzi, R., Iadella, M.L., and Campioni, P. (1998). *Nuclear medicine in primary bone tumors*. Eur J Radiol 27 Suppl 1, S123-131.
17. Jacobson, A.F., and Fogelman, I. (1998). *Bone scanning in clinical oncology: does it have a future?* Eur J Nucl Med 25, 1219-1223.
18. Zieger, B., Elser, H., and Troger, J. (1997). *Osteomyelitis during the growth period*. Diagnostic imaging. Orthopade 26, 820-829.
19. Yang, D.C., Ratani, R.S., Mittal, P.K., Chua, R.S., and Pate, S.M. (2002). *Radionuclide three-phase whole-body bone imaging*. Clin Nucl Med 27, 419-426.
20. Gratz, S., and Becker, W. (2000). *Nuclear medicine study potentials in diseases of the skeletal system*. Radiologe 40, 953-962.
21. Freyschmidt, J. (1998). *Standards and diagnostic strategies in diagnosis of bone tumors and tumor-simulating lesions*. Radiologe 38, 287-300.
22. Jordan, H. (1998). *Skelettszintigraphie bei Kindern und Jugendlichen*. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin.
23. Langsteger, W. (2000). *Nuklearmedizinische Skelett-Diagnostik*. Journal für Mineralstoffwechsel, 20-26.
24. Aigner, R.M., Fueger, G.F., and Ritter, G. (1996). *Results of three-phase bone scintigraphy and radiography in 20 cases of neonatal osteomyelitis*. Nucl Med Commun 17, 20-28.
25. Mandell, G.A. (1999). *Nuclear Medicine in Pediatric Musculoskeletal Imaging*. Semin Musculoskelet Radiol 3, 289-316.
26. Johnson, R.P. (1997). *The role of bone imaging in orthopedic practice*. Semin Nucl Med 27, 386-389.

27. Jaramillo, D., Treves, S.T., Kasser, J.R., Harper, M., Sundel, R., and Laor, T. (1995). *Osteomyelitis and septic arthritis in children: appropriate use of imaging to guide treatment.* AJR Am J Roentgenol 165, 399-403.
28. Ljung, B. (1997). *The child in diagnostic nuclear medicine.* Eur J Nucl Med 24, 683-690.
29. Howman-Giles, R., Bernard, E., Uren, R., Sty, J.R., Kun, L.E., and Starshak, R.J. (1997). *Pediatric nuclear oncology* Q J Nucl Med 41, 321-335.
30. Gordon, I. (1998). *Cerebral imaging in paediatrics Issues surrounding preparation, information and handling the child and parent in nuclear medicine.* Q J Nucl Med 42, 126-132.
31. Hahn, K., Fischer, S., Colarinha, P., Gordon, I., Mann, M., Piepsz, A., Olivier, P., Sixt, R., and van Velzen, J. (2001). *Guidelines for bone scintigraphy in children.* Eur J Nucl Med 28, BP42-47.
32. Connolly, L.P., and Treves, S.T. (1998). *Assessing the limping child with skeletal scintigraphy.* J Nucl Med 39, 1056-1061.
33. Mandell, G.A. (1998). *Nuclear medicine in pediatric orthopedics.* Semin Nucl Med 28, 95-115.
34. Bahk, Y.W., Kim, S.H., Chung, S.K., and Kim, J.H. (1998). *Dual-head pinhole bone scintigraphy.* J Nucl Med 39, 1444-1448.
35. Davies, A.M. (1998). *Imaging of primary osteosarcoma.* Radiologe 38, 492-501.
36. Adler, C.P., and Brendle, G. (1989). *Clinical and morphologic aspects of benign bone tumors and tumorous bone lesions. Follow-up, therapy and prognosis.* Versicherungsmedizin 41, 132-138.
37. Biermann, J.S. (2002). *Common benign lesions of bone in children and adolescents.* J Pediatr Orthop 22, 268-273.
38. Henk, C.B., Grampp, S., Wiesbauer, P., Zoubek, A., Kainberger, F., Breitensteiner, M., Mostbeck, G.H., and Imhof, H. (1998). *Ewing sarcoma. Diagnostic imaging.* Radiologe 38, 509-522.
39. Nair, N. (1985). *Bone scanning in Ewing's sarcoma.* J Nucl Med 26, 349-352.
40. Hatori, M., Ohtani, H., Yamada, N., Uzuki, M., and Kokubun, S. (2001). *Synchronous multifocal osteosarcoma with lymphatic spread in the lung: an autopsy case report.* Jpn J Clin Oncol 31, 562-566.

