

Aus dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Gänsbacher)

angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

vorgelegt über den
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
am Institut für Tierpathologie
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig – Maximilians – Universität München
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. vet. W. Schmahl)

**Möglichkeiten der Frühdiagnostik der Osteomyelitis durch
Magnetresonanztomographie
- Experimentelle Untersuchungen am Kaninchen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig – Maximilians – Universität München

von
Hans-Artur Binder
aus Schäßburg/Rumänien

München 2003

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. R. Stolla
Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Schmahl
Korreferentin: Univ.- Prof. Dr. U. Matis

Tag der Promotion: 18. Juli 2003

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	4
1.1	Allgemeine Problematik der Osteomyelitis	4
2	Schrifttum	5
2.1	Aufbau des Knochens	5
2.1.1	Knochenarten	5
2.1.2	Oberflächenstrukturen	5
2.1.3	Knochenzellen	6
2.1.4	Knochenmatrix	7
2.2	Osteomyelitis	8
2.2.1	Definition von Osteomyelitis bzw. Osteitis	8
2.2.2	Einteilung der Osteomyelitis	8
2.2.3	Therapiemöglichkeiten bei Osteomyelitis	12
2.2.4	Verfahren der bildgebenden Diagnostik	14
2.2.4.1	Röntgentechnik	14
2.2.4.2	Computertomographie	15
2.2.4.3	Szintigraphie	17
2.2.4.4	Magnetresonanztomographie	19
3	Eigene Untersuchungen	45
3.1	Fragestellung und Zielsetzung	45
3.2	Vorversuch	45
3.2.1	Versuchstiere	45
3.2.2	Anästhesie	46
3.2.3	Operationsmodell	46
3.2.4	Infektionsmodell	46
3.3	Haupt- und Nebenversuch	47
3.3.1	Versuchstiere	47
3.3.2	Anästhesie	47

Inhaltsverzeichnis

3.3.3	Operationsmodel	48
3.3.4	Infektionsmodell	48
3.3.5	Beobachtungszeitraum	48
3.3.6	Lagerung	49
3.3.7	Einteilung in Untersuchungsebenen	51
3.3.8	Diagnostische Methoden	51
3.3.8.1	Magnetresonanztomographie (MRT)	51
3.3.8.2	Röntgenuntersuchung	53
3.3.8.3	Szintigraphische Untersuchungen	53
3.3.8.4	Computertomographie	53
3.3.8.5	Bakteriologische Untersuchung	53
3.3.8.6	Histologische Untersuchung	54
3.3.9	Statistische Berechnungen	54
3.4	Ergebnisse	56
3.4.1	Vorversuch	56
3.4.2	Hauptversuch	56
3.4.2.1	Darstellung der normalen anatomischen Strukturen in der MRT	56
3.2.4.2	Veränderungen im Röntgenbild bei Osteomyelitis	56
3.2.4.3	Veränderungen in der Computertomographie bei Osteomyelitis	57
3.2.4.4	Szintigraphische Veränderungen bei Osteomyelitis	57
3.4.2.5	Signalveränderungen in der MRT bei Osteomyelitis	58
3.4.2.6	Bildgebende Verfahren	60
3.4.2.7	Bakteriologie	63
3.4.2.8	Histologie	63
3.4.2.9	Korrelation der bildgebenden Verfahren mit Histologie und Bakteriologie	64
3.4.2.10	Bildgebende Diagnostik in Abhängigkeit von der anatomischen Region	70
3.4.3	Nebenversuch	71
4	Diskussion	74
4.1	Anatomische Strukturen	75
4.2	Signalveränderungen in der MRT bei Osteomyelitis	76
4.3	Vergleich der bildgebenden Verfahren	78
4.4	Regionale Verteilung der Osteomyelitis	86
4.5	Übersicht und Ausblick	87

Inhaltsverzeichnis

5	Zusammenfassung	90
6	Summary	91
7	Literaturverzeichnis	92
8	Abkürzungsverzeichnis	108
9	Abbildungsverzeichnis	112
10	Tabellenverzeichnis	114
11	Danksagung	114
12	Lebenslauf	115

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Problematik der Osteomyelitis

Diagnose und Therapie der Osteomyelitis stellen nach wie vor eine Herausforderung in Tier- und Humanmedizin dar. Die frühzeitige Erkennung dieser Krankheit ist eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung. Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, im Rahmen einer experimentellen Studie am Kaninchen die Wertigkeit der Magnetresonanztomographie (MRT) für die Frühdiagnostik der Osteomyelitis zu ermitteln. Dabei soll ein Vergleich mit der diagnostischen Aussagefähigkeit der klassischen Röntgentechnik, der Computertomographie und der Skelettszintigraphie in Korrelation zu den Ergebnissen bakteriologischer und histologischer Untersuchungen erfolgen.

2 Schrifttum

2.1 Aufbau des Knochens

Skelettstrukturen besitzen eine enorme Rigidität und Härte, weil nach JEE⁷² (1983) im Unterschied zu anderen Geweben in der knöchernen Matrix anorganische Salze eingelagert sind. Durch diese Eigenschaft unterstützt das Skelettsystem den Körperbau, bietet Weichteilgeweben mechanischen Schutz und schafft die Voraussetzungen zur Lokomotion. Zudem dient es auch als Ionen-Reservoir zur Aufrechterhaltung der Homöostase⁷².

2.1.1 Knochenarten

Es existieren zwei Bauformen des Knochens: solider Knochen im Sinne von Kompakta bzw. Kortikalis und trabekulärer Knochen entsprechend der Spongiosa. Letztere hat einen Knochenmarkanteil von annähernd 75%. Beim erwachsenen Menschen entspricht die kortikale Bauform etwa 80% der Knochenmasse. Sie ist hauptsächlich an den Diaphysen der langen Röhrenknochen zu finden, die den Markraum umgeben. Spongiosa findet sich vor allem in den Epi- und Metaphysen sowie an den kleinen Knochen⁷².

Die Kompakta besteht aus lamellärem Knochen, der als Osteon zirkulär um die gefässführenden Haversschen Kanäle angeordnet ist. Mehrere Haverssche Kanäle enden in den radiär verlaufenden Volkmannschen Kanälen, die eine Verbindung zu periostalen Gefäßen herstellen. Nach innen zum Markraum hin schließt sich die ebenfalls lamelläre Spongiosa an, die jedoch keine Osteone bildet. Sie setzt sich aus stab- bzw. plattenförmigen Strukturen zusammen und bildet ein dreidimensionales Netzwerk, in dem Knochenmark und Blutgefäße eingelagert sind⁴⁵.

2.1.2 Oberflächenstrukturen

Die Oberfläche des Knochens wird vom Periost umgeben, das aus einer äußeren bindegewebigen und einer inneren zellreichen Schicht besteht. Das Periost besitzt osteogenes Potential und ist bei Wachstums- und Heilungsvorgängen des Knochens beteiligt. Zur Markhöhle hin schließt sich eine dünne Zellschicht, das Endost, an⁷².

2.1.3 Knochenzellen

Nach JEE⁷² (1983) und MILLER und JEE⁹³ (1987) sind im Knochengewebe fünf Zellarten zu finden: Osteoprogenitor-Zellen, Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten und „bone lining cells“ (ruhende Osteoblasten):

Osteoprogenitor-Zellen

Diese Zellen haben die Fähigkeit sich zu teilen und in reife Knochenzellen zu differenzieren. Mutmasslich gibt es zwei Typen: Präosteoblasten und Präosteoklasten. Die Zellen sind spindelförmig mit ovalem elongiertem Zellkern. Normalerweise sind sie an Knochenoberflächen und benachbart zu anderen Knochenzellen zu finden⁷².

Osteoblasten

Die unmineralisierte Knochenmatrix, das Osteoid wird von Osteoblasten aufgebaut. Auch an Kalzifizierungsprozessen und am Kalzium-Phosphat-Haushalt scheinen die Osteoblasten beteiligt zu sein. Sie haben normalerweise eine kubische, polygonale Form und sind an Knochenoberflächen mit aktiver Knochenneubildung zu finden. Diese Zellen sind synthese-aktiv mit einem gut entwickelten Golgi-Apparat und endoplasmatischen Retikulum. Ihre metabolische Aktivität spiegelt sich auch in einem hohen Gehalt an alkalischer Phosphatase wider⁷².

Osteozyten

Diese Zellen liegen im ausgereiften Knochen in Lakunen. Sie entwickeln sich aus Osteoblasten, die sich während der Produktion von Osteoid selbst einschneiden. Mit zunehmendem Alter wird ihr Raum in den Lakunen kleiner, wobei auch der Anteil des rauhen endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates abnimmt. Sie liegen dann einzeln in den Lakunen und teilen sich nicht mehr. Über ihre Zellfortsätze, die sich in die Kanalikuli erstrecken, haben sie Kontakt zu anderen Zellen. Die Ernährung der Osteozyten soll ebenfalls über das Kanalikuli-System erfolgen⁷².

Osteoklasten

Osteoklasten sind mehrkernige Zellen mit einem Durchmesser von 20 bis über 100 µm. Ihre Aufgabe ist die Resorption der Knochenmatrix. Sie sind meist in Resorptionshöhlen, den Howshipschen Lakunen, an der Knochenoberfläche lokalisiert. Zur Knochenoberfläche hin weisen sie eine streifige Konfiguration auf, die als „ruffled border“ bezeichnet wird. Diese

scheint die Voraussetzung für die Knochenresorption darzustellen. Diese Zellen werden durch Kalzium regulierende Hormone beeinflusst und sind an der Mineral-Homöostase des Körpers beteiligt⁷².

Bone lining cells

Diese Zellen liegen an Skelettoberflächen, sind flach und elongiert mit einem spindelförmigen Zellkern. Sie werden auch „Oberflächen-Osteozyten“ oder „ruhende Osteoblasten“ genannt. Es wird angenommen, daß es sich um Osteoblasten handelt, die ihre ursprüngliche Aufgabe eingestellt haben. Sie haben jetzt wohl die Funktion einer Ionenbarriere, die den Knochen von interstitiellen Flüssigkeiten trennt und somit die Aufrechterhaltung der Mikroenviromets gewährleistet⁷². Desweiteren wird angenommen, daß die Zellen zur Regulation des Knochenumbaus beitragen, indem sie die Knochenresorption beeinflussen⁹³.

2.1.4 Knochenmatrix

Die interzelluläre Substanz wird als Matrix bezeichnet und ist beim Knochen stark ausgeprägt. Sie hat für die mechanische Stabilität und für die Stoffwechselfvorgänge große Bedeutung. Aufgebaut ist sie aus einem organischen, fibrösen Grundgerüst, in das anorganische Salze eingelagert sind. Die Matrix besteht zu 20% aus Wasser, zu 45% aus anorganischen Substanzen und zu 35% aus organischen Anteilen²⁹.

Organische Bestandteile

Nach JEE⁷² (1983) stellt die organische Matrix eine extrazelluläre Phase aus Proteinen, Glykoproteinen und Polysacchariden dar, die von osteogenen Zellen sezerniert wird und letztere einschließt. Sie besteht zu 90% aus kollagenen Fasern, die in eine amorphe Grundsubstanz eingebettet sind. Der Proteinanteil besteht zu 90% aus Kollagen Typ I, 5% entfallen auf die Kollagentypen III, IV und V. Die restlichen 5% setzen sich zusammen aus zahlreichen nicht-kollagenen Proteinen, z.B. Sialoprotein, Knochen-GLA-Protein, Matrix-GLA-Protein, Phosphoproteinen, Osteonektin, Proteoglykanen, Albumin und anderen⁴⁵. Obwohl bereits eine große Anzahl nichtkollagener Proteine bekannt sind, gibt es über deren Funktion nur wenige Angaben. Es wird eine Beteiligung an der Knochenmineralisation und –resorption sowie am Strukturaufbau des Knochens angenommen^{62,124}.

