

S. Gratz · W. Becker

Abteilung Nuklearmedizin der Georg-August-Universität Göttingen

Nuklearmedizinische Untersuchungsmöglichkeiten bei Erkrankungen des Skelettsystems

Zusammenfassung

Die Skelettszintigraphie hat trotz neuer Untersuchungsmethoden wie z. B. MRT und CT weiterhin einen bedeutenden Stellenwert in der Knochendiagnostik behalten. Unter Ausschöpfung verschiedener Aufnahmetechniken (Dreiphasenskelettszintigraphie, SPECT, Ganzkörperaufnahmen) kann die Skelettszintigraphie sowohl als Ganzkörpersuchverfahren, zum Monitoren von Tumor- und Entzündungspatienten und zur Differentialdiagnose verschiedener Knochenerkrankungen wertvolle Hinweise liefern. Die Skelettszintigraphie ist einfach durchzuführen, übersichtlich, und für den Patienten mit nur einer geringen Strahlenbelastung verbunden.

Schlüsselwörter

Knochenszintigraphie · Osteomyelitis · Metastasen · Okkulte Traumen

Das Skelett ist in der Aufgabe als Stützorgan des Körpers einer andauernden Beanspruchung ausgesetzt, was sich durch einen kontinuierlichen Umbau und intensiven Knochenstoffwechsel zu erkennen gibt. Pathologische Veränderungen in Bezug auf ihre Morphologie werden am besten mit radiologisch-bildgebenden Verfahren beurteilt, wohingegen funktionelle Veränderungen des Skelettsystems besser durch die nuklearmedizinische Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc -MDP (Methylen-Di-Phosphonat) darstellbar sind. Das knöcherne Skelett unterliegt einer kontinuierlichen Symbiose aus der Osteoklastentätigkeit zum Abbau von Knochen und von Osteoblasten zum gleichzeitigen Knochenaufbau. Dies erfolgt durch eine Zytokin-Steuerung. Dabei regulieren Interleukin I (Transforming Growth Hormone), Interleukin VI, TNF, das Parathormon und die Prostaglandine die Wachstums- und Zelldifferenzierung sowie die Homöostase der Knochenzellen [21]. Frühe Veränderungen im Skelettsystem können selbst unter Zuhilfenahme von Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) in vielen Fällen nicht ausreichend erkannt werden. Das konventionelle Röntgen zeigt erst bei einer Kalksalzminderung von 30–50% [20] und z. B. einer osteolytischen Tumorgröße von über 1,5 cm Hinweise auf tumorösen oder entzündlichen Knochenschwund. Zudem eignen sich diese Verfahren we-

gen höherer Strahlenbelastung der Computertomographie (CT) und den hohen Kosten der Magnetresonanztomographie (MRT) nicht als Suchverfahren zur Detektion knöcherner Skelettveränderungen. Studien, die verschiedene Untersuchungsmethoden verglichen haben, haben gezeigt, dass die rein funktionell orientierte Skelettszintigraphie bis zu 6–18 Monate vor dem konventionellen Röntgen Veränderungen des Knochenstoffwechsels bei metastatischem Knochenbefall anzeigt [37]. Die Skelettszintigraphie ist deshalb in der täglichen Routine eine wichtige Säule in der Skelettdiagnostik, da eine funktionsorientierte Beurteilung schnell, kostengünstig, übersichtlich und für den Patienten mit vergleichbar niedriger Strahlenexposition durchgeführt wird. Die Skelettszintigraphie versteht sich aufgrund ihrer eingeschränkten Spezifität als Suchverfahren zur Frühdiagnostik. Nur eine adäquate Frühdiagnostik ermöglicht eine richtige Frühtherapie. Die morphologische Beurteilung zur Artdiagnose wird bewusst den geeigneteren Verfahren wie CT und MRT überlassen, auch wenn manche spezifischen Erkenntnisse durch

Dr. Stefan Gratz
Abteilung Nuklearmedizin,
Universität Göttingen,
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
E-mail: sgratz@med.uni-goettingen.de

S. Gratz · W. Becker

Nuclear medicine diagnostic modalities for skeletal system diseases

Abstract

Eventhough new diagnostic methods, as CT/MRI, are widely available, the bone scintigraphy still does remain an important tool for imaging bone pathology. An increase in diagnostic accuracy is possible by using different imaging modalities: wholebody scan, threephase bone scintigraphy and SPECT. For this reason, the bone scintigraphy can be used for diagnosis of tumors/infections and therapy monitoring. Applying these methods, important informations can be gained for differential diagnosis. The bone scintigraphy is easy to perform, allows good whole-body overview by low radiation burden to the patient.

Keywords

Bone scintigraphy · Osteomyelitis · Metastases · Undetected lesions

Radiologische Diagnostik und Nuklearmedizin

nuklearmedizinische Zusatzuntersuchungen erhalten werden können. Aus diesem Grund bleibt die Skelettszintigraphie weiterhin eine Schwerpunktuntersuchung in der Nuklearmedizin.

Insgesamt haben sich über die Jahre in der Skelettdiagnostik eine Vielzahl von Fragen herauskristallisiert, die es zu beantworten gilt. Die folgenden 3 Fragen werden in der täglichen Routine am häufigsten gestellt:

- entzündliche Veränderungen der Knochen („Osteomyelitis“),
- Knochenmetastasen,
- okkulte Traumen.

Zur Beantwortung dieser Fragen sollte die Skelettszintigraphie als 1. Suchverfahren eingesetzt werden. Zur genaueren pathologisch-anatomischen Artdiagnose können anschließend CT-/MRT-Untersuchungen sowie spezifischere nuklearmedizinische Untersuchungen abgeschlossen werden.

Prinzip der Untersuchungstechnik

Der Einbau des Radiopharmakons ^{99m}Tc -MDP findet als Phosphatanalogon über Chemisorbtion statt. Funktionstüchtige Osteoblasten transportieren das Phosphatanalogon auf die Oberfläche der Knochenmatrix und werden stoffwechselanalog metabolisiert. Einen speziellen Aufnahme-modus der Skelettszintigraphie stellt die Drei-Phasen-Technik dar. Diese Technik besteht aus einer initialen radionuklidangiographischen Komponente zur Beurteilung der arteriellen und 10 min später zur venösen Blutversorgung des zu untersuchenden Areals. Auf Grund der Blutversorgung können Rückschlüsse auf die Art der Erkrankung gezogen werden. Die Spätaufnahmen der Mineralisationsphase erfolgen 2–3 h post injectionem (p. i.).

Diese werden in planarer Sicht zur übersichtlichen Erfassung des Ganzkörpers oder mittels Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT-Technik) als Schnittbildtechnik durchgeführt (Abb. 1). Letzteres erbringt einen Zuwachs an Detailgenauigkeit von über 30% [35]. Die SPECT-Technik ermöglicht überlagerungsfrei in axialer, coronaler und sagittaler Schnittführung eine Untersuchung vieler Knochenareale ohne zusätzliche Strahlenexposition für den Patienten.