41. Daffner, R.H., Kennedy, S.L., Fox, K.R., Crowley, J.J., Sauser, D.D., and Cooperstein, L.A. (1997). *Synchronous multicentric osteosarcoma: the case for metastases*. Skeletal Radiol 26, 569-578.
42. Damron, T.A., Sim, F.H., and Unni, K.K. (1996). *Multicentric chondrosarcomas*. Clin Orthop, 211-219.
43. Gadner, H., Heitger, A., Ritter, J., Gobel, U., Janka, G.E., Kuhl, J., Bode, U., and Spaar, H.J. (1987). *Langerhans cell histiocytosis in childhood--results of the DAL-HX 83 study*. Klin Padiatr 199, 173-182.
44. Dogan, A.S., Conway, J.J., Miller, J.H., Grier, D., Bhattathiry, M.M., and Mitchell, C.S. (1996). *Detection of bone lesions in Langerhans cell histiocytosis: complementary roles of scintigraphy and conventional radiography*. J Pediatr Hematol Oncol 18, 51-58.
45. Leggon, R.E., Zlotecki, R., Reith, J., and Scarborough, M.T. (2004). *Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature*. Clin Orthop, 196-207.
46. Hamdi, M., Ben Amor, H., Ben Chaabane, T., Kchelfi, S., Nouisri, L., and Khelil, A. (2002). *Multicentric giant cell tumor of the upper arm*. Acta Orthop Belg 68, 87-92.
47. Saglik, Y., Yildiz, Y., Karakas, A., Ogut, H., and Erekul, S. (1999). *Giant cell tumor of bone*. Bull Hosp Jt Dis 58, 98-104.
48. Taraporvala, J.C., Goyal, D.R., and Hire, D. (1997). *Multicentric giant cell tumor of bone--a case report and comprehensive review of literature*. Indian J Cancer 34, 128-135.
49. Savvidis, E., and Parsch, K. (1997). *Hematogenous multifocal osteomyelitis*. Orthopade 26, 879-888.
50. Baron, R.L., Galinski, A.W., Vlahos, M., and Heiring, M. (1996). *Chondromyxoid fibroma*. J Am Podiatr Med Assoc 86, 212-216.
51. Plasschaert, F., Craig, C., Bell, R., Cole, W.G., Wunder, J.S., and Alman, B.A. (2002). *Eosinophilic granuloma. A different behaviour in children than in adults*. J Bone Joint Surg Br 84, 870-872.
52. Yamaguchi, T., and Dorfman, H.D. (2001). *Giant cell reparative granuloma: a comparative clinicopathologic study of lesions in gnathic and extragnathic sites*. Int J Surg Pathol 9, 189-200.
53. Mandell, G.A., Contreras, S.J., Conard, K., Harcke, H.T., and Maas, K.W. (1998). *Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis*. J Nucl Med 39, 1778-1783.

54. Hamdan, J., Asha, M., Mallouh, A., Usta, H., Talab, Y., and Ahmad, M. (1987). *Technetium bone scintigraphy in the diagnosis of osteomyelitis in children*. *Pediatr Infect Dis J* 6, 529-532.
55. Mortensson, W., Edeburn, G., Fries, M., and Nilsson, R. (1988). *Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. A roentgenologic and scintigraphic investigation*. *Acta Radiol* 29, 565-570.
56. Tuson, C.E., Hoffman, E.B., and Mann, M.D. (1994). *Isotope bone scanning for acute osteomyelitis and septic arthritis in children*. *J Bone Joint Surg Br* 76, 306-310.
57. Keenan, A.M., Tindel, N.L., and Alavi, A. (1989). *Diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetic patients using current scintigraphic techniques*. *Arch Intern Med* 149, 2262-2266.
58. Kamarulzaman, A., Briggs, R.J., Fabinyi, G., and Richards, M.J. (1996). *Skull osteomyelitis due to Salmonella species: two case reports and review*. *Clin Infect Dis* 22, 638-641.
59. Balm, A.J., Tiwari, R.M., and de Rijcke, T.B. (1985). *Osteomyelitis in the head and neck*. *J Laryngol Otol* 99, 1059-1065.
60. Freyschmidt, J., and Wiers, J. (1998). *The staging of malignant bone tumors*. *Radiologe* 38, 483-491.
61. Franzius, C., Bielack, S., Flege, S., Sciuk, J., Jurgens, H., and Schober, O. (2002). *Prognostic significance of (18)F-FDG and (99m)Tc-methylene diphosphonate uptake in primary osteosarcoma*. *J Nucl Med* 43, 1012-1017.
62. Hendel, H.W., Daugaard, S., and Kjaer, A. (2002). *Utility of planar bone scintigraphy to distinguish benign osteochondromas from malignant chondrosarcomas*. *Clin Nucl Med* 27, 622-624.
63. Kumar, R., Dasan, B., and Malhotra, A. (2000). *Aneurysmal bone cyst of the patella: three-phase bone scintigraphic findings and differential diagnoses*. *Clin Nucl Med* 25, 1033-1034.
64. Leitha, T. (1996). *Nuclear medicine diagnosis of osteomyelitis*. *Radiologe* 36, 813-822.
65. Montvilas, P., and Hansen, L.K. (2000). *Negative bone scintigraphy in a child with acute osteomyelitis*. *Ugeskr Laeger* 162, 2569-2570.
66. Sammak, B., Abd El Bagi, M., Al Shahed, M., Hamilton, D., Al Nabulsi, J., Youssef, B., and Al Thagafi, M. (1999). *Osteomyelitis: a review of currently used imaging techniques*. *Eur Radiol* 9, 894-900.