Anorganische Bestandteile

Die anorganischen Matrixanteile machen etwa 75% des Knochengewichtes aus, jedoch nur 50% des Knochenvolumens. Sie bestehen vorwiegend aus Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), das in kristalliner Form an die organische Matrix gebunden ist. Allerdings liegt das Hydroxylapatit nicht in reiner Form vor, sondern in Kombination mit einer Vielzahl verschiedener Ionen. Die Hydroxylapatitkristalle sind in einem regelmäßigen Abstand von 600 – 700 Å entlang der Kollagenfasern angeordnet und werden durch die umgebende Grundsubstanz stabilisiert. Hieraus ergibt sich die enorme Härte und Belastbarkeit des Knochens⁷².

2.2 Osteomyelitis

2.2.1 Definition von Osteomyelitis bzw. Osteitis

Der Begriff der Osteomyelitis leitet sich aus dem Lateinischen, *os* – der Knochen, und dem Griechischen, *μυελον* – das Mark, her. Abhängig von der Erregereintrittspforte und dem Ausbreitungsweg des Infektes unterscheidet man eine hämatogene oder endogene Osteomyelitis von einer posttraumatischen bzw. exogenen Osteitis⁷⁷. Der Begriff Osteomyelitis beschreibt eine simultane Infektion des Knochens und des Knochenmarkes. Meist wird diese durch Bakterien verursacht, jedoch auch Pilze, Parasiten und Viren können eine Infektion des Knochens und des Knochenmarkes bedingen. Die infektiöse Osteitis beschreibt eine Infektion des ossären Kortex. Häufig ist jedoch im Rahmen einer infektiösen Osteitis der Markraum im Sinne einer Osteomyelitis mitbeteiligt²³. Von manchen Autoren werden die Begriffe Osteomyelitis und Osteitis auch synonym verwendet³². Dennoch ist laut BROSSMANN et al.²⁵ (1999) eine Differenzierung beider Entitäten von Bedeutung, insbesondere im Hinblick auf die durchzuführende Therapie.

2.2.2 Einteilung der Osteomyelitis

Einteilen läßt sich die Osteomyelitis bzw. Osteitis in spezifische und unspezifische Infektionen sowie in akute und chronische Formen³². Die typischen Verlaufsformen und Infektionswege sind in Abb.1 dargestellt.

Durch die Anwendung von Antibiotika und die Altersumschichtung der Bevölkerung hat sich das Erscheinungsbild insbesondere der hämatogenen Osteomyelitis deutlich verändert. Statt der langwierigen chronischen Osteomyelitis sind jetzt zunehmend kurzfristige Verläufe zu beobachten. Diese subakuten, häufig atypischen Verlaufsformen bereiten diagnostische

Probleme. Für die verschiedenen Formen der Osteomyelitis wird von KLÜMPER⁷⁹ (1982) folgende Einteilung vorgeschlagen:

1. Akute oder frische Osteomyelitis
2. Subakute Osteomyelitis
3. Rezidivform oder chronische Osteomyelitis
4. Nichtgenuine, sekundäre Osteomyelitis

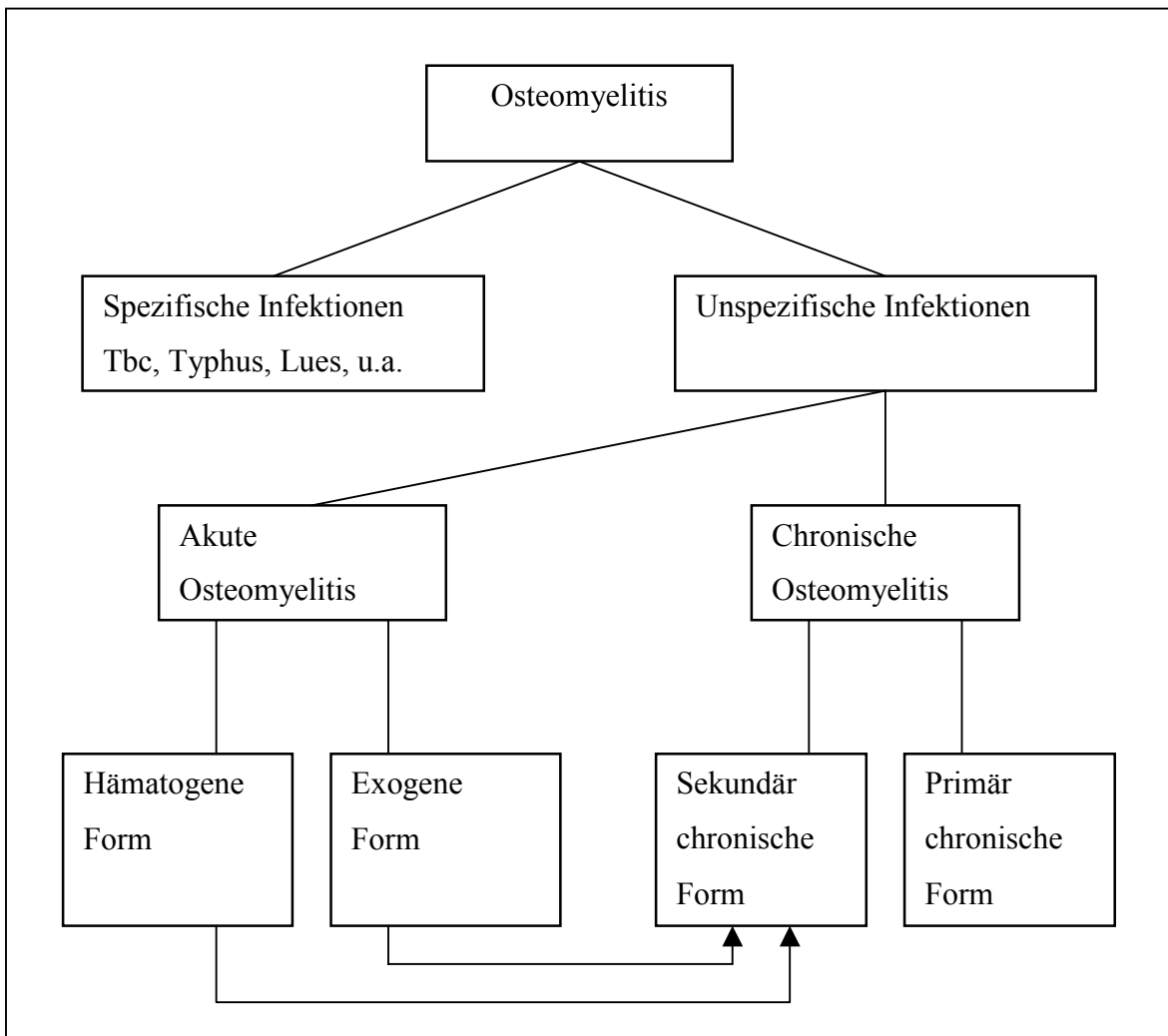


Abb. 1: Einteilung der Osteomyelitis (nach COTTA¹² 1982)

Am häufigsten tritt der unspezifische bakterielle Knocheninfekt auf^{1,32}. Hierbei lassen sich zwei Hauptformen unterscheiden: die hämatogene pyogene Osteomyelitis, bei der eine Infektion über den Blutweg erfolgt und keine Eintrittspforte nachzuweisen ist, sowie die exogene

posttraumatische Osteomyelitis, bei der pathogene Keime per continuitatem (z.B. über eine offene Fraktur) in den Knochen gelangen¹.

Akute hämatogene oder frische Osteomyelitis

Die Erreger der akuten Osteomyelitis sind überwiegend koagulasepositive Staphylokokken. Ihre Häufigkeit hat jedoch von vormals 80 - 95% auf derzeit 48-60% abgenommen. Zunehmend finden sich gramnegative Stäbchen und anaerobe Bakterien⁷⁹. Eine hämatogene Osteomyelitis tritt in 7% der Fälle bei Kleinkindern unter einem Jahr auf. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen 2 und 16 Jahren. In dieser Altersgruppe liegen 80% der Fälle. 13% der hämatogenen Osteomyelitiden sind bei Erwachsenen zu beobachten¹. Als Ausgangsherd der Knocheninfektion werden überwiegend eine Furunkulose, eine Pyodermie oder eine Erkrankung der Atemwege nachgewiesen. In 50% der Fälle liegt jedoch auch ein Trauma in der Anamnese vor⁷⁹. Bei Kindern und Jugendlichen sind vorwiegend die rasch wachsenden Skelettanteile wie die Metaphysen von Femur, Tibia und Humerus betroffen. Bei Erwachsenen werden überwiegend die kurzen Knochen, vor allem die Wirbel befallen. Insgesamt sind jedoch 75% aller Fälle im distalen Femur oder der proximalen Tibia lokalisiert¹. Multiple Herde werden in 4-5% der Fälle beobachtet⁷⁹. Die hämatogen in den Markraum gelangten Bakterien rufen eine leukozytäre Entzündung hervor mit Bildung kleiner Abszesse. Durch Gefäßschädigung bildet sich ein hämorrhagischer Randsaum und ein perifokales Ödem¹. Eitriges Exsudat dringt durch die Haversschen und Volkmannschen Kanäle unter das Periost mit Ausbildung periostaler Abszesse. Konsekutiv erfolgt eine periostale Knochenneubildung. Durch Eiteransammlungen kann die Vaskularisation des Knochens unterbrochen werden und es kommt zu Sequesterbildungen. Durch Anwendung der Antibiotikatherapie lassen sich ausgedehnte Markphlegmonen und größere Sequestrationen sowie Komplikationen durch Spontanfrakturen, Pseudarthrosen und sekundäre Gelenkversteifungen vermeiden⁷⁹.

Subakute (plasmazelluläre) Osteomyelitis

Zum Komplex der subakuten (plasmazellulären) Osteomyelitis zählt der Brodie-Abszess. Er besteht aus einer Knochenhöhle mit dichter leukozytärer Kernzone ohne zentralen Sequester. Die Höhle ist von Granulationsgewebe ausgekleidet und umgeben von einer fibrösen Kapsel sowie gelegentlich von einem osteosklerotischen Randsaum. Diese Erkrankung tritt vorwiegend um das 15. Lebensjahr auf⁷⁹.

Die plasmazelluläre Osteomyelitis weist eine zentrale Osteolyse auf mit starker plasmazellulärer Randreaktion, perifokaler Markfibrose und randständiger Osteosklerose. Die Erkrankung tritt vorwiegend in der 2. - 4. Lebensdekade auf. Hauptlokalisation sind die Metaphysen von Tibia, Femur und Humerus⁷⁹.

Zu dieser Formengruppe zählt auch die primär sklerosierende Osteomyelitis Garré. Diese ist nicht eitrig und bildet fast kein Granulationsgewebe. Kennzeichen ist eine markante periostale Knochenneubildung^{1,79}.

Chronische Osteomyelitis

Meist handelt es sich bei der chronischen Osteomyelitis um eine Rezidivform einer ungenügend behandelten hämatogenen Osteomyelitis. Das Erregerspektrum ist breiter, zusätzlich finden sich gramnegative Kokken. Es kommt zu Höhlenbildungen im Knochen, Sequestrationen und Fisteln. Entzündliche Allgemeinerscheinungen sind wenig ausgeprägt oder können auch fehlen⁷⁹.