Dagegen wird der CT-Untersucher aus ökonomischen und strahlenhygienischen Überlegungen heraus immer bemüht sein, nur relativ dünne Schnitte des Körpers darzustellen. Auf das Screening größerer Abschnitte wird deshalb oft komplett verzichtet. Ist skelettszintigraphisch ein Focus detektiert, kann dieser gezielt mit Spiral-CT in Dünnschichttechnik oder mittels MRT pathologisch/anatomisch charakterisiert werden.

Nuklearmedizinische Osteomyelitis-Diagnostik

Ein großes Problem stellt in der Osteologie die Beurteilung entzündlicher Geschehen dar. Die Ausdehnung, die Intensität und die Wahrscheinlichkeit der Multizentrität sind skelettszintigraphisch sensitiv zu erfassen. Radiologisch ist eine Abgrenzung zwischen rein ossären Veränderungen von Weichteilgeschehen dann gut mit CT oder MRT zu klären.

Stadien der Osteomyelitis

Die akute Osteomyelitis wird je nach Intensität in 3 Stadien eingeteilt (Tabelle 1).

Die *akut hämatogene* Form tritt überwiegend bei Kleinkindern und Säuglingen auf und ist im Anfangsstadium über lange Zeit klinisch unklar. Erschwerend kommt hinzu, dass sich Kleinkinder nur sehr eingeschränkt verständlich machen können.

Die *akut exogene* Form wird überwiegend im Erwachsenenalter vorgefunden. Man unterscheidet die posttraumatische Form mit von außen penetrierenden Verletzungen von der iatrogenen Form oder der selteneren hämatogenen Form. Allen Erscheinungsformen gemeinsam ist der skelettszintigraphische Befund nach Tiling u. Hahn [44]: *akute Phase* bedeutet hohe Speicherintensität, mit Heilung nimmt diese an Intensität ab. *Avaskularität* und *Nekrosen* bedeuten „cold spot“. SPECT erlaubt morphologisch eine genaue Abgrenzung gegenüber normomineralisierten angrenzenden Arealen. *Revaskularisation* bedeutet „warm spot“. Die *chronifizierende Form* entsteht meist sekundär aus einer der beiden oben genannten akuten Formen, nur selten als eigene Entität. Kombiniert kommt es hierbei zu gleichzeitigen Auftreten von nekrotisierenden und proliferierenden Veränderungen. Die Klinik ist meist schleichend.

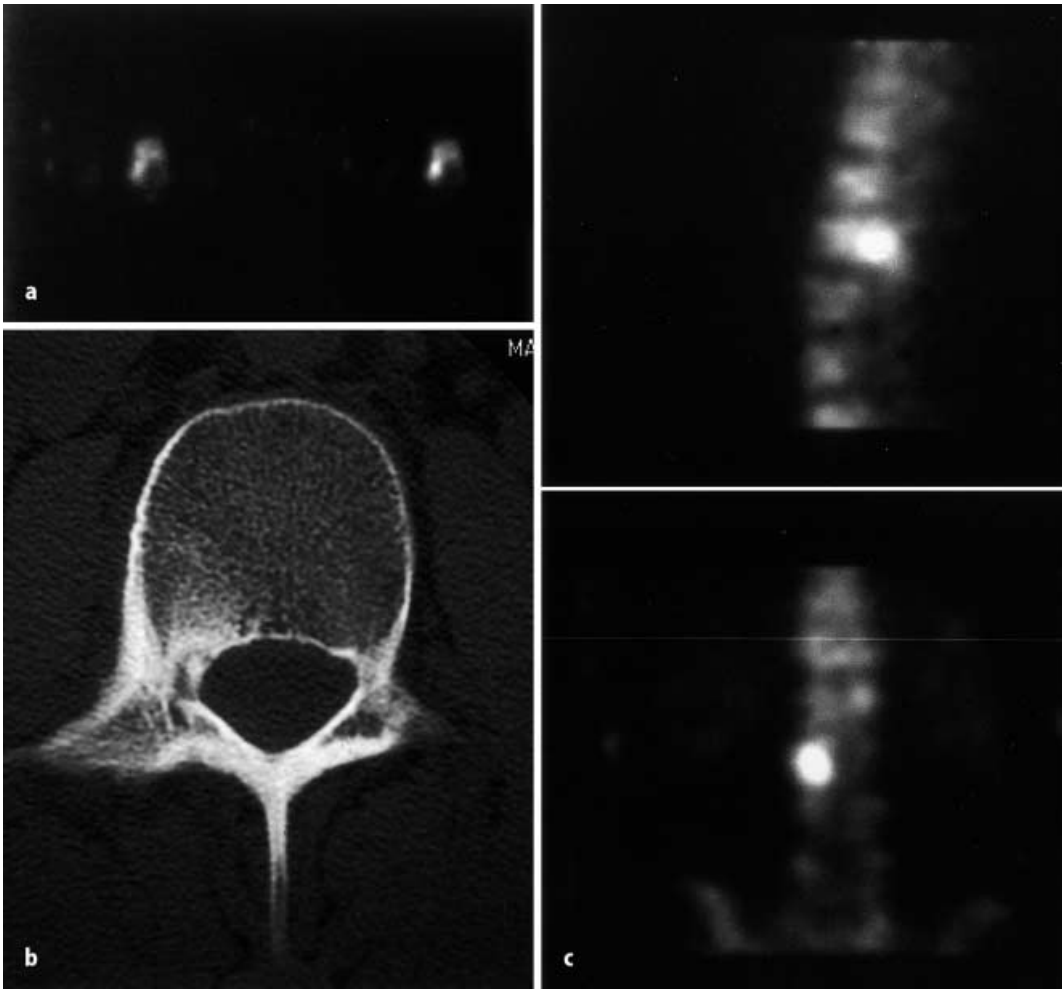


Abb. 1a–c ◀ Osteoid-osteom im 2. LWK. Die sagittale (a) und coronale (b) SPECT erlauben eine gute topographische Zuordnung. Die axiale SPECT (c) dokumentiert, dass die Tumorausdehnung über das CT-Korrelat hinausgeht

Entzündungsgenese

Die Frage, ob eine Entzündung infektiöser (bakteriell, viral) oder reaktiv-entzündlicher Genese ist, kann weder skelettszintigraphisch noch radiologisch beantwortet werden. Hierzu sind zur entzündungsspezifischen Diagnostik verschiedene Radiopharmaka verfügbar wie z. B. ^{67}Ga -Citrat [1], ^{111}In -Oxin oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierte autologe Leukozyten [30, 33, 38, 43], $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mar-

kierte humane Immunglobuline [11] sowie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte monoklonale Anti-Granulozyten Antikörper und deren Fragmente [5, 23, 29, 34, 42]. Der Goldstandard zur spezifischen Entzündungsszintigraphie in der Nuklearmedizin ist nach wie vor der Einsatz radioaktiv markierter autologer Leukozyten. Diese Methode ist in ihrer Anwendung zur Zellmarkierung sehr zeitaufwendig, bedarf bestens geschulten Personals im Umgang mit dem Patientenblut und

stellt bei Patienten mit AIDS, Hepatitiden etc. ein hohes Infektionsrisiko für das Personal dar [366].