67. Schauwecker, D.S. (1992). *The scintigraphic diagnosis of osteomyelitis*. AJR Am J Roentgenol 158, 9-18.
68. Reuland, P., Aicher, K.P., Dopfer, R., Handgretinger, R., Klingebiel, T., and Niethammer, D. (1996). *Differential diagnosis of childhood osteomyelitis--classification according to scintigraphic, radiologic and magnetic resonance tomographic characteristics*. Nuklearmedizin 35, 68-77.
69. Jaakkola, J., and Kehl, D. (1999). *Hematogenous calcaneal osteomyelitis in children*. J Pediatr Orthop 19, 699-704.
70. Maurer, A.H., Chen, D.C., Camargo, E.E., Wong, D.F., Wagner, H.N., Jr., and Alderson, P.O. (1981). *Utility of three-phase skeletal scintigraphy in suspected osteomyelitis: concise communication*. J Nucl Med 22, 941-949.
71. Love, C., Patel, M., Lonner, B.S., Tomas, M.B., and Palestro, C.J. (2000). *Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging*. Clin Nucl Med 25, 963-977.
72. Palestro, C.J., and Torres, M.A. (1997). *Radionuclide imaging in orthopedic infections*. Semin Nucl Med 27, 334-345.
73. Pennington, W.T., Mott, M.P., Thometz, J.G., Sty, J.R., and Metz, D. (1999). *Photopenic bone scan osteomyelitis: a clinical perspective*. J Pediatr Orthop 19, 695-698.
74. McLean, R.G., and Murray, I.P. (1984). *Scintigraphic patterns in certain primary malignant bone tumours*. Clin Radiol 35, 379-383.
75. Vande Streek, P., Carretta, R.F., Weiland, F.L., and Shelton, D.K. (1998). *Upper extremity radionuclide bone imaging: the wrist and hand*. Semin Nucl Med 28, 14-24.
76. Etchebehere, E.C., Etchebehere, M., Gamba, R., Belangero, W., and Camargo, E.E. (1998). *Orthopedic pathology of the lower extremities: scintigraphic evaluation in the thigh, knee, and leg*. Semin Nucl Med 28, 41-61.
77. McCarthy, E.F. (1997). *Histopathologic correlates of a positive bone scan*. Semin Nucl Med 27, 309-320.
78. Gratz, S., Dorner, J., Oestmann, J.W., Opitz, M., Behr, T., Meller, J., Grabbe, E., Becker, W., Sharma, S., Mishra, K., Agarwal, S., and Khanna, G. (2000). *67Ga-citrate and 99Tcm-MDP for estimating the severity of vertebral osteomyelitis*. Nucl Med Commun 21, 111-120.