Tab. 1: Humanklinische Studie zur Häufigkeit der Erregerarten bei der Keimbesiedelung bei über 1000 Osteitis-Fällen (nach BURRI²⁵ 1974)

Erregerarten	Häufigkeit (%)
<i>Staphylococcus pyogenes aureus</i>	40-80
<i>Proteus</i>	0-18
<i>E. Coli</i>	0-17,5
<i>Pseudomonas</i>	0-45
Streptokokken	0-30
Klebsiellen	0-23
<i>Staphylococcus albus</i>	0-34,1
Enterokokken	0-14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0-21

Nichtgenuine oder sekundäre Osteomyelitis

Sie ist bedingt durch ein Übergreifen der Infektion von einem benachbarten Weichteilinfekt oder durch direktes Eindringen von Erregern z.B. über eine offene Fraktur oder nach einem operativen Eingriff. Zu dieser Form zählt auch die exogene posttraumatische Osteomyelitis. Die Infektionsrate nach Osteosynthesen geschlossener Frakturen liegt bei 0,5 bis 1,7%, nach offenen Frakturen zwischen 2,5 und 40%⁷⁹.

Meist handelt es sich um kombinierte Infektionen. Die hierbei auftretenden Keime sind aus Tab. 1 zu entnehmen. Der Knochen wird als organische Einheit mit Periost, Kompakta und Markraum befallen. Das histologische Bild ist unspezifisch und unterscheidet sich im akuten Stadium sowie im Verlauf nicht von dem einer akuten, subakuten oder chronischen Osteomyelitis. In der Regel kommt es nach einem Trauma innerhalb von 4 Wochen zur Osteomyelitis, selten später⁷⁹.

Zahlenmässig spielt vor allem die chronische, posttraumatische Osteomyelitis eine wichtige Rolle, während die akute, hämatogene Osteomyelitis vor allem in der Pädiatrie bedeutsam ist^{1,32,79}.

2.2.3 Therapiemöglichkeiten bei Osteomyelitis

Schon sehr früh werden Fälle von Osteomyelitis berichtet, 1845 von BRODIE²² und 1893 von GARRE⁴⁸. Infolge einer gezielten Prophylaxe sowie einer ständig verbesserten antibiotischen Therapie haben die hämatogenen Knocheninfekte an Bedeutung abgenommen. Derzeit ist jedoch eine Zunahme posttraumatischer Infektionen zu beobachten. Als disponierender Faktor hierfür ist die ständig steigende Unfallrate im Strassenverkehr wie auch im Berufsleben anzuführen, wobei zunehmend Extremitätenfrakturen mit schwersten Weichteilschädigungen kombiniert sind. Das Eindringen der Erreger kann dabei einerseits über die Wunde selbst erfolgen, andererseits aber auch durch die nachfolgenden operativen Massnahmen verursacht werden⁷⁷.

In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche neue Behandlungsverfahren entwickelt, die zu einem Wandel in der Therapie der Osteomyelitis geführt haben. Da bei systemischer Applikation von Antibiotika oft keine ausreichende Konzentration im Knochen und Knochenmark erzielt werden kann, sind die operativen Verfahren mit lokaler Verwendung verschiedener Chemotherapeutika in den Vordergrund getreten (siehe Tab. 2). Mit dieser Entwicklung hat

die Früherkennung von entzündlichen Komplikationen und damit dem frühzeitigen Einsatz geeigneter Behandlungsverfahren entscheidende Bedeutung bekommen.

Tab. 2: Therapiemethoden der posttraumatischen Osteomyelitis (nach BERTL¹⁴ 1986)

<i>Therapiemethoden</i>	<i>Literatur</i>
Saug-Spül-Drainage unter Verwendung von Antiseptika und/oder Antibiotika	139
Knochenzement als Antibiotikum-Depotträger (Palacos [®])	24, 42, 109, 131, 134
Polymethylacrylat-Antibiotikumketten (PMMA-Ketten, Septopal [®])	37, 76, 78, 83, 132, 133
Eigenblut-Antibiotikum-Plombe	17
Schnellhärtende Aminosäurelösungen als Chemotherapeutikum-Träger-Substanz (Ethibloc [®])	60, 122, 130
Fibrin-Antibiotikum-Verbund, Kollagen-Antibiotikum-Verbund	14, 60, 122, 130

Üblicherweise läuft die Behandlung der Osteomyelitis folgendermassen ab:

Bei der Behandlung der akuten Osteomyelitis ist die Frühdiagnose für den Therapieerfolg entscheidend. Nach Möglichkeit sollte die Therapie gezielt nach Erregernachweis und Resistenzprüfung erfolgen. Allerdings rechtfertigt bei schweren Allgemeinerscheinungen schon der blosse Verdacht auf eine akute hämatogene Osteomyelitis die Therapie mit einem Breitbandantibiotikum. Häufig wird auch ein operatives Vorgehen notwendig, um eine Markphlegmone, eine subperiostale Abszedierung oder eine Sequestrierung zu sanieren. Bei kleinen osteitischen Herden ist deren Ausräumung mit nachfolgender Saug-Spül-Behandlung angezeigt. Bei ausgedehnteren Herden oder einer Markphlegmone sind multiple Trepanationsöffnungen erforderlich sowie eine gut funktionierende Spül-Saug-Drainage. Bei Vorliegen einer Totenlade ist der Sequester zu entfernen. Verbleibende Defekte können nach Abklingen des Infektes mit autogener Spongiosa aufgefüllt werden⁷⁷.

2.2.4 Verfahren der bildgebenden Diagnostik

2.2.4.1 Röntgentechnik

Konventionelle Röntgentechnik

Die Röntgentechnik ist die älteste Disziplin der bildgebenden medizinischen Untersuchungsverfahren. Sie beruht auf dem Prinzip, dass Röntgenstrahlen beim Durchdringen eines Körpers entsprechend den physikalischen Eigenschaften der durchdrungenen Materie geschwächt werden. Die unterschiedlich geschwächte Strahlung nach dem Durchtritt einzelner Gewebestrukturen wird als Bild dargestellt¹². Aufgrund der unterschiedlichen Röntgendichte werden Strukturen, die Luft, Wasser, Fett oder Kalzium enthalten, im Röntgenbild gegeneinander abgrenzbar²⁰. Röntgenstrahlen sind elektromagnetische Wellen mit Wellenlängen zwischen 30 nm und 10^{-5} nm. Sie entstehen, wenn Elektronen mit hoher kinetischer Energie auf eine Bremsfläche auftreffen. Hierbei entsteht ein Spektrum von Röntgenstrahlen mit unterschiedlicher Energie und Durchdringungsfähigkeit. Durch Filter kann der weniger geeignete Anteil des Strahlenspektrums eliminiert werden. Die Induktion der Strahlung erfolgt in einer Röntgenröhre, einer Hochvakuumröhre mit einer Wolframkathode, die unter Stromdurchfluss Elektronen emittiert. Durch Anlegen einer Hochspannung werden die Elektronen zur Anode hin beschleunigt. Beim Aufprall auf den Anodendrehsteller wird die Bewegungsenergie der Elektronen in Wärme (99%) und Photonenstrahlung umgewandelt¹². Röntgenbilder entsprechen einer Zentralprojektion, die vom Anodenfokus ausgeht. Es entsteht ein sogenanntes Schattenbild. Durch Wechselwirkung mit Materie entsteht beim Durchdringen eines Körpers Streustrahlung, die nicht mehr der Richtung des Nutzstrahlenbündels entspricht. Diese kann durch Einblenden des Strahlenbündels und geeignete Raster reduziert werden. Obwohl Röntgenstrahlen prinzipiell in der Lage sind einen Film zu schwärzen, werden in der Skelettdiagnostik zur Reduktion der Strahlenexposition Fluoreszenzfolien eingesetzt. Diese emittieren unter Bestrahlung Licht, das den Röntgenfilm schwärzt¹².

Die Methode bietet eine sehr hohe Ortsauflösung, so dass auch subtile Veränderungen zu erkennen sind. Sie ermöglicht schnelle Untersuchungen, ist in den meisten klinischen Einrichtungen verfügbar, kostengünstig und mit niedriger Strahlenexposition verbunden. Nachteilig wirkt sich aus, dass aufgrund des Summationseffektes immer Überlagerungen der im Strahlengang liegenden Knochen und Weichteile auftreten und somit eine Differenzierbarkeit einzelner Strukturen erschwert sein kann²⁰.

Röntgentechnik bei Osteomyelitis

Bereits aus dem Jahre 1893 sind Schilderungen über das Krankheitsbild der Osteomyelitis von GARRÉ bekannt⁴⁸. Seitdem die Röntgentechnik verfügbar ist, wird verschiedentlich versucht, Osteomyelitiden durch röntgenologische Untersuchungen frühzeitig zu diagnostizieren⁸⁵. In den 60er Jahren lebt die Diskussion über eine frühe röntgenologische Diagnostizierbarkeit dieser Erkrankung durch Arbeiten aus den Arbeitsgruppen um CSIPAK wieder auf^{34,35}. 1959 berichten GEHRT und HERMINGHAUS⁴⁹ über die Osteomyelitis im Säuglings- und Kindesalter. GARDEMIN⁴⁷ (1959) veröffentlicht eine Arbeit über die primäre chronische Osteomyelitis der Epi- und Metaphyse. GIEDION^{51,52} bereichert 1960 durch seine Arbeit über die radiologische Frühdiagnose der akuten Osteomyelitis im Kindesalter und durch Beschreibungen der Weichteilveränderungen bei akuter Osteomyelitis den Wissensstand. BACHMANN und BOSSUYT⁴ beschreiben 1960 röntgenologische Methoden zur Nachuntersuchung bei akuter hämatogener Osteomyelitis der langen Röhrenknochen im Säuglingsalter.

2.2.4.2 Computertomographie

Konventionelle Computertomographie

Das Grundprinzip der Computertomographie beruht darauf, dass die Schwächung eines dünnen Röntgenstrahlenbündels beim transversalen Durchgang durch den Körper mit Hilfe eines oder mehrerer Detektoren gemessen wird. Die Schwächung ergibt sich, wenn die Anzeige des Detektors in Beziehung zur ungeschwächten Strahlung aus der Röhre gesetzt wird. Die Breite des zu messenden Streifens bzw. die Schichtdicke hängen von der Grösse der Detektor-Eintrittsöffnung ab. Letztere lässt sich durch Verwendung von Kollimatoren verändern¹¹¹. Die Schwächung wird in einer grossen Zahl von Projektionen durch eine rotierende Röntgenröhre gemessen. Anschliessend werden durch den Computer die Röntgendichten der im Körperabschnitt enthaltenen Volumenelemente berechnet und ein Transversalschnittbild rekonstruiert²⁰. Die Bildrekonstruktion erfolgt nach dem Prinzip der gefilterten Rückprojektion. Hierfür wird jeder Strahl, der von der Röhre durch den Bildausschnitt zum Detektor verläuft, herangezogen. Der jeweilige Schwächungswert wird auf jeden Bildpunkt, den der Strahl kreuzt aufaddiert. Mehrere Strahlen werden zu einer Projektion zusammengefasst und das entstehende Schwächungsprofil einer kantenbetonenden mathematischen Filterung unterworfen. So entsteht ein scharfes Schnittbild⁴⁶.