Der Einsatz monoklonaler Antikörper bedeutet demgegenüber eine in der Handhabung deutlich einfachere Untersuchungsmethode, die aufgrund ihrer zellspezifischen Markierung von Antigenen auf der Oberfläche von Granulozyten, Myelozyten und Promyelozyten bei Patienten mit Knochen- und/oder Weichteilinfekt eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Detektion des Entzündungsherdes von über 90% besitzen [4, 5, 6]. Nachteile bei der Anwendung kompletter monoklonaler Mausantikörper sind jedoch die Immunreaktion bei Patienten mit wiederholtem Antikörperkontakt in Form einer HAMA- (humane Anti-Maus-Antikörper-)Reaktion und möglicherweise allergischen Reaktionen [22] sowie ihre niedrige Spezifität bei Wirbelsäulenoosteomyelitiden, da diese sich unabhängig vom Grad der Infektion immer photopenisch, d. h. als „kalte Läsion“

Tabelle 1

Unterteilung der Osteomyelitis in 3 Stadien gemäß der zellulären Knocheninfiltration und der daraus resultierenden Entzündung

Stadieneinteilung	Histologie
I	Akut exsudativ, eitrig aggressiv mit Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Fibrinbelegung
II	Persistierend aktiv, Lymphozyten, Plasmazellen und Kapillareinsprossung
III	Wenig aktive Form, ruhend

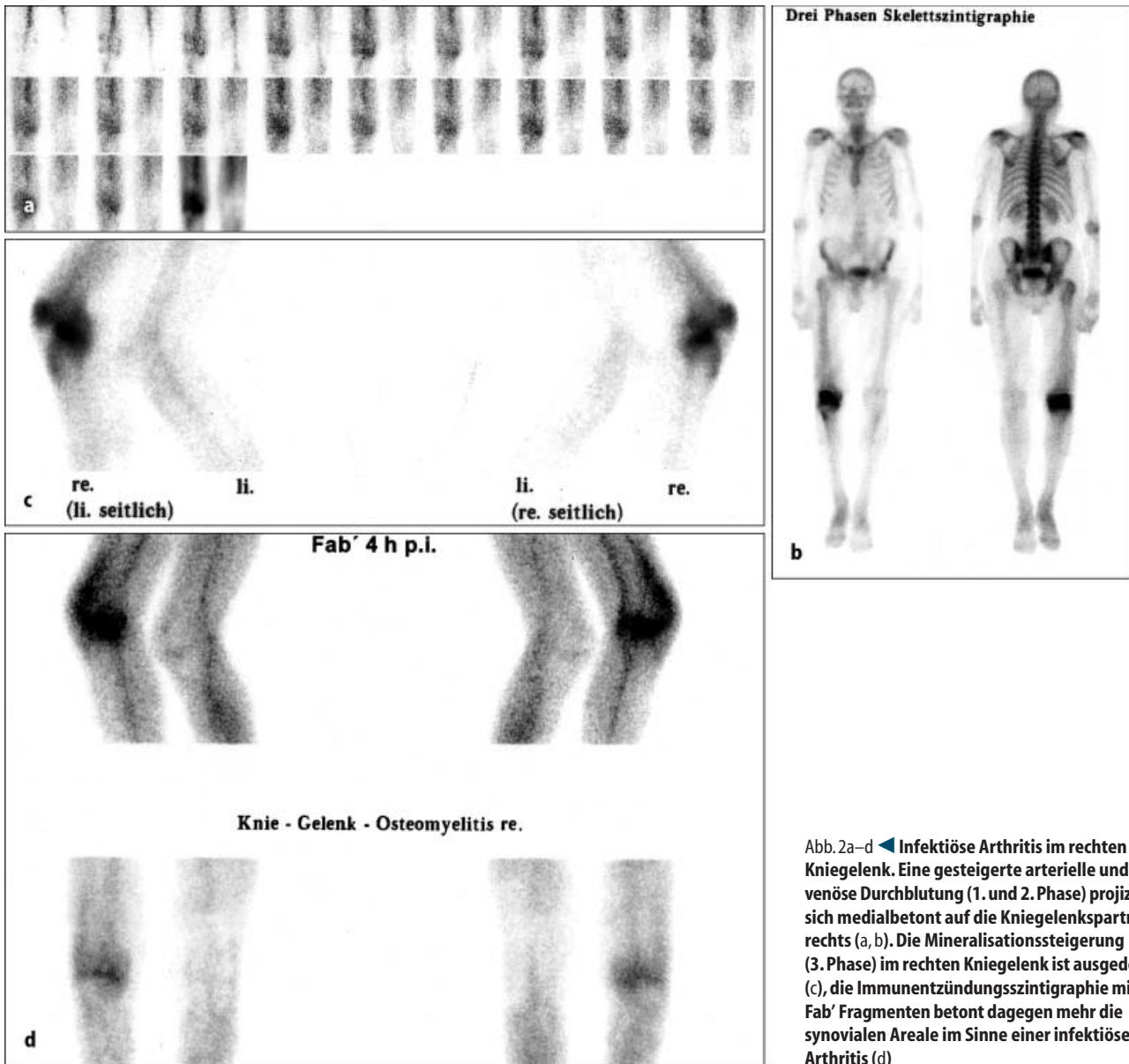


Abb. 2a–d ◀ **Infektiöse Arthritis im rechten Kniegelenk. Eine gesteigerte arterielle und venöse Durchblutung (1. und 2. Phase) projiziert sich medialbetont auf die Kniegelenkspartner rechts (a, b). Die Mineralisationssteigerung (3. Phase) im rechten Kniegelenk ist ausgedehnt (c), die Immunitzündungsszintigraphie mit Fab' Fragmenten betont dagegen mehr die synovialen Areale im Sinne einer infektiösen Arthritis (d)**

on“ darstellen [24]. Zur Umgehung des Problems der HAMA-Bildung gibt es prinzipiell 2 Möglichkeiten. Die 1. Möglichkeit besteht in dem Einsatz humaner polyklonaler unspezifischer Antikörper. Die 2. Möglichkeit ist der Einsatz ^{99m}Tc -markierter monoklonaler Fab' Fragmente wie z. B. IMMU-MN3 (LeukoScan®) (Abb. 2). ^{99m}Tc -markierte monoklonale Fab' Fragmente haben sich in ihrer Anwendung als sichere Untersuchungsmethode ohne Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitsreaktionen für den Patienten erwiesen. Der Grund dafür ist, dass das Fc-terminale Ende, das für immunogene Reaktionen bei kompletten Antikörpern verantwortlich ist, bei Antikörper Fab' Fragmenten fehlt. Das Pro-

blem der Photopenie bei Spondylitis kann durch den Einsatz von ^{18}F -FDG (^{18}F Fluor-Fluor Deoxy Glucose) sowohl mittels PET [31] als auch in Koinzidentztechnik (PCD) [27] erfolgreich umgangen werden (Abb. 3). ^{18}F Fluor-FDG ist derzeit innerhalb weniger Stunden verfügbar und die Kosten der Koinzidentztechnik sind gegenüber PET deutlich niedriger, so dass PCD (Positron Coincidence Detection) in vielen nuklearmedizinischen Abteilungen kostengünstig durchgeführt werden kann.