79. Aaron, J.O. (1993). *A practical guide to diagnostic imaging of the upper extremity*. Hand Clin 9, 347-358.
80. Groshar, D., Gorenberg, M., Ben-Haim, S., Jerusalemi, J., and Liberson, A. (1998). *Lower extremity scintigraphy: the foot and ankle*. Semin Nucl Med 28, 62-77.
81. Lewis, P. (2000). *Scintigraphy in the foot and ankle*. Foot Ankle Clin 5, 1-27.
82. Hod, N., Levi, Y., Fire, G., Cohen, I., Ayash, D., Somekh, M., Horne, T. (2007). *Scintigraphic characteristics of non-ossifying fibroma in military recruits undergoing bone scintigraphy for suspected stress fractures and lower limb pains*. Nucl Med Commun. 28(1):25-33.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Erfassungs-/Bewertungsbogen (Vorderseite)
- Abbildung 2:** Erfassungs-/Bewertungsbogen (Rückseite)
- Abbildung 3:** Altersverteilung der 112 eingeschlossenen Patienten mit Unterteilung in maligne Knochentumoren (MKT), benigne Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen (BKT/TÄL), Osteomyelitiden (OM) und sonstige Erkrankungen.
- Abbildung 4:** Multifokaler Skelettbefall bei Ewing-Sarkom mit deutlicher Mehrspeicherung in der Perfusions-, Blutpool- und Spätphase am linken Tibiakopf, an der linken Hüfte mit Übergreifen auf das linke Sitzbein und den oberen linken Schambeinast, am linken Trochanter maior, Os sacrum links und dem distalen rechten Femur.
- Abbildung 5:** Ewing-Sarkom (Teilkörperszintigraphie): In der Perfusions- und Blutpoolphase intensive Mehranreicherung im proximalen linken Oberschenkel lateral (Knochen und Weichteile). In der Knochenphase intensive flächenhafte Mehrspeicherung im proximalen linken Femurschaft.
- Abbildung 6:** Chondrosarkom: Im proximalen linken Femur nur gering vermehrte Anreicherung in der Perfusions- und Blutpoolphase, dagegen intensive Anreicherung in der Spätphase. Keine weiteren Herde.
- Abbildung 7:** Osteosarkom: Typisches Befund-Muster mit intensiver Mehrspeicherung in allen 3 Untersuchungsphasen. Keine weiteren Herde.

Abbildung 8: Multiple Exostosen. Teilkörperszintigraphie mit Ventral- (links) und Dorsalansicht (rechts). Diskrete Mehranreicherung im proximalen rechten Humerus im Blutpoolszintigramm (oben) und mäßige Anreicherung im Spätszintigramm (unten).

Abbildung 9: Osteoid-Osteom. Teilkörperszintigraphie mit diskreter Mehranreicherung im proximalen rechten Femur in der Perfusionsphase (links), mäßige Mehranreicherung in der Blutpoolphase (Mitte) und im Spätszintigramm (rechts) mit typischem „double density sign“ mit zentralem, intensiv speichernden Herd intertrochantär, der von einer diffuser Mehranreicherung umgeben wird.

Abbildung 10: Multifokale Osteomyelitis mit Herden im Bereich der rechten Hüfte und der rechten Ferse. Diskrete Anreicherung in der Perfusions- (links) und Blutpoolphase (Mitte), intensive Mehrspeicherung im Spätszintigramm (rechts). Posteriore Sicht.

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Lokalisation, Alters- und Geschlechtsverteilung der häufigsten benignen Knochentumoren und tumorähnlichen Läsionen. Modifiziert nach K. Remberger [7].
Abkürzungen: m = männlich; w = weiblich
- Tabelle 2:** Ein- und Ausschlusskriterien für Untersuchungen, die in die Auswertung einbezogen werden.
- Tabelle 3:** Übersicht der applizierten Radioaktivitätsmenge (^{99m}Tc -DPD)
- Tabelle 4:** Verdachtsdiagnosen vor der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie
- Tabelle 5:** Fragestellungen an die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie (mehrere Fragestellungen pro Patient sind möglich).
- Tabelle 6:** Endgültige Diagnosen der eingeschlossenen 112 Patienten
- Tabelle 7:** Befunde bei verschiedenen malignen Knochentumoren (bei „Lokalisation“ sind Mehrfachnennungen möglich).
Abkürzungen: rM = randständige Mehrspeicherung
- Tabelle 8/1:** Befunde bei verschiedenen benignen Knochentumoren (bei „Lokalisation“ sind Mehrfachnennungen möglich).
Abkürzungen: rM = randständige Mehrspeicherung
- Tabelle 8/2:** Fortsetzung benigne Knochentumoren.
- Tabelle 8/3:** Fortsetzung benigne Knochentumoren.