Eine Quantifizierung kann durch sogenannte CT-Werte erfolgen, da jedem Volumenelement bei der Bildrekonstruktion ein Zahlenwert als Mass für die Röntgenschwächung zugeordnet wird. Hierfür findet die CT-Skala Anwendung. Diese beginnt bei -1000 entsprechend dem Wert für Luft. Der Wert für Wasser liegt bei 0 . Nach oben ist die Skala offen. Für Weichgewebe existieren jedoch abgesehen von Fett, eiweissarmen Flüssigkeiten und frischem Blut keine typischen CT-Werte, die zur Charakterisierung herangezogen werden könnten⁴⁶.

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in einer hohen Dichteauflösung. Auch eine Gewebetypisierung lässt sich zu einem gewissen Grad erreichen. So können Strukturen als fettig, flüssig oder solide klassifiziert werden. Desweiteren ist eine überlagerungsfreie Darstellung des gesamten Körperquerschnitts möglich. Weichteilprozesse lassen sich ebenfalls erfassen. Probleme können sich lediglich durch Bewegungs- oder Aufhärtungsartefakte ergeben²⁰.

Sowohl die konventionelle Röntgendiagnostik als auch die Computertomographie sind mit einer Strahlenexposition verbunden, die einige rad pro Untersuchung betragen kann. Bei der grossen Anwendungsbreite der Röntgenverfahren beträgt die mittlere genetischen Strahlenexposition ca. 50 mrem pro Jahr und stellt somit den höchsten Anteil der zivilisatorischen Strahlenexposition des Menschen dar³¹. Diese Belastung ist ein nicht zu vernachlässigender Faktor, der nicht zuletzt zu der intensiven Suche nach Abbildungsmethoden mit einer geringeren oder sogar fehlenden Strahlenexposition geführt hat³¹.

Die Computertomographie verknüpft die althergebrachte Röntgentechnik mit der elektronischen Datenverarbeitung. 1973 veröffentlichten HOUNSFIELD et al.⁶⁸ ihre Ergebnisse bei der Computertomographie.

Computertomographie bei Osteomyelitis

RAM et al. beschreiben 1981 intraossäre Gaseinlagerungen in der CT als neues diagnostisches Kriterium einer Osteomyelitis¹⁰². Untersuchungen zu osteomyelitischen Herden im Bereich der Wirbelsäule werden 1984 von GOLIMBU et al. veröffentlicht⁵⁴. 1985 berichten WING et al. über ihre Ergebnisse bei der computertomographischen Untersuchung der chronischen Osteomyelitis¹⁴⁰.

2.2.4.3 Szintigraphie

Konventionelle Szintigraphie

Unter Szintigraphie versteht man die externe Messung von Gammastrahlung mit bildlicher bzw. graphischer Darstellung der Radioaktivitätsverteilung in einem Organismus oder einem Teilbereich des Körpers nach Inkorporation eines Gammastrahlen emittierenden Radionuklids¹⁴⁵.

Die dreidimensionale, räumliche Radioaktivitätsverteilung wird meist in zweidimensionaler Form als planares Szintigramm aufgezeichnet. Durch die Auswertung der Speicherintensität in Organen mit gleichmässiger Tiefenausdehnung sind Hinweise auf die räumliche Aktivitätsverteilung zu erhalten. Im Vergleich zur Röntgendiagnostik wird bei der Szintigraphie ein wesentlich geringerer Quantenfluss eingesetzt (etwa 10^{-4} bis 10^{-5}). Eine höhere Exposition ist nicht notwendig, da aufgrund der zur Bilddarstellung erforderlichen Strahlenkollimation das Auflösungsvermögen limitiert ist¹⁴⁵.

Im Gegensatz zur rein morphologischen Diagnostik (Röntgen, CT, MRT) handelt es sich bei nuklearmedizinischen Untersuchungen um Funktionsuntersuchungen. Diese sind eher mit Laboruntersuchungen vergleichbar, die ebenfalls Funktionsstörungen angeben können. Im Gegensatz zur Labordiagnostik gestatten szintigraphische Verfahren jedoch die Lokalisation pathologischer Stoffwechselfvorgänge. Neben dem Vorteil der Lokalisierbarkeit resultiert hieraus auch meist eine weit höhere Sensitivität als bei Laboruntersuchungen¹¹⁴.

Die Bildgebung erfolgt in der Regel durch eine Szintillationskamera (Gammakamera). Hierbei wird in einem grossflächigen NaJ(Tl)-Kristall Strahlung registriert, wenn sie einen vorge-schalteten Kollimator passiert hat. Ein Kollimator ist eine Abschirmung, die Strahlung durchlässt, wenn sie aus einer bestimmten Richtung kommt. Ein Photon, das den Szintillationskristall erreicht, erzeugt dort ein Lichtsignal, das von vielen Sekundärelektronenverstärkern wahrgenommen werden kann. Durch eine elektronische Schaltung werden Signale erzeugt, durch die das strahlende Nuklid identifiziert und die Position des einfallenden Quants auf dem grossflächigen Detektor bestimmt wird. Diese Signale lassen sich unmittelbar darstellen oder über die elektronische Datenverarbeitung weiter ausgewerten. Als Ergebnis entsteht im klassischen Fall ein Projektionsbild, das planare Szintigramm¹³⁸.

Mit der Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie (SPECT) lassen sich auch Schichtaufnahmen der Aktivitätsverteilung im Körper anfertigen. Eine SPECT-Kamera besteht aus

einer, zwei oder mehreren Gammakameras, die mit einem Rechner verbunden sind. Diese rotieren um den zu untersuchenden Körperbereich (180° oder 360°) z.B. in 6° -Schritten und nehmen zahlreiche planare Szintigramme auf. Diese werden im Rechner zwischengespeichert. Aus diesen Daten werden die Schichtbilder über „backprojection“ berechnet. Es lassen sich Aufnahmen in einer beliebig orientierten Schichtebenen des Körpers rekonstruieren. Hierbei können Überlagerungen radioaktiver Areale aufgehoben werden. Da SPECT-Aufnahmen aber etwa 20 Minuten dauern, ist eine quasistationäre Aktivitätsverteilung Voraussetzung¹³⁸. Insbesondere bei Wirbelsäulenerkrankungen bringt dieses Verfahren aufgrund der überlagerungsfreien Darstellung mit hoher Kontrastgenauigkeit und besserem anatomischen Auflösungsvermögen gegenüber der planaren Szintigraphie einen deutlichen diagnostischen Zugewinn⁵⁶.

Als weiteres bildgebendes Verfahren in der Nuklearmedizin erlaubt die Positronen-Emissionstomographie (PET) die Anfertigung von Schnittbildern. Sie beruht auf dem Prinzip, dass Positronen und Elektronen nicht nebeneinander existieren können. Diese rekombinieren und setzen ihre Energie in zwei Gammastrahlen mit einer Energie von 511 keV um, welche sich diametral in entgegengesetzter Richtung (Winkel von 180°) von ihrem Entstehungsort entfernen. Diese sogenannte Vernichtungsstrahlung wird von Ringdetektoren registriert, wobei bei einem Zerfallsereignis zwei gegenüberliegende Detektoren reagieren. Die Gleichzeitigkeit von Ereignissen wird durch eine Koinzidenzschaltung elektronisch bestimmt¹³⁸. Der Vorteil der PET beruht in einer im Vergleich zur SPECT besseren Auflösung sowie in der Möglichkeit mit Hilfe einer Schwächungskorrektur durch eine zusätzliche Transmissionsmessung die in einer Gewebemasse aufgenommene Aktivität zu quantifizieren⁷³. Allerdings bedarf es zur Anwendung der PET spezieller Radionuklide (Positronenstrahler wie ^{18}F , ^{11}C), die in der Regel in einem Zyklotron hergestellt werden müssen und nur eine kurze physikalische Halbwertszeit besitzen. Die Anwendung dieser Technik ist somit in der Regel von der Verfügbarkeit eines Zyklotron abhängig. Vorteilhaft ist jedoch die Möglichkeit durch eine hochentwickelte chemische Synthesetechnik Biomoleküle mit diesen Traceratomen zu markieren ohne ihre physiologischen Eigenschaften zu verändern¹³⁸.

Szintigraphie bei Osteomyelitis

HÖR et al.⁶⁵ veröffentlichen bereits 1969 eine vergleichende Untersuchung über den Einsatz der Skelettszintigraphie und der Röntgentechnik zur Diagnostik der Osteomyelitis. 1971 untersuchen ZUM WINKEL et al.¹⁴⁶ die Aussagefähigkeit der Szintigraphie bei Knochen- und

Gelenkaffektionen im Vergleich zur Röntgendiagnostik. UMEK und STYCH erproben 1971 die Knochenszintigraphie bei akuter hämatogener Osteomyelitis¹²⁶. HUNDESHAGEN und CREUTZIG⁶⁹ berichten 1973 über die Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc-Polyphosphaten und Strontium-Radionukliden. 1975 stellen CREUTZIG et al.³³ im Tierexperiment vergleichende Untersuchungen mit osteotropen Radiopharmaka an. Die zunehmende Bedeutung der elektronischen Datenverarbeitung und die Entwicklung von leistungsfähigen Computern veranlasst GEORGI und LORENZ⁵⁰ im Jahr 1974, diese neue Technik bei der Knochenszintigraphie einzusetzen. 1975 veröffentlicht BESSLER¹⁵ eine Arbeit über die Skelettszintigraphie und ihre diagnostischen Möglichkeiten im Vergleich zur Röntgenuntersuchung. Zwei Jahre später publizieren BESSLER und SCHAUB¹⁶ ihre Ergebnisse über Radioisotopenuntersuchungen bei Knochen- und Gelenkerkrankungen.

2.2.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Definition

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem physikalischen Prinzip der Kernspin-Resonanz. Sie ist in der Lage Spindichte und Relaxationszeiten der im lebenden Körper enthaltene Protonen zu erfassen und in unterschiedlichen Graustufen als Funktion des Ortes abzubilden¹⁴³. Die frühere Bezeichnung "Kernspintomographie" wurde bei Übereinstimmung der Deutschen und Amerikanischen Röntgengesellschaft durch die Bezeichnung "Magnetresonanztomographie" (englisch: Magnetic Resonance Tomography) abgelöst. Als Abkürzungen sind gebräuchlich: MR-Tomographie bzw. MRT¹⁰⁴.

Physikalische Grundlagen

Magnetismus

Der an die Materie gebundene Magnetismus lässt sich auf die Grundbausteine, die Atomkerne und Elektronen zurückführen. Es werden drei Formen von Magnetismus unterschieden, die im Weiteren besprochen werden sollen. Bekannt ist auch, dass jeder elektrische Strom mit einem ihn umgebenden Magnetfeld verknüpft ist^{84,135}.

Diamagnetismus

Die Elektronenbahnen stellen elektrische Ströme dar und umgeben sich somit mit einem magnetischen Moment. Im Falle der diamagnetischen Substanzen liegt eine gerade Anzahl

von Elektronen vor, die gepaart sind. Da der Spin (Eigenrotation des Elektrons) jedes Elektrons durch den entgegengesetzten Spin eines anderen Elektrons aufgehoben wird, ist das resultierende magnetische Moment gleich null⁸⁴.

Paramagnetismus

Bei den Molekülen oder Atomen, die ungepaarte Elektronen besitzen, wird der Spin dieser Elektronen nicht durch den entgegengesetzten Spin eines anderen Elektrons aufgehoben. Somit resultiert ein magnetisches Moment. Dieses Phänomen wird als Paramagnetismus bezeichnet. Paramagnetische Substanzen werden in der MRT als Kontrastmittel verwendet und spielen in der klinischen Anwendung eine wichtige Rolle⁸⁴.