Die Kombination der Skelettszintigraphie mit einer der beschriebenen spezifischen Methoden ermöglicht somit eine genaue (^{99m}Tc -MDP) und überlagerungsfreie (SPECT) Lokalisation des Her-

des sowie eine Beurteilung seiner Genese (spezifische Szintigraphie).

Endoprothesen

Ein besonderes Problem stellen bei Entzündungen jedoch die Endoprothesen dar. Dabei sind die Hüftendoprothesen die bislang am besten untersuchten Prothesen. Die am meisten gestellte Frage betrifft die der Abgrenzung zwischen septischer und aseptischer Lockerung.

Normale und pathologische skelettszintigraphische Befunde hängen stark davon ab, ob es sich um zementierte oder zementfrei implantierte Prothesen handelt, vom Prothesentyp und vom Operationsverfahren sowie vom Zeitpunkt der

Tabelle 2

Zeitraumen, in dem eine Mehrspeicherung um die zementfrei implantierte Prothese physiologisch ist

Schaft	6–8 Monate
Acetabulum, Trochanter major	2 Jahre
Schaftspitze	2 Jahre und mehr

Operation. Somit sind trotz unauffälligen klinischen Befundes und fehlender radiologischer Zeichen zunehmende Aktivitätsanreicherungen bei zementierten Hüftendoprothesen vorwiegend im Schaft und Spitzenbereich bis zu einem Jahr physiologisch, darüber hinaus sichere Anzeichen einer Prothesenlockerung. Bei der nicht zementierten Hüftendoprothese sind dagegen Aktivitätsmehranreicherungen in den oben beschriebenen Arealen, die über den Zeitraum von 22 Monaten persistieren, pathologisch im Sinne einer Prothesenlockerung. Erklären lässt sich das unterschiedliche Verhalten dadurch, dass sich im Gegensatz zu zementierten Prothesen um den zementfrei implantierten Prothesenschaft eine Neubildung von Knochenbälkchen mit Ansatz direkt am Metall nachweisen lässt [39].

Bezüglich der zementfrei implantierten Endoprothesen haben die von Bartoldus und von Brussatis et al. hierzu beschriebenen skelettszintigraphischen Kriterien für eine aseptische Lockerung unverändert Geltung [2, 8]:

Bei Erhalt eines biomechanischen Gleichgewichts ist eine erhöhte Osteoblastentätigkeit physiologisch, wie in Tabelle 2 gezeigt.

Veränderungen, die darüber hinausgehen, sprechen für das Vorliegen einer biomechanischen Instabilität im Sinne einer aseptischen Lockerung. Schaftlockerungen treten in den ersten 6 Monaten postoperativ gehäuft auf. Lockerungen der meist aus Polyethylen oder Tevlon bestehenden Pfannen sind dagegen erst nach 8–10 Jahren zu erwarten, wobei Frauen mit 75% deutlich häufiger betroffen sind. Angeschuldigt wird eine im Acetabulum umschriebene postmenopausale Osteoporose.

Schicha hat dazu folgende schematische Einteilung zur Interpretation des Lockerungsverhaltens implantierter Hüfttotalendoprothesen, wie in Tabelle 3 dargestellt, erarbeitet [39]:

Zusammenfassend bleibt zum frühen Nachweis einer Osteomyelitis die Skelettszintigraphie die Suchmethode der ersten Wahl. Bei einem skelettszintigraphischen Normalbefund kann von zusätzlichen Untersuchungen abgesehen werden [3].

In Einzelfällen ist es jedoch oft schwierig, zwischen chronischer Arthritis, z. B. der rheumatoiden Arthritis und einer Osteomyelitis zu unterscheiden. In so einem Fall kann entweder auf die 2. Phase (Weichteilphase 10 min p. i. = synovialer Entzündungsprozess) der Skelettszintigraphie [23] und auf ^{99m}Tc -HIG zurückgegriffen werden [18], da mit beiden Methoden die entzündliche Floridität der Gelenkentzündung bestimmbar ist. Bei unklaren Ergebnissen in Bezug auf Frage nach Spondylotitiden [24] ist der Einsatz von ^{18}F -FDG hilfreich [7, 27], da hoch sensitiv der positive Nachweis eines entzündlichen Prozesses in der Wirbelsäule erbracht werden kann (Abb. 3).

Tabelle 3

Physiologische und pathologische periprothetische Speichermuster bei Hüftendoprothesen

I	Normalbefund
II	Diffuse und intensive Anreicherung im Schaftbereich, Hinweis auf Infektion oder Lockerung
III	Intensive Anreicherung im Bereich der Pfanne, Verdacht auf Pfannenlockerung
IV	Anreicherung periartikulär, Verdacht auf periartikuläre Ossifikationen. Diese sind röntgenologisch deutlicher nachweisbar und stehen mit einer Lockerung nicht in Zusammenhang
V	Diskrete Anreicherung im Bereich der Prothesenspitze. Dieser Befund ist mehrdeutig und kann insbesondere bei zementfrei implantierten Prothesen als physiologisch angesehen werden. Bei zementierten Prothesen ist ein solcher Befund verdächtig auf eine beginnende Lockerung

Nuklearmedizinische Knochenmetastasendiagnostik

Schilddrüsenkarzinom

In der Nachsorge von Tumorpatienten nehmen serologische Tumormarker einen immer entscheidenderen Stellenwert ein. Beispielhaft hierfür ist das Schilddrüsenkarzinom. Thyreoglobulin (Tg) als Tumormarker, der physiologisch von Thyreozyten zur Schilddrüsenhormonproduktion in der Schilddrüse produziert wird, darf im Patientenserum nach totaler Thyreoidektomie und anschließender Radiojodablation nicht mehr nachweisbar sein. Die derzeit verfügbaren hTG-Assays erlauben auch kleinste Mengen von Tg im Patientenserum von SD-Tumorpatienten zu detektieren, so dass die früher routinemäßige ^{131}I -(^{131}I -Jod-)Ganzkörperszintigraphie nur noch 2-mal zur Tumornachsorge, nämlich 6 Monate und 5 Jahre nach Radiojod-Rest-Ablation durchgeführt wird [12, 13, 19, 40]. Bei Patienten, bei denen es in der Tumornachsorge jedoch zu einem Tg-Anstieg und gleichzeitig negativem ^{131}I -Ganzkörperscan kommt, bietet der zusätzliche Einsatz von ^{18}F -FDG PET [28] die Möglichkeit, mit einer Sensitivität von >80% ossäre und extraossäre Metastasen nachzuweisen.