- Tabelle 9:** Befunde bei entzündlichen Erkrankungen.
Abkürzungen: OM = Osteomyelitis; EBV = Epstein-Barr-Virus
- Tabelle 10/1:** Befundmuster bei verschiedenen anderen Erkrankungen (Ausschluß eines Knochentumors oder einer Osteomyelitis).
Abkürzungen: ALL = Akute Lymphatische Leukämie; NB = Neuroblastom ; PNET = Primitiver neuroektodermaler Tumor; RS = Rhabdomyosarkom
- Tabelle 10/2:** Fortsetzung sonstige Erkrankungen.
- Tabelle 11:** Vergleich der Sensitivität (Nachweis ossärer Herde) sowie Spezifität (Differentialdiagnose maligne vs. benigne und Artdiagnose) von 3-Phasen-Skelettzintigraphie, konventionellem Röntgen, CT und MRT bei malignen Knochentumoren (MKT), benignen Knochentumoren (BKT), Osteomyelitiden (OM) und sonstigen Erkrankungen mit Verdacht auf Skelettbeteiligung.
Abkürzungen: n = Anzahl; DD = Differentialdiagnose; AD = Artdiagnose
- Tabelle 12:** Übersicht der zusätzlichen Informationen der Drei-Phasen-Skelettzintigraphie im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren unserer Auswertung.

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
^{99m} Tc	^{99m} Technetium
AD	Artdiagnose
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
aneurys.	aneurysmatisch
BKT	benigner Knochentumor
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
DD	Differentialdiagnose
dl	Deziliter
DPD	Diphosphono-Propan-Dicarbonsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
infekt.	infektiös
intraoss.	intraossär
kg	Kilogramm
klin.	klinisch
m	männlich
MBq	Mille-Becquerel
metaphys.	metaphysär
mg	Milligramm
min.	Minute
Mio.	Millionen
MKT	maligner Knochentumor
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
mSv	Millisievert
n	Anzahl
NB	Neuroblastom
OM	Osteomyelitis

OP	Operation
ossif.	ossifizierend
ossific.	ossificans
PE	Probeexzision
Periost.	Periostitis
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
rM	randständige Mehrspeicherung
Rö	Röntgen
RS	Rhabdomyosarkom
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie
Syndr.	Syndrom
TÄL	tumorähnliche Läsion
vs.	Versus
w	weiblich

Danksagung

Herrn Prof. R. Bares für die Themenstellung, wissenschaftliche Betreuung und die Ausdauer bei meiner Doktorarbeit.

Herrn PD S. Warmann für die Berichterstattung.

Herrn Dr. H. Dittmann für die Betreuung, das Interesse und die aufwendigen Auswertungen.

Herrn Dr. H. Besenfelder und Dr. M. Thelen für die anfängliche Betreuung.

Herrn A. Fatscher für die EDV.

Frau M. Binder für die Korrespondenz.

Allen Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Abteilung, die stets ein offenes Ohr für mich hatten und mir sehr weitergeholfen haben.

Frau H. Jakob und C. Wagner für alle Fragen rund um die Dissertation.

Meinem Praxisteam, dass ich schon immer Ihr Doc bin und sie mir noch Geduld für diese Arbeit ließen.

Herrn J. Babic für die kompetente Excell-Hotline.

Herrn Dr. P. M. Seeger für sein Interesse und immer wieder unterstützenden Worte und guten Ratschläge.

Meinen Eltern Tomo und Mira, meinen Geschwistern Ivan, Vlatko und Ana für jegliche Unterstützung, ihre Fürsorge und die vielen Gebete.

Meiner Frau Jadranka für die Motivation und den ungebrochenen Glauben an mich.

Lebenslauf

Name	Hrvoje Tadić
Geburtsdatum	22.08.1974
Geburtsort	Zagreb / Kroatien
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Eltern	Tomo Tadić, Lehrer Dr. Mira Tadić, Zahnärztin

Schulbildung

1981-1985	Grundschule Bad Urach
1985-1994	Graf-Eberhard-Gymnasium Bad Urach
1994	Abitur

Hochschulausbildung

1995-2000	Studium Zahnheilkunde Eberhard-Karls-Universität Tübingen
29.11.2000	Zahnärztliche Prüfung
2001	Zahnärztliche Approbation

Beruflicher Werdegang

2001-2003	Ausbildungsassistent bei Dres. Heyn, Berlin
Seit 2003	Niederlassung als Zahnarzt in Hülben