Tab. 3: Vergleich der Suszeptibilitäten der verschiedenen Magnetismustypen (nach LAUFFER⁸⁴ 1996)

<i>Art des Magnetismus</i>	<i>Ausrichtung zu externem Magnetfeld</i>	<i>Relative magnetische Suszeptibilität</i>	<i>Beispiel</i>
Diamagnetismus	Antiparallel	-1	Organische Substanzen
Paramagnetismus	Parallel	+10	Metall-Chelate
Superparamagnetismus	Parallel	+5000	Kleine Eisenpartikel
Ferromagnetismus	Parallel	+25000	Grosse Eisenpartikel

Superparamagnetismus und Ferromagnetismus

Paramagnetismus beinhaltet üblicherweise den Magnetismus kleiner, isolierter Ionen. Die Ansammlung paramagnetischer Ionen in Kristallgittern erzeugt jedoch noch stärkere Formen von Magnetismus. Die bedeutendsten Formen sind hierbei Ferromagnetismus und Superparamagnetismus, die im Zusammenhang mit Eisenpartikeln zu beobachten sind⁸⁴.

Beim Ferromagnetismus ordnen sich die einzelnen magnetischen Dipole kooperativ im Magnetfeld an. Hierdurch entsteht ein wesentlich stärkerer Magnetismus, der sogar noch weiter bestehen bleibt, wenn die Substanz aus dem Magnetfeld entfernt wird. Eine schwächere Variante dieses Phänomens liegt beim Superparamagnetismus vor. Hier sind die Kristallgitter unvollkommen ausgebildet oder klein, so dass sich ein weniger starker Magnetismus ergibt. Su-

perparamagnete verhalten sich demnach wie starke Paramagnete⁸⁴. Eine Auflistung der verschiedenen Magnetismustypen ist auch Tab. 3 zu entnehmen.

Prinzip der magnetischen Kernresonanz

Kernspin, magnetisches Moment

Normalerweise ist ein Atom elektrisch neutral, d.h. der negativen Elektronenladung stehen im Kern ebenso viele positive Ladungen gegenüber. Die positive Ladung wird von den Protonen getragen. Sowohl Hüllenelektronen als auch Protonen sind geladene Teilchen, die einen Drehimpuls (Spin) und somit auch ein magnetisches Moment besitzen⁸⁰. Die Grösse des magnetischen Momentes wird auch von der Masse der Teilchen bestimmt. Das magnetische Moment des Protons ist im Verhältnis zum Elektron um das Massenverhältnis dieser beiden Teilchen kleiner¹³⁵. Bei Atomkernen, die eine ungerade Zahl von Nukleonen, d.h. Protonen und Neutronen besitzen, liegt eine Eigenrotation des Atomkerns vor. Dieses Phänomen wird als "Spin" bezeichnet. Da eine rotierende elektrische Ladungsverteilung stets einen Ringstrom mit einem umgebenden Magnetfeld ergibt, sind Atomkerne mit Spin gleichzeitig Elementarmagnete und besitzen ein magnetisches Moment. Modellhaft kann das Verhalten des Atomkerns mit Stabmagneten verglichen werden, die sich in einem äusseren Magnetfeld ausrichten^{80,135,143}.

Kreiselmodell

Um die Kernresonanz vereinfacht darzustellen, wird häufig das Kreiselmodell aufgeführt (siehe Abb. 2). Spinbegabte Atomkerne sind Atomkerne, deren positive elektrische Ladung wie die Kernmasse um die gleiche Achse rotieren (Kernspin). Dadurch wird ein permanenter Ringstrom erzeugt, der nach den Gesetzen der Elektrodynamik um den Atomkern herum ein permanentes Magnetfeld aufbaut. Diese Atomkerne können somit als winzige Stabmagnete betrachtet werden^{80,135,143}.

Ausrichtung von Spins im Magnetfeld

Bei Atomkernen mit einer ungeraden Zahl von Protonen oder Neutronen ergibt sich ein Nettospin des Kerns, so dass der Atomkern als ein magnetischer Dipol aufzufassen ist. Exemplarisch soll im Folgenden das Verhalten von Wasserstoffatomkernen (Protonen) betrachtet werden. Protonen sind positiv geladene Teilchen und führen eine Rotation um die eigene Achse

durch. Sie besitzen somit ein magnetisches Moment und einen Drehimpuls. Der Drehimpuls ist ebenso wie das magnetische Moment eine gerichtete Grösse^{80,135,137,143}.

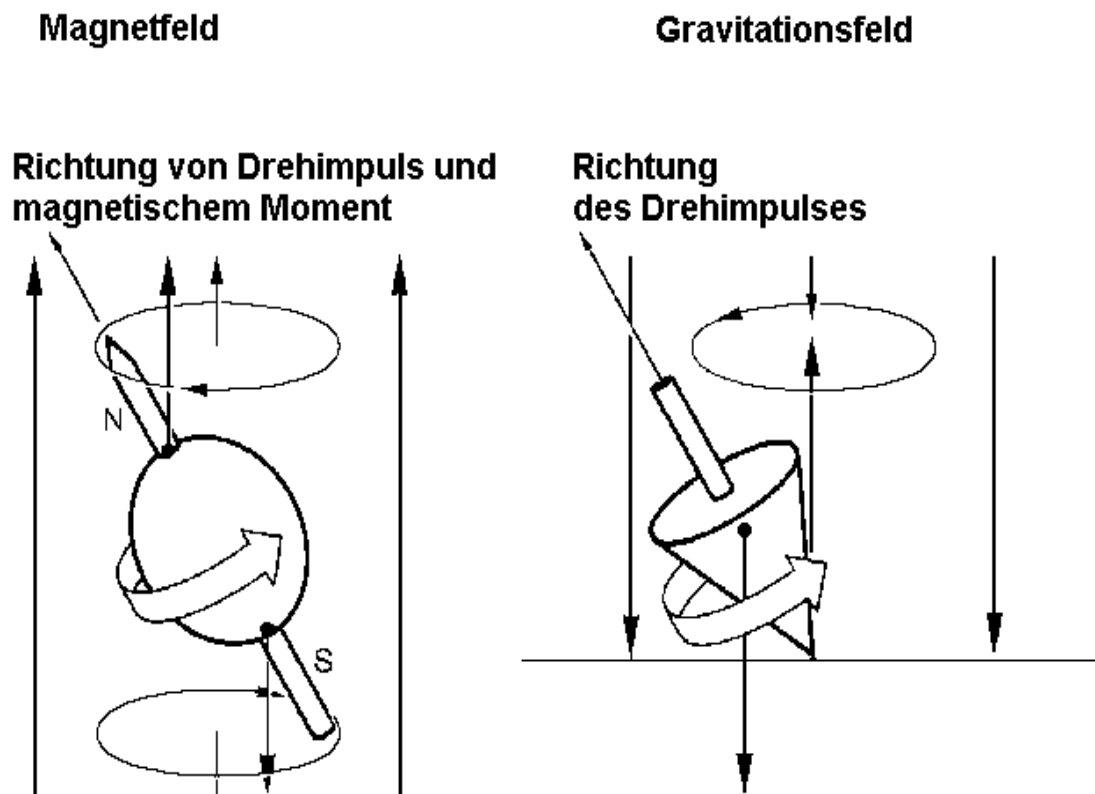


Abb. 2: Kreiselmodell: Vergleich zwischen Kern mit Spin im Magnetfeld und Kreisel im Gravitationsfeld der Erde (nach WEIDENMAIER¹³⁵ 1990).

Befinden sich Wasserstoffatomkerne in einem magnetfeldfreien Raum, so sind die magnetischen Momente statistisch in allen Raumrichtungen orientiert. In einem äusseren Magnetfeld B_0 jedoch richten sich die magnetischen Momente entlang der Feldlinien aus. Ein vorgegebenes Energieniveau kann sich hierbei aufgrund des magnetischen Momentes wieder in zwei Energiezustände aufspalten, einen parallelen und einen antiparallelen Zustand^{80,135,137}. Die Wellenlängen, die dieser Energiedifferenz entsprechen, liegen im Megahertzbereich und entsprechen Radiowellen¹³⁵. Beim Anlegen eines äusseren Magnetfeldes der Flussdichte B_0 spalten sich die Energieniveaus auf. Dies entspricht zwei Orientierungen der Spins, parallel und antiparallel zum Magnetfeld. Die Grösse der Energiedifferenz steht in Abhängigkeit zur äusseren Magnetfeldstärke¹³⁵.

$$\Delta E = \gamma \cdot h / 2\pi \cdot B_0$$

γ = gyromagnetisches Verhältnis, $\pi = 3,14$, $h = 6,626 \cdot 10^{22}$, B_0 = äusseres Magnetfeld

Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine charakteristische Atomkern-Konstante.

Das Verhältnis der Anzahl der beiden Orientierungen wird als Boltzmannverteilung bezeichnet. Das Energieniveau der antiparallelen Spinrichtung besitzt einen höheren Energiezustand als das der parallelen Spinrichtung^{80,135}. Die Anzahl der parallelen Einstellungen ist somit grösser als die Anzahl der antiparallelen. Sie hängt von der äusseren Magnetfeldstärke B_0 und von der absoluten Temperatur ab^{80,135,137,143}.

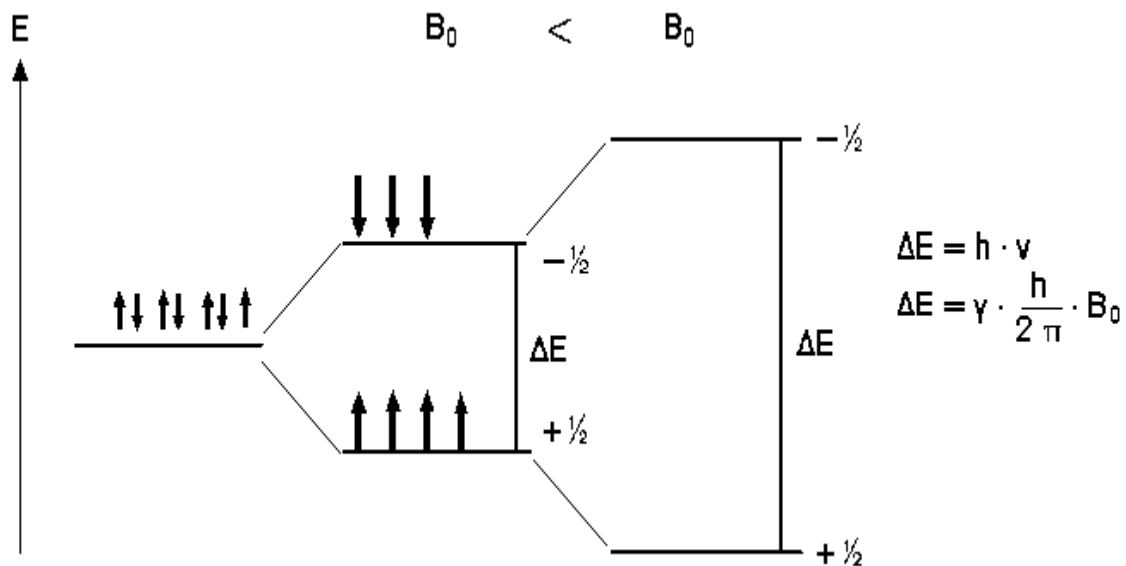


Abb. 3: Aufspaltung der Spins in zwei Energieniveaus bei Anlegen eines äusseren Magnetfelds (nach WEIDENMAIER¹³⁵ 1990)

Abb. 3 zeigt die Ausrichtung von Protonenspins in Abhängigkeit vom angelegten Magnetfeld. In der parallelen Ausrichtung ist der Energiezustand niedriger, in der antiparallelen höher. Wird senkrecht zum äusseren Magnetfeld B_0 zusätzlich ein zweites Magnetfeld eingeschaltet, das ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld erzeugt, wird der magnetische Vektor aus der Feldrichtung ausgelenkt, so dass er wie ein Kreisel eine sogenannte Präzessionsbewegung beschreibt (siehe auch Abb. 2). Durch einen senkrecht zur Gleichfeldrichtung

auf das Spin-System kurz einwirkenden Hochfrequenzimpuls wird die Kernmagnetisierung herausgedreht und präzediert. Die Präzession ist eine kreisende Bewegung mit einer Kreisfrequenz, der sogenannten "Larmor-Frequenz" ω_L ¹³⁵:

$$\omega_L = \gamma / 2\pi * B_0$$

γ = gyromagnetisches Verhältnis, B_0 = äusseres Magnetfeld

Eine Anregung ist nur möglich, wenn die Frequenz des Anregungspulses exakt gleich ist der "Larmor-Frequenz". Diese Frequenz ist proportional der Stärke des äusseren Magnetfeldes und dem gyromagnetischen Verhältnis, das für den jeweiligen Atomkern charakteristisch ist.