Auch bei den anderen, primär ossär metastasierenden Karzinomen, wie z. B. dem Prostata-, dem Mamma- und dem Bronchialkarzinom, hat die Skelettszintigraphie eine zunehmend untergeordnete Bedeutung, da Tumormarker als Screeningmethode etabliert sind. Die Skelettszintigraphie kann heute bei diesen Erkrankungen in der Nachsorge gezielter stadienabhängig und bei Anstieg der Tumormarker eingesetzt werden.

Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist der am häufigsten in den Knochen metastasierende Primärtumor. Die Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumorstadium ist in Tabelle 4 dargestellt.

Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) spielt heute die wichtigste Rolle in der Nachsorge des Prostatakarzinoms. Das PSA hat im Vergleich zum CT, MRT und der Skelettszintigraphie eine hohe Sensitivität bewiesen [15].

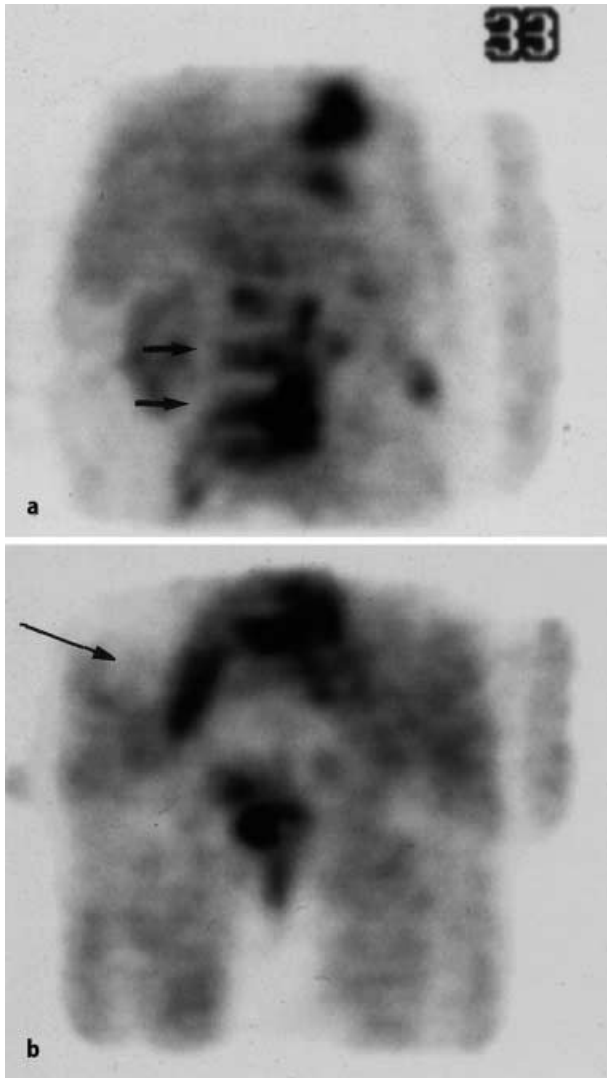


Abb.3a,b ◀ Spondylitis L4/5 mit Psoassenkungsabszess rechts. Die coronalen PCD-(Positronen-Coincidence-Detection-)Aufnahmen der LWS (a) zeigen die Spondylitis L4/5 deutlich. Ange-deutet kommt rechts lateral davon eine Abszess-straße (rechter Psoasmuskel) zur Darstellung, die in den coronalen PCD-Aufnahmen des Beckens stärker dokumentiert wird (b)

Der negative prädiktive Wert des PSA <10 µg/ml für ossäre Filiae beträgt nahezu 100% und bei PSA <20 µg/ml immer noch 99,7%. Deswegen wird die Indikation zur Skelettszintigraphie in Abhängigkeit von der Metastasenwahrscheinlichkeit gestellt [15]. Sinnvoll ist es,

die Skelettszintigraphie bei einem PSA ≥20 µg/ml einzusetzen.

Mammakarzinom

Ähnlich verhält es sich beim Mammakarzinom. Die Tumormarker der 1. Wahl stellen derzeit CA-15-3 und das karzinoembryonale Antigen (CEA) dar. Im Vergleich zum PSA konnten jedoch bislang noch keine einheitlichen Richtlinien im Umgang mit CA-15-3 und der Metastasenwahrscheinlichkeit erarbeitet werden. Insgesamt gelten steigende CA-15-3-Spiegel als indikativ für das Vorliegen von Skelettmetastasen. Die Skelettszintigraphie bleibt deshalb zum Staging von High-Risk-Patienten (Nx) sowie beim Auftreten klinischer Symptome weiterhin Methode der ersten Wahl [9, 16]. Lediglich bei asymptomatischen Patientinnen mit einem CA-15-3 <25 U/ml reicht die

Bestimmung des Tumormarkers aus [9]. Die Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom ist stark vom Tumorstadium bei der Erstdiagnose, wie in Tabelle 5 gezeigt, abhängig. Knochenschmerzen treten unabhängig vom Tumorstadium nur in 20% aller Fälle auf.

Einen diagnostischen Sonderfall stellen osteolytische Metastasen dar, da diese mit der Skelettszintigraphie übersehen werden können. Da ¹⁸F-FDG PET stoffwechselaktive Knochenmetastasen, osteoblastische und osteolytische, aufgrund des erhöhten Glukosemetabolismus darstellt, konnte bei 23 Frauen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom der Nachweis osteolytischer Metastasen mit ¹⁸F-FDG PET bei 14/23 (60%) und mit der Skelettszintigraphie bei nur 8/23 (34%) erbracht werden [17]. Eine Verbesserung der PET-Spezifität ist durch ¹⁸FNa-PET möglich, da ¹⁸FNa-PET ein dem MDP vergleichbarer chemisorbtiver Knochen-tracer ist, jedoch eine bessere Differenzierung zwischen malignen und benignen Knochenläsionen ermöglicht [41].