Bei den in der MRT verwendeten Magnetfeldstärken (0,1 bis 1,5 Tesla) liegt die Larmor- bzw. Pulsfrequenz im Bereich von 3 bis 68 MHz, also im Arbeitsbereich von Radiokurzwellen. Dieses Phänomen wird als Radiowellenemission relaxierender Kernspins bezeichnet. Das präzedierende Proton emittiert ein Signal, welches über eine Empfängerantenne registriert und zur Bilderzeugung herangezogen wird. Nach der Anregung nimmt das Kernresonanzsignal in einer abklingenden E-Funktion ab – ein Phänomen, das als Relaxation bezeichnet wird^{80,135,137,143}.

Relaxationszeiten und Pulssequenzen

Nach Hochfrequenz-Anregung kehrt die Kernmagnetisierung wieder in ihren Gleichgewichtszustand parallel zum Grundfeld zurück. Diese Erscheinung wird als Relaxation bezeichnet und ist charakterisiert durch die Zeitkonstante T_1 , die Längs- oder Spin-Gitter-Relaxationszeit (siehe Abb. 4). Sie wird verursacht durch die Wechselwirkung der Kernspins mit der Umgebung – dem "Gitter". Daneben ist ein zweiter Relaxationsprozess zu beobachten, die Quer- oder Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 (siehe Abb. 5). Sie entsteht durch zeitlichen Zerfall der präzedierenden Komponenten der Kernmagnetisierung, die senkrecht auf dem Grundfeld steht (siehe Abb. 6)^{80,135,137,143}. Neben der Protonendichte bestimmen somit folgende Parameter das MR-Signal:

- a) Die Längs- oder Spin-Gitter-Relaxation, gekennzeichnet durch die Zeitkonstante T_1 , beschreibt die Wiederherstellung des thermischen Gleichgewichts aufgrund der Wechselwirkung der Kernspins mit der Umgebung ("Gitter")¹³⁵. Bei T_1 -gewichteten Bildern wird der Kontrast hauptsächlich von T_1 bestimmt⁸⁰.

- b) Die Quer- oder Spin-Spin-Relaxation, gekennzeichnet durch die Zeitkonstante T_2 , beschreibt den Zerfall der Quermagnetisierung aufgrund der Wechselwirkung der Kernspins untereinander¹³⁵. Bei T_1 -gewichteten Bildern wird der Kontrast hauptsächlich von T_1 bestimmt⁸⁰.

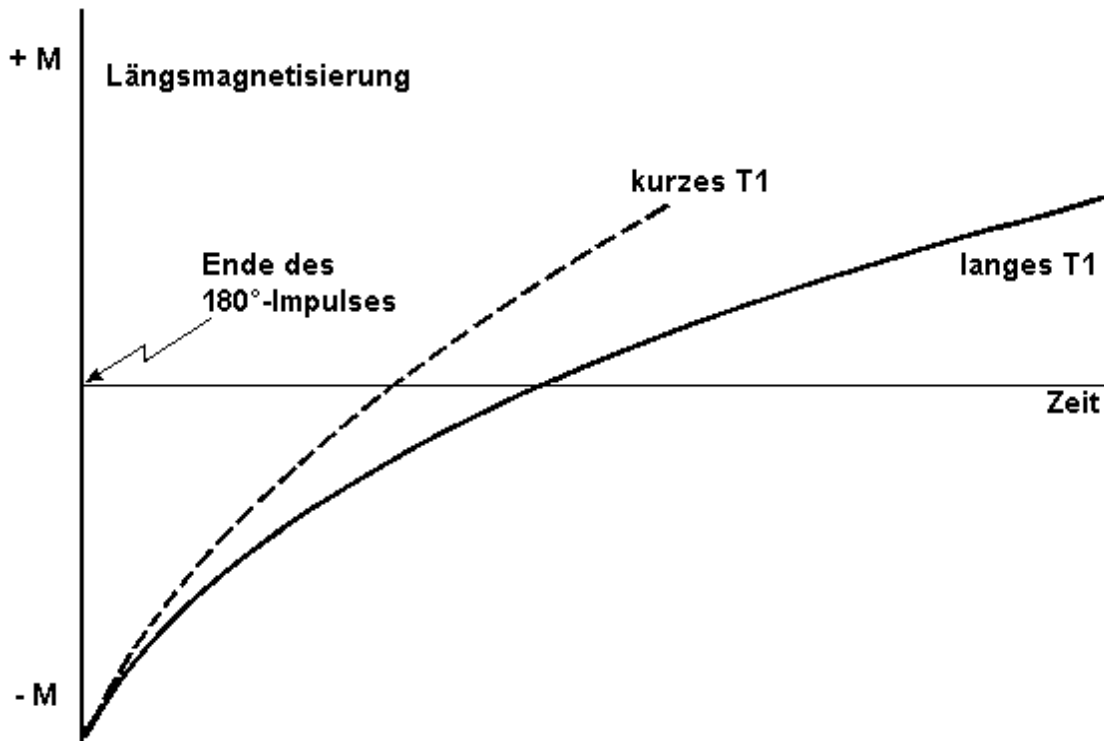


Abb. 4: T_1 -Relaxation. Zeitliches Verhalten der Längsmagnetisierung bei kurzem und langem T_1 (nach WEIDENMAIER¹³⁵ 1990)

Die Abläufe des Magnetisierungsvektors werden anhand eines dreidimensionalen Koordinatensystems betrachtet. Das äussere Magnetfeld B_0 verläuft hierbei entlang der z-Achse. Die beiden anderen Dimensionen sind x und y. Die xy-Ebene steht senkrecht auf die z-Achse⁸⁴.

Während der Anregung wird dem Magnetfeld B_0 in z-Richtung ein magnetisches Gradientenfeld G_z überlagert, wodurch sich das schwach ortsabhängige Feld $M = B_0 + G_z$ ergibt. Deswegen ist die Resonanzbedingung, aufgrund der "Larmor-Frequenz" nur in einer dünnen Ebene der Schichtdicke erfüllt: Die Gradientenfelder kann man in jeder gewünschten Ebene anlegen, somit erhält man auch entsprechend in jeder beliebigen Ebene Bildinformationen.

Die entsprechende Quer- oder Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 ist meist kürzer als die Längs-Relaxationszeit T_1 ^{80,135,143}.

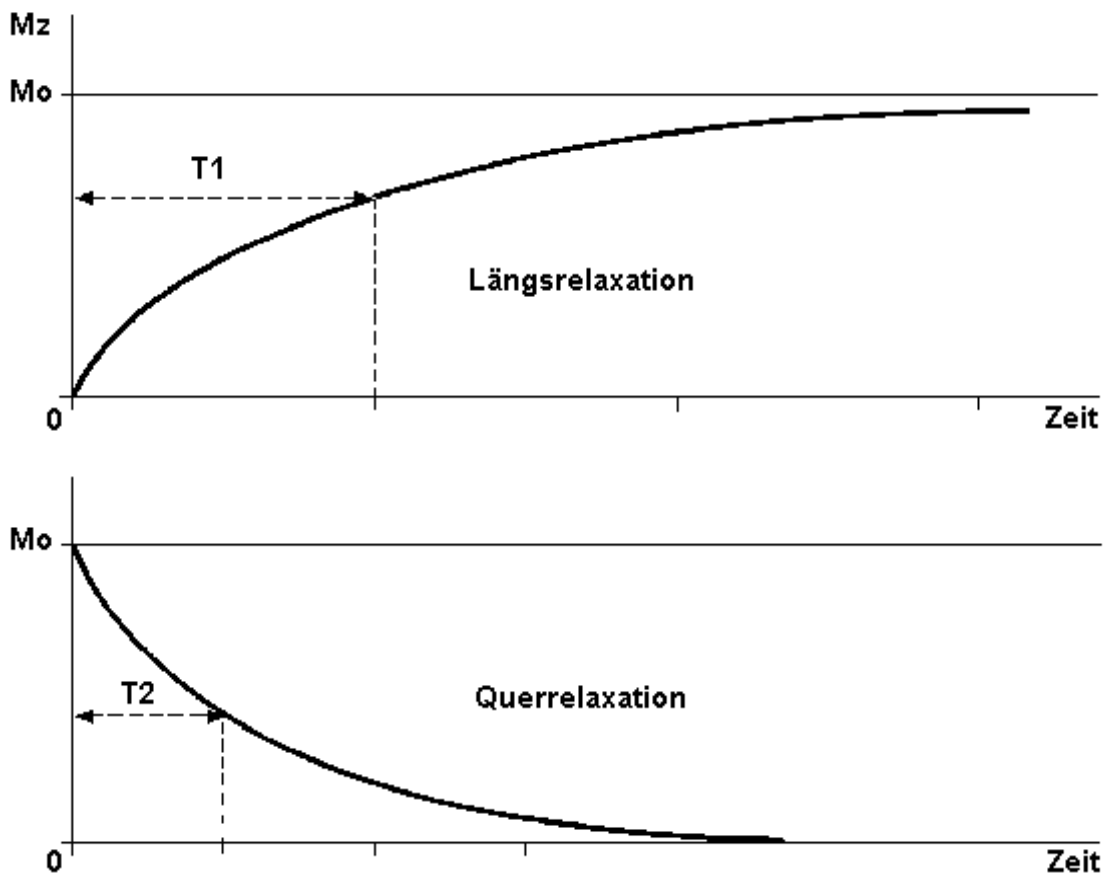


Abb. 5: T_1 - und T_2 -Relaxation. Exponentieller Abfall der Längs- und Quermagnetisierung (nach WEIDENMAIER¹³⁵ 1990)

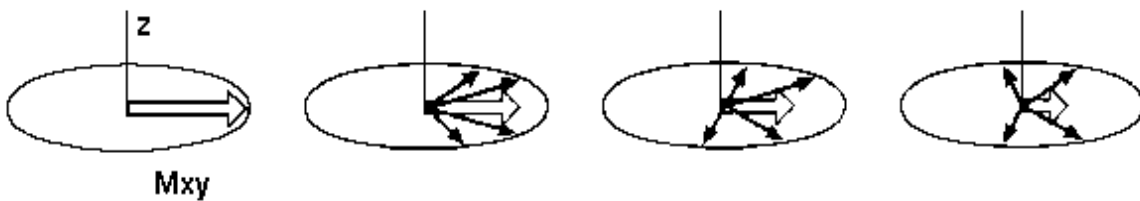


Abb. 6: Zerfall der Quermagnetisierung durch das Auseinanderlaufen des Magnetisierungsvektors in der xy -Ebene (nach WEIDENMAIER¹³⁵ 1990)

Die zeitliche Dauer eines Hochfrequenzpulses wird als Pulslänge bezeichnet. Der Winkel um den der Magnetisierungsvektor M_0 aus seiner momentanen Richtung gedreht wird, kann durch

die Wahl einer entsprechenden Pulsdauer festgelegt werden. So dreht ein 90° -Puls den Magnetisierungsvektor M_0 um 90° . 90° -Pulse und 180° -Pulse spielen in der MR-Tomographie eine wichtige Rolle: Ein 90° -Puls dreht den Magnetisierungsvektor M_0 aus der z-Richtung in die xy-Ebene, während ein 180° -Puls diesen invertiert, also in z-Richtung dreht⁸⁰. Die in der Praxis gebräuchlichen Messmodi sind in Tab. 4 aufgeführt.

Im folgenden sollen nur die Pulssequenzen näher beschrieben werden, die bei den eigenen Untersuchungen zur Anwendung kommen.

Tab. 4: Pulssequenz in der MR-Tomographie und gemessene Parameter (nach RAMM et al.¹⁰⁴ 1986)

Pulssequenz	Messparameter
Sättigungs-Rückkehr (Saturation-Recovery SR)	Wasserstoffatomkerndichte
Freie Präzession im Gleichgewicht (Steady State Free Precession SSFP)	Wasserstoffatomkerndichte T_1/T_2 -Verhältnis
Spin-Echo (Spin-Echo SE)	T_2 -Messung (T_1 und Wasserstoffatomkerndichte)
Inversions-Rückkehr (Inversion-Recovery IR)	T_1 -Messung (Wasserstoffatomkerndichte)

Untersuchungssequenzen

Inversion-Recovery-Sequenz

Bei der IR-Sequenz (Inversion-Recovery; Inversions-Rückkehr) lenkt ein 180° -Puls die magnetischen Momente aus der positiven z-Richtung in die negative z-Richtung aus. Ein bestimmter Prozentsatz der ausgelenkten Kerne, z.B. 5%, kehrt nach einer definierten Zeit wieder in die positive z-Richtung zurück. Wird nun ein 90° -Auslesepuls eingestrahlt, so klappen die restlichen 95% der Kerne aus der negativen z-Richtung in die xy-Ebene um. Die 5% der Kerne, die schon in die positive z-Richtung zurückgekehrt waren, klappen ebenfalls in die xy-Ebene um. Da sie jedoch eine entgegengesetzte Phase zu denen aus der negativen z-Richtung

haben, werden weitere 5% der nun in der xy -Ebene befindlichen Kerne kompensiert, so dass im Endeffekt das Signal von nur 90% der ursprünglich in die negative z -Richtung umgeklappten Atomkerne stammt^{63,135}.

Jede Messserie – bestehend aus 180° -Anregungspuls und 90° -Auslesepuls – kann erst dann wiederholt werden, wenn der Ausgangszustand wieder erreicht ist, also alle Kerne wieder in die positive z -Richtung zeigen.

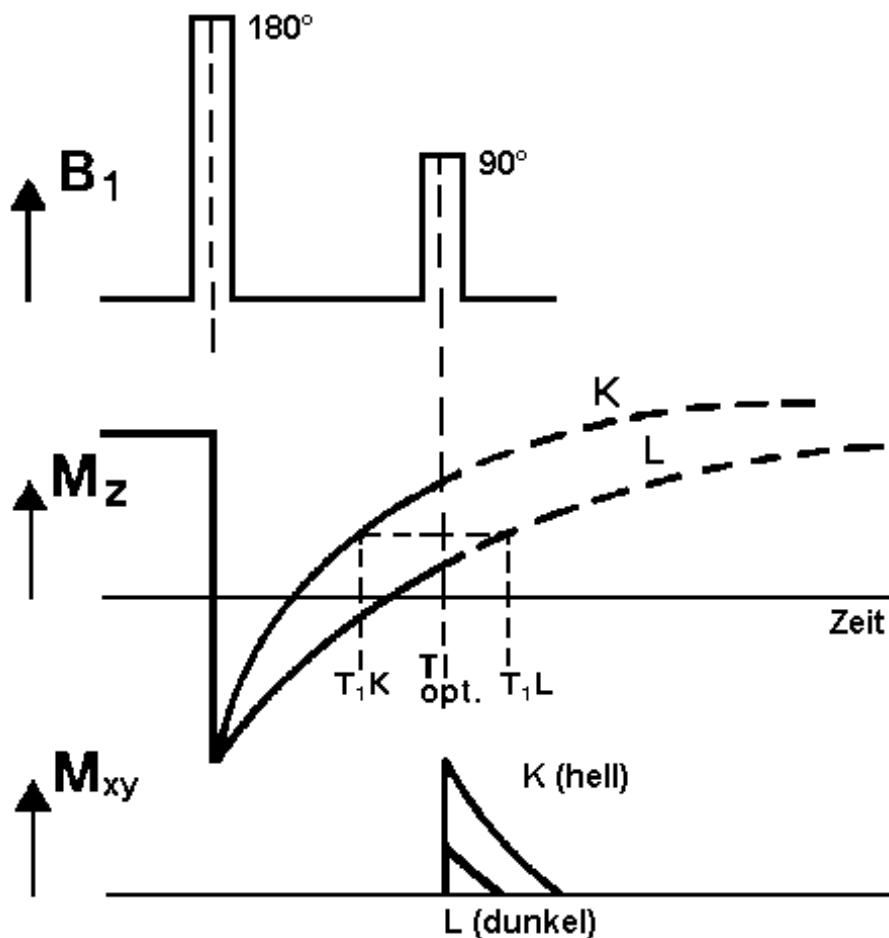


Abb. 7: Schematische Darstellung der Inversion-Recovery-Pulssequenz (nach HEINZERLING⁶³ 1994)

Je später der 90° -Puls auf den 180° -Puls folgt, d.h. je mehr Kerne bereits wieder in die positive z -Richtung zurückgeklappt sind, desto kleiner wird das Signal s . Das Signal s ist Null, wenn 50% der Kerne in die positive z -Richtung zurückgekehrt sind und jetzt durch einen 90° -Puls alle Kerne in die xy -Ebene umklappen, da sich die Kerne aus den entgegengesetzten Magnetisierungen kompensieren¹⁰⁴.

Abb. 7 zeigt schematisch die Inversion: Die Anregung erfolgt mit einem 180° -Puls. Die Magnetisierung wird dadurch invertiert. Nach einer Inversionszeit T_I wird ein 90° -Auslesepuls eingestrahlt. Dieser klappt die Magnetisierung M aus der z -Richtung in die xy -Ebene. Diese Quermagnetisierung ist messbar. Die Signalhöhe hängt von der Inversionszeit T_I , d.h. von der Erholung der z -Magnetisierung ab. Durch Variation der Inversionszeit T_I kann die Erholung der z -Magnetisierung Punkt für Punkt gemessen werden.

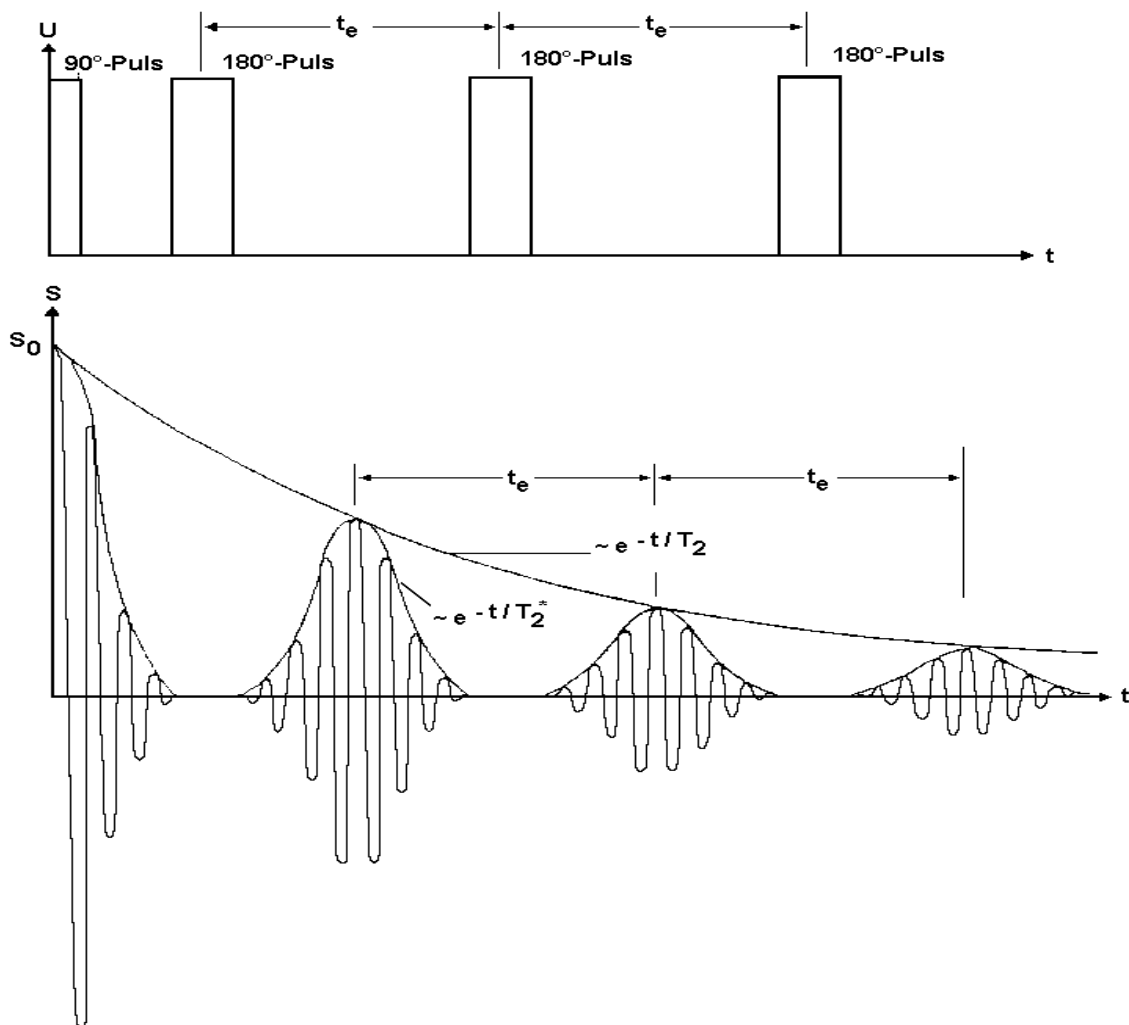


Abb. 8: Spinecho-Pulssequenz (nach RAMM et al.¹⁰⁴ 1986).