Bronchialkarzinom

Bei Skelettmetastasen des Bronchialkarzinoms ist der Nachweis unter anderem therapieentscheidend. Der Nachweis von Skelettmetastasen bedeutet ein T4-Stadium und damit Inoperabilität. Umgekehrt ist die Wahrscheinlichkeit von Skelettmetastasen im T4-Stadium 35%, bei Schmerzen 50%. Von allen Patienten haben aber nur 15% Schmerzen. Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) haben sich die Tumormarker Cyfra-21-1 (1. Wahl) und CEA (2. Wahl), und beim kleinzelligen Bronchialkarzinom die Tumormarker NSE (1. Wahl) bzw. CA-15-3 (2. Wahl) etabliert. Es gibt bisher in der Literatur keine Richtlinien, die den Einsatz der Skelettszintigraphie in Abhängigkeit der Tumormarker empfehlen [9]. Beim Bronchialkarzinom muss die Skelettszintigraphie symptombezogen eingesetzt werden, wobei die Sensitivität klinischer Indikatoren wie z. B. neu aufgetretene Schmerzen, positiver Palpationsbefund sowie im Serum neu erhöhtes AP (Alkalische Phosphatase) und Ca²⁺ in der Literatur als 100% bei jedoch gleichzeitig niedriger Spezifität von 54% beschrieben werden [32]. Im fortgeschrittenen Tumorstadium kann die Skelettszintigraphie wertvolle Hinweise geben, insbesondere bei Patienten mit Frakturgefähr-

Tabelle 4
Die Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom nimmt ab Stadium 3 drastisch zu. (Nach [37])

T 1 und 2	7%
T 3	18–20%
T 4	60%
Keine Schmerzen trotz Metastasen	15–20%

Tabelle 5

Ab Stadium 2 beträgt die Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom bereits 20%. (Nach [37])

T 1 N0	5%
T 1 NX	15%
T 2 N0	20%
T 2 NX	30%
T 3	25–30%

dung. In einer 1998 erschienenen Studie an 110 Patienten mit NSCLC zum Nachweis einzelner ossärer Metastasen konnte die diagnostische Genauigkeit der Skelettszintigraphie von 66 auf 96% mit ¹⁸F-FDG PET erhöht werden [10].

Bedeutung der Skelettszintigraphie

In der Onkologie hat sich die Rolle der Skelettszintigraphie in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Sie wird nicht

mehr halb- oder einjährig durchgeführt, sondern dient vor allem:

- dem Primärstaging von High-risk-Patienten (z. B. TNM bei Prostatakarzinom),
- dem Primärstaging von Low-risk-Patienten bei klinischem und/oder laborchemischem Hinweis auf ossäre Metastasen,
- dem Primärstaging, wenn kein spezifischer Tumormarker zur Verfügung steht,
- dem Re-Staging im Follow-up bei klinischer Symptomatik oder Tumormarkeranstieg,
- zur Therapiekontrolle (cave: Flare-Phänomen!).

Nuklearmedizinische Diagnostik okkulten Traumen

Fünzig Prozent aller polytraumatisierten Patienten weisen konventionell radiologisch wegen fehlender Frakturrandverschiebung oder Randsklerosierung bis zu 2 Wochen nach dem Trauma keine

sichtbaren Frakturveränderungen auf (Abb. 4). Skelettszintigraphisch lässt sich bei diesen okkulten Frakturen in Abhängigkeit von der Lokalisation schon mehrere Tage nach dem Trauma ein frakturverdächtiger Traceruptake nachweisen. Erhöhte Speicheraktivitäten, die, wie in Tabelle 6 aufgelistet, in diesem Zeitrahmen bei entsprechender Frakturanamnese auftreten, sind beweisend für eine okkulte Fraktur.

Bei therapeutischer Ruhigstellung des betroffenen Areals normalisiert im Handwurzelbereich ab dem 10. Tag die initial reaktive Hyperämie. Dies signalisiert gleichzeitig auch den Beginn einer Inaktivitätsosteoporose. Szintigraphisch dokumentiert sich eine Inaktivitätsosteoporose durch erhöhten Traceruptake. Radiologische Zeichen einer Demineralisierung liegen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor.

Schwierig zu diagnostizieren sind Sportverletzungen, Stressfrakturen sowie rein periostal ablaufende Verletzungen, zu denen auch die Gruppe der sog. „shin splints“ gehören [37]. Shin splints können in der Frühphase der Verletzung konventionell radiologisch nicht erfasst werden. Ein shin splint (Abb. 5) ist eine Sehnenansatzreizung am medioposterioren Umfang der Tibiadiaphyse. Das Beschwerdebild ist dem einer Stressfraktur identisch. Nuklearmedizinisch kann anhand der Tracerverteilung eine Differenzierung schon in einer frühen Phase der Erkrankung vorgenommen werden. Shin splints zeigen einen gering gesteigerten, länglichen Traceruptake auf der Oberfläche der Kompakta (Sehnenansatz), wohingegen die Stressfraktur lokalisierter, fusiform und intensiver speichernd zur Darstellung kommt.



Abb. 4a,b ▲ Distale Radiusfraktur der rechten Hand, die sich aufgrund der fehlenden Frakturrandverschiebung und Randsklerosierung konventionell radiologisch nicht nachweisen lässt (a), jedoch schon 7 h nach stattgehabtem Trauma eine massive Mineralisationssteigerung loco typico aufweist (b)

Tabelle 6

Bei entsprechender Traumanamnese und fehlender radiologischer Frakturdarstellung sind erhöhte Speicheraktivitäten innerhalb des angegebenen Zeitraumes beweisend für eine Fraktur

Handwurzel	3 Tage
Dist. Radius	2 Wochen
Os naviculare	3–4 Wochen
Schenkelhals	4 Wochen
Wirbelsäule	3–4 Wochen
Diaphysenschaft	5 Wochen

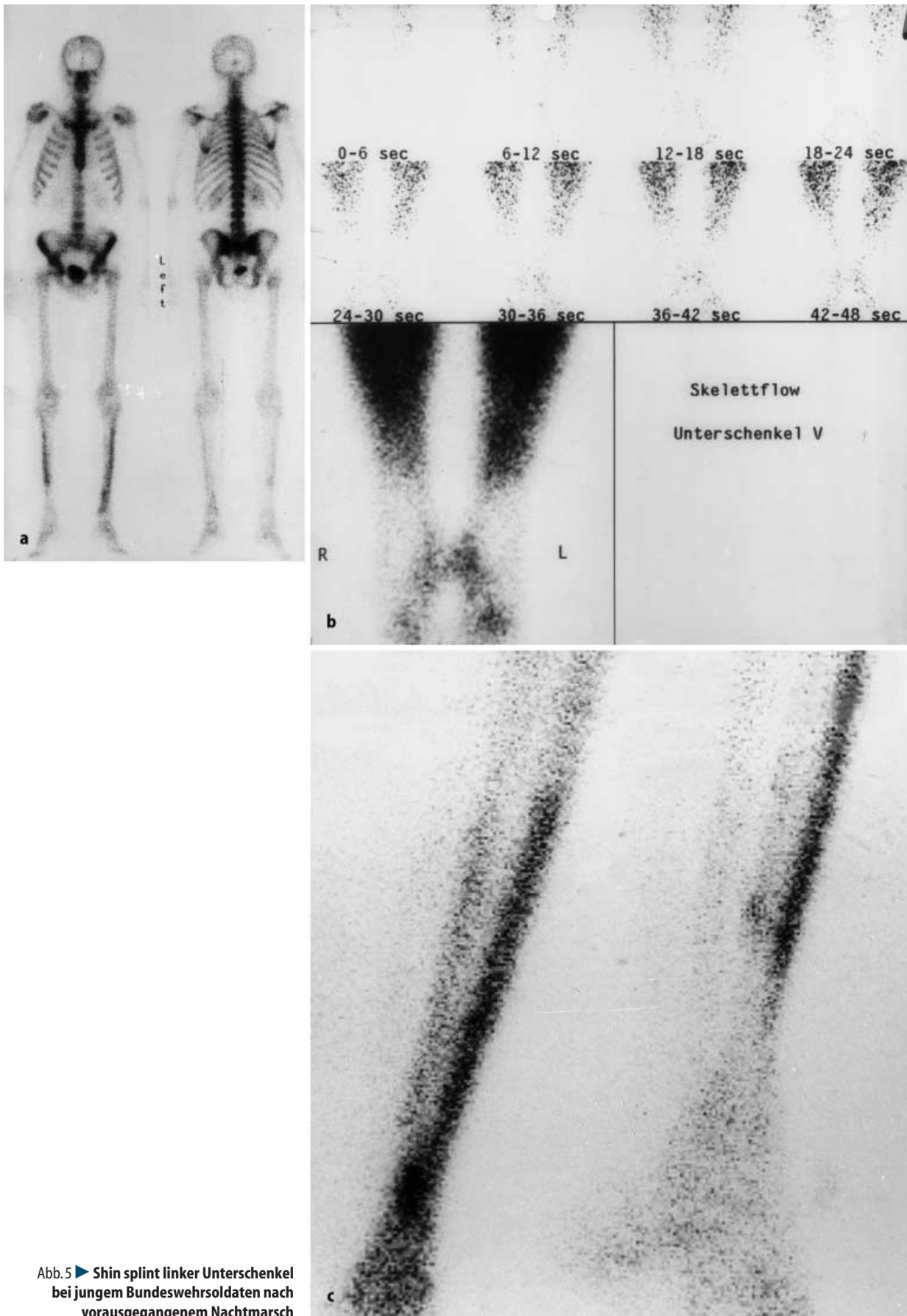


Abb. 5 ► Shin splint linker Unterschenkel bei jungem Bundeswehrosoldaten nach vorausgegangenem Nachtmarsch

Dreiphasentechnisch findet sich bei shin splints im Gegensatz zur Stressfraktur keine gesteigerte Durchblutung. Radiologisch kommt es bei shin splints in vorangeschrittenen Stadien zu einer Verdickung der ventralen Diaphysen-kompakta.

Unter einem biomechanischen Stresssyndrom versteht man ein Beschwerdebild, das bei langem Stehen oder chronischer Überbeanspruchung auftritt. Zu dieser Gruppe gehören das klassische Bild der Marschfraktur, das Os-trigonum-Syndrom und das tibiotalare Impingementsyndrom. Das Os-trigonum-Syndrom wird durch ein akzessorisches Knöchelchen am posterioren Umfang des Talus hervorgerufen. Ein erhöhter Traceruptake im Skelettszintigramm deutet auf einen Reizzustand hin, der als therapeutische Option eine Resektion des akzessorischen Knöchelchens nach sich zieht.

Schwierig zu erfassen sind die avaskulären Nekrosen. Knocheninfarkte werden erst im fortgeschrittenen Stadium der Fraktur erkannt. Dies wird bei Patienten beobachtet, die unter Steroidtherapie stehen oder an einer Sichelzellanämie erkrankt sind. Eine frühe Erkennung der avaskulären Nekrose ist deshalb therapeutisch sehr wichtig. Die diagnostische Treffsicherheit des MRT ist mit über 75% hierbei hoch. Das Skelettszintigramm zeigt in frühen Phasen der Erkrankung aufgrund der reduzierten Durchblutung einen verminderten Traceruptake. Während des Reparaturstadiums kommt es zu einer Steigerung der Osteoblastentätigkeit und somit zu einer Erhöhung des Traceruptakes. Eine Differenzierung zwischen avaskulärer Nekrose und Fraktur ist in diesem Stadium nicht möglich. Aus diesem Grund ist es sinnvoll [37], die Skelettszintigraphie sofort nach Auftreten erster Beschwerden durchzuführen. SPECT-Untersuchungen sind hierbei besonders wertvoll, da photopenische Areale im Zentrum der Läsion (Nekrose) bei gleichzeitig perinekrotischer Umgebungsreaktion problemlos dokumentiert werden können. Die diagnostische Treffsicherheit der Skelettszintigraphie nähert sich durch SPECT der des MRT. Reparatursstadien stellen sich dagegen immer durch eine homo-

gen gesteigerte Knochenstoffwechselaktivität dar und sind problemlos von Pseudarthrosenbildung, Frakturverschiebungen und Knochenheilungsstörungen zu differenzieren. Bei der Sichelzellanämie ist ein frühzeitiger Einsatz der Skelettszintigraphie unter Einbezug der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie von Bedeutung, da mit ihr ein Knocheninfarkt von einem Knocheninfekt bei ähnlichem Beschwerdebild unterschieden werden kann. Ein Knocheninfarkt stellt sich in den ersten 3 Tagen mit einer verminderten Knochenstoffwechselaktivität dar. Nach einer Woche ist dagegen dem Knocheninfarkt und dem Knocheninfekt ein erhöhter Traceruptake aufgrund reaktiver gesteigerter Osteoblastentätigkeit gemeinsam.

Literatur

- Al-sheikh W, Sfakianakis GN, Mnamneh W et al. (1985) Subacute and chronic bone infections: diagnosis using ^{111}In , ^{67}Ga and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy and radiography. *Radiology* 155:501–506
- Bartoldus D, Schmidt H (1984) Szintigraphische Beurteilung der Stabilität von Endoprothesen. *Nuklearmedizin* 123–132
- Becker W (1999) Entzündungen. In: Büll H, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O (Hrsg) *Nuklearmedizin*. Thieme, Stuttgart
- Becker W, Borst U, Fischbach W, Pasurka B, Schafer R, Börner W (1989) Kinetic data of in vivo labeled granulocytes in humans with a murine Tc-99m-labeled monoclonal antibody. *Eur J Nucl Med* 15(7):361–366
- Becker W, Bair J, Behr T et al. (1994) Detection of soft-tissue infections and osteomyelitis using a technetium-99m-labeled anti-granulocyte monoclonal antibody fragment. *J Nucl Med* 35(9):1436–1443
- Becker WS, Saptogino A, Wolf FG (1992) The single late $^{99\text{m}}\text{Tc}$ granulocyte antibody scan in inflammatory diseases. *Nucl Med Commun* 13(3):186–92
- Brecht-Krauss D, Guhlmann A, Suger G, Glatting G, Kinzl L, Reske N (1996) F-18-FDG-PET in osteitis: comparison with immunoscintigraphy with Tc-99m-labeled monoclonal anti-granulocyte antibodies *Eur J Nucl Med* 23:1067
- Brussatis F, Insatis F, Hahn K (1990) Degenerative Skeletterkrankungen: Nuklearmedizinische Diagnostik. *Nuklearmedizin in der Orthopädie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 134–148
- Buffaz PD, Gauchez AS, Caravel JP, Vuillez JP, Cura C, Agnius Delord C (1999) Can tumour marker assays be a guide in the prescription of bone scan for breast and lung cancers? *Eur J Nucl Med* 26(1):8–11
- Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P (1998) Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 25(9):1244–1247
- Buscombe JR, Lui D, Ensing G, de Jong R, Ell PJ (1990) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -human immunoglobulin (HIG) – first results of a new agent for the localization of infection and inflammation. *Eur J Nucl Med* 16(8–10):649–55
- Castagnoli A, Cappelli G, D'Agata A, Forni S, Milani S, Pupi A (1982) Can thyroglobulin assay really supplant radioiodine scans in patients with differentiated thyroid cancer? *Lancet* 6, 1(8271):573–574
- Charles MA, Dodson LE Jr, Waldeck N et al. (1980) Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patients with treated well-differentiated thyroid carcinoma. *Am J Med* 69(3):401–407
- Chung JK, So Y, Lee JS et al. (1999) Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative ^{131}I whole-body scan. *J Nucl Med* 40(6):986–992
- Chybowski FM, Keller JLL, Bergstrahl EJ, Oesterling JE (1991) Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 145:313–318
- Clinical practice guidelines for the use of tumour markers in breast and colorectal cancer (1996). *J Clin Oncol* 14:2843–2877
- Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I (1998) Detection of bone metastases in breast cancer by ^{18}F FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 16(10):3375–3379
- de Bois M, Tak P, Arndt P, Kluijn P, Pauwels F, Breedveld F (1995) Joint scintigraphy for quantification of synovitis with Tc-99m labelled human immunoglobulin G compared to histological examination. *Clin Exp Rheumatol* 155–159
- Echenique RL, Kasi L, Haynie TP, Glenn HJ, Samaan NA, Hill CS (1982) Critical evaluation of serum thyroglobulin levels and I-131 scans in post-therapy patients with differentiated thyroid carcinoma: concise communication. *J Nucl Med* 23(3):235–240
- Fogelman I (1992) The use of whole-body-retention of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in the diagnosis of metabolic bone disease. *J Nucl Med* 19:270–275
- Gemsa D, Kalden JR, Resch K (1997) Entzündungsreaktion. In: *Immunologie*. Thieme, Stuttgart
- Goldenberg DM, Larson SM (1992) Radioimmunodetection in cancer identification. *J Nucl Med* 33(5):803–814
- Gratz S, Becker W (1999) Entzündungsszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten monoklonalen Antikörper-Fab'-Fragmenten (LeukoScan®). In: Gratz S, Becker WW, Zuckschwerdt, München, Bern, Wien, New York

24. Gratz S, Braun HG, Behr TM et al. (1997) Photopenia in chronic vertebral osteomyelitis with technetium-99m-antigranulocyte antibody (BW 250/183). *J Nucl Med* 38(2):211–216
25. Gratz S, Behr T, Schmitt HA, Wüstner M, Morguet A, Mellerand J, Becker W (1998) ^{99m}Tc labeled antigranulocyte monoclonal antibody Fab' fragments (LeukoScan®) for diagnostic imaging of bone and soft tissue infections. *J Nucl Med* 39 [suppl]:34
26. Gratz S, Göbel D, Behr TM, Herrmann A, Becker W (1999) Correlation between the radiation dose, synovial thickness and the efficacy of radiosynoviothysis. *J Rheumatol* 26:1242–1249
27. Gratz S, Dörner J, Fischer U, Altenvoerde G, Behr TM, Meller J, Becker W (2000) F-18-FDG-Coincidence imaging versus MRI in patients with spondylitis. *SNM 2000*, oral presentation No: 378
28. Grünwald F, Briele B, Biersack HJ (1999) Non-131I-scintigraphy in the treatment and follow-up of thyroid cancer. Single-photon-emitters or FDG-PET? Department of Nuclear Medicine, University of Bonn, Germany. *J Nucl Med* 43(3):195–206
29. Hotze AL, Briele B, Overbeck B et al. (1992) Technetium-99m-labeled anti-granulocyte antibodies in suspected bone infections. *J Nucl Med* 33(4):526–531
30. Joseph K, Damann V, Engeroff G, Gruner KR (1986) Markierungen von Leukozyten mit Technetium-99m-HMPAO: erste klinische Ergebnisse. *Nuc Compact* 17:277–283
31. Lorenzen J, Bleckmann C, Münchow N, Buchert R, Bohuslavski H (1999) Einsatz der F-18-FDG-PET bei Patienten mit unklarem Fieber. *Nuklearmedizin* 38:A 45
32. Michel F, Soler M, Imhof E, Perruchoud AP (1991) Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 46(7):469–473
33. Peters AM, Danpure HJ, Osman S et al. (1986) Clinical experience with ^{99m}Tc-hexamethylpropylene-amineoxime for labelling leucocytes and imaging inflammation. *Lancet* 25, 2(8513):946–949
34. Reuland P, Winker KH, Heuchert T, Ruck P, Müller-Schauenburg W, Weller S (1991) Fine-detection of infection in postoperative orthopedic patients with technetium-99m-labeled monoclonal antibodies against granulocytes. *J Nucl Med* 32(12):2209–2214
35. Rösler H, Geiger L, Als C, Haldemann A (1993) Tomo-Szintigraphische Differentialdiagnose der Rückenschmerzen. In: *Erkrankungen des Bewegungsapparats*. Bähler, Bern S 34–42
36. Rojas-Burke J (1992) Health officials reacting to infections mishaps. *J Nucl Med* 33:13 N-27 N
37. Ryan PJ, Fogelman I (1994) The role of nuclear medicine in orthopaedics. *Nucl Med Commun* 15:341–360
38. Schauwecker DS (1989) Osteomyelitis: diagnosis with In-111-labeled leukocytes. *Radiology* 171(1):141–146
39. Schicha H, Perner K, Voth E, Reith HG, Willert HG, Emrich D (1986) Zementfreie Implantation von Zweymüller-Endler-Totalendoprothesen der Hüfte. Klinische, röntgenologische und szintigraphische Verlaufskontrollen über zwei Jahre. *Nucl Med* 25:55–60
40. Schober O, Lottes G (Hrsg) (1999) Empfehlungen zur klinischen Qualitätskontrolle in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie, 6a/99. *Nuklearmedizin*
41. Schirrmeister H, Kotzerke J, Rentschler M et al. (1998) Positron-emission tomography of the skeletal system using ¹⁸FNa: the incidence, pattern of the findings and distribution of benign changes. *Rofu Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 169(3):310–314
42. Sciuk J, Brandau W, Vollet B et al. (1991) Comparison of technetium 99m polyclonal human immunoglobulin and technetium 99m monoclonal antibodies for imaging chronic osteomyelitis. First clinical results. *Eur J Nucl Med* 18(6):401–407
43. Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, Silvester DJ, Segal AW (1977) In-111 labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med* 18:1012–1019
44. Tiling R, Hahn K (1994) Skelettszintigraphische und radiologische Diagnostik primärer Knochtumoren. *Nuklearmediziner* 17:385–397