Spinecho-Sequenz

Beim Spinecho-Anregungsmodus (SE-Sequenz) werden die Kerne durch einen 90° -Puls, aus dem sich im äusseren Magnetfeld B_0 eingestellten thermischen Gleichgewicht umgeklappt.

Die Kerne präzedieren nun in der xy -Ebene. Aufgrund der Feldinhomogenität von B_0 laufen die Kerne mit geringfügig unterschiedlichen Frequenzen während der Zeit $t_e/2$, allmählich in der xy -Ebene auseinander und kompensieren sich immer mehr, wobei die Signalhöhe s immer mehr abnimmt. Die Abnahme erfolgt mit der Zeitkonstante T_{2^*} gegeben durch die Grundfeldinhomogenität. Als Maß für den Zustand des Gewebes ist jedoch die Zeitkonstante T_2 von Interesse. Es ist daher notwendig, diese unabhängig von T_{2^*} durch den SE-Modus darstellbar zu machen. Daher wird zu der Zeit $t_e/2$ nach dem 90° -Puls ein 180° -Puls in das System eingestrahlt. Aus der xy -Ebene klappen nun die Kerne um 180° um, wobei die schneller präzedierenden Kerne nun die langsameren einholen, so dass die Kerne genau nach der doppelten Zeit – Ausleseverzögerung t_e – wieder gemeinsam in die Ausgangsrichtung zeigen. Insgesamt erhält man so einen ansteigenden und abfallenden Signalzug – das Spin-Echo. Nach einem 90° -Puls kann der Prozess mehrfach wiederholt werden, man erhält dann mehrere Echos – Mehrfachecho (multiple echo sequence). Nach einem 90° -Anregungspuls wird zur Refokussierung ein 180° -Auslesepuls nach einer Zeit $t_e/2$ eingestrahlt. Das Signal steigt dadurch langsam an, bis die Magnetisierung maximal wird, und fällt dann mit einer Zeitkonstanten T_2 wieder ab. Danach werden in Abständen von t_e weitere 180° -Impulse gesendet. Der Vorgang wiederholt sich, jedoch mit immer kleiner werdenden Maxima der Amplituden (siehe Abb.8). Die Verbindungslinie der Maxima der Spinechos wird durch die Relaxationszeit T_2 bestimmt¹⁰⁴.

Bildgebung

Um die charakteristischen Kennzeichen der MRT verständlich zu machen, sollen kurz die Grundprinzipien der konventionellen Röntgentechnik und der Computertomographie dargestellt werden. Bei den herkömmlichen Röntgenverfahren ist die unterschiedliche Schwächung der Röntgenstrahlen für die Graustufen in der Röntgenaufnahme verantwortlich. Durch Wechselwirkungen zwischen der Elektronenhülle der Atome mit den einfallenden Röntgenstrahlen kommt es zu einer Abschwächung der Strahlungsintensitäten. Gewebe mit einem hohen Anteil von Atomen höherer Ordnungszahl sind daher stark schattengebend. Dies gilt besonders für knöcherne Strukturen, die einen hohen Kalksalzgehalt aufweisen, während die Weichteile, die vorwiegend aus leichteren Elementen zusammengesetzt sind, nur wenig schattengebend sind und untereinander nur relativ geringe Kontrastabstufungen zeigen¹⁴⁴.

Mit der Computertomographie werden überlagerungsfreie transversale Schnittbilder erstellt, indem Absorptionsmuster aus zahlreichen (z.B. 360° oder 720°) Winkelstellungen gewonnen

werden. Durch das Verfahren der gefilterten Rückprojektion wird ein zweidimensionales Bild errechnet.

Im Gegensatz zur Computertomographie, bei der nur ein einziger Parameter, nämlich die Elektronendichte des durchstrahlten Gewebes, die Graustufung des Bildes bestimmt, wird der Bildcharakter des MRT-Bildes durch die unterschiedliche Signalintensität verschiedener Gewebe und Gewebekomponenten bestimmt. Die mit der MRT gewonnenen Bilder stellen wie Computertomogramme überlagerungsfreie Schnittbilder dar. MRT-Bilder werden aus Hochfrequenzsignalen abgeleitet, welche von körpereigenen Substanzen ausgehen, und zwar als Antwort auf ein eingestrahltetes Hochfrequenzsignal. Diese Signale stammen von Wasserstoffatomkernen, die in den Wassermolekülen des Zellwassers oder der Körperflüssigkeiten gebunden sind. Die so erhaltene Information zeigt die Verteilung der Wasserstoffatome im Körper. Zusätzlich und entscheidend informiert das Bild auch über die chemische Bindung der Protonen in Körpergeweben. Prinzipiell handelt es sich also um ein chemisches Bild¹³⁵.

Die Signalintensität ist von folgenden Gewebeparametern abhängig¹³⁵:

- der Protonendichte, also der Konzentration von Wasserstoffatomkernen
- den Relaxationszeiten, nämlich der Relaxationszeit T_1 oder Spin-Gitter-Relaxationszeit und der Relaxationszeit T_2 oder Spin-Spin-Relaxationszeit.

Neben den Gewebeparametern wird das MRT-Signal auch entscheidend durch Geräteparameter, d.h. die Wahl des Untersuchungsmodus und der Sequenzzeiten, beeinflusst (siehe Tab. 5). Abhängig von der jeweiligen Geräteeinstellung kann der Beitrag der einzelnen Gewebeparameter zum Bildsignal variiert werden¹³⁵.

Tab. 5: Die Abhängigkeit der MR-Signalintensität von Geräte- und Gewebeparametern (nach REISER¹⁰⁶ 1983)

Geräteparameter		Gewebeparameter
Untersuchungsmodus	Sequenzzeiten	
Spinecho	TE (Echo-delay)	Protonendichte
Inversion-Recovery	TR (Repetitionszeit)	Spin-Gitter-Relaxations- T_1
Saturation-Recovery	TI (Inversionszeit)	Spin-Spin-Relaxations- T_2
		Strömungsgeschwindigkeit

Die Schichtwahl des MRT-Bildes erfolgt durch Anlegen eines Gradienten an das äussere Magnetfeld. Ein kurzer Hochfrequenzimpuls mit einem möglichst engen Frequenzband erregt dann nur die Kerne einer einzigen Schicht. Lage und Richtung der Schicht sind frei wählbar, so dass neben transversalen Schichtebenen auch coronare, sagittale und schräge Ebenen gewonnen werden können⁸⁰.

Im Graustufenbild werden hohe Signalintensitäten hell, niedrige Signalintensitäten dunkel dargestellt. Das subkutane, intraabdominale und retroperitoneale Fettgewebe weist ebenso wie das fetthaltige Knochenmark eine hohe Signalintensität auf und kommt unabhängig von den Untersuchungsparametern hell zur Darstellung. Die Kortikalis des Knochens, Verkalkungen und Luft zeigen ebenfalls keine Änderung der Signalhöhe bei unterschiedlichen Untersuchungsparametern, da durch das Fehlen mobiler Protonen kein MR-Signal emittiert wird. Bei den verschiedenen Weichteilstrukturen resultiert dagegen in Abhängigkeit von den Untersuchungsparametern eine charakteristische Verschiebung der Grauwerte⁶⁶.

Blutgefässe werden im MRT-Bild dunkel dargestellt, da die Strömung des Blutes zu einer Unterbrechung des Empfanges der Bildsignale führt (Outflow-Effekt)⁸⁰. Auch ohne Anwendung intravasal applizierter Kontrastmittel resultiert somit ein hoher Kontrast zwischen dem Gefässvolumen und den umgebenden Weichteilstrukturen. Dies ist besonders bei Arterien mit hoher Strömungsgeschwindigkeit zu beobachten, während Venen aufgrund des langsamen Blutflusses häufig eine hohe Signalintensität, ein sogenanntes "paradoxical enhancement", aufweisen¹³⁷.

Am muskuloskelettalen System finden sich folgende Gewebestrukturen:

Kompakter Knochen enthält nur sehr wenige freie Protonen. Da die Protonen in einem festen kristallinen Gitterverband fixiert sind, ergibt sich eine extrem lange T_1 - und eine extrem kurze T_2 -Zeit. Kompakta stellt sich daher unabhängig von den Untersuchungsparametern schwarz dar²¹. Das Knochenmark besitzt, aufgrund seines hohen Fettgehaltes, eine hohe Signalintensität und kommt hell zur Darstellung. Im spongiösen Knochen, z.B. im Wirbelkörper, hat das Knochenmark eine niedrigere eher intermediäre Signalhöhe als im Röhrenknochen. Dieser Befund wird auf den höheren Anteil von blutbildendem Knochenmark zurückgeführt⁶⁶. Die Muskulatur weist eine mittlere Signalhöhe auf. Die interponierenden Fettschichten werden im MRT-Bild kontrastreich hyperintens abgebildet, so dass die einzelnen Muskelbündel klar abgrenzbar sind. Bänder und Sehnen zeigen aufgrund des hohen Anteils von fibrösem Fasergewebe eine niedrige Signalintensität, so dass sie deutlich gegenüber angrenzenden Muskeln

und Fettschichten abgrenzbar sind. Die intensive Signalgebung des intramedullären Fettgewebes und die kontrastreiche Darstellung der Weichteilstrukturen gestatten insgesamt eine differenzierte Beurteilung des Haltungs- und Bewegungsapparates¹³⁷.

Tab. 6: Wassergehalt verschiedener Gewebe (nach SCHEUNERT und TRAUTMANN¹¹³ 1976)

Gewebe	% Wassergehalt
Niere	83
Herz	79
Leber	70
Gehirn	70
Muskulatur	76
Haut	72
Fett	10-30
Skelett	22

Tab. 7: Wassergehalt menschlichen Gewebes (nach MANSFIELD und PYKETTH⁸⁸ 1978)

Gewebe	% Wassergehalt
Graue Gehirnmasse	83
Weisse Gehirnmasse	72
Niere	81
Herz	80
Lunge, Milz, Muskel	79
Leber	71
Haut	69
Knochen	13

Die Tabellen 6 und 7 zeigen die Angaben des Wassergehaltes verschiedener Gewebe. Dabei zeigt sich, dass sich der Wassergehalt der verschiedenen Weichteilgewebe des Körpers um maximal 15% unterscheidet und damit nur einen relativ geringen Beitrag zu den Bildkontrasten leisten kann. Dagegen ist bei den T_1 -Relaxationszeiten ein Unterschied bis maximal 300% zwischen verschiedenen normalen sowie zwischen normalen und tumorösen Geweben zu beobachten (Tab. 8).

Aus diesen Angaben ist klar ersichtlich, dass sich aufgrund der Relaxationszeiten ein höherer Bildkontrast ergibt als aufgrund des unterschiedlichen Protonengehaltes. Bei den verschiedenen Untersuchungsmodi gehen zwar gleichzeitig Protonendichte und Relaxationszeiten in die Messung ein, durch unterschiedliche Untersuchungsparameter kann jedoch der relative Beitrag dieser Parameter zum Bildsignal variiert werden, so dass allgemein von T_1 -, T_2 - oder protonendichtegewichteten Bildern gesprochen werden kann¹³⁵.

Tab. 8: T_1 -Relaxationszeiten menschlichen Gewebes in Sekunden (nach DAMADIAN³⁶ 1980)

Gewebeart	Normal	Tumorös
Brust	0,37 ± 0,08	1,08 ± 0,08
Haut	0,62 ± 0,03	1,05 ± 0,11
Muskel	1,02 ± 0,03	1,41 ± 0,03
Leber	0,57 ± 0,03	0,83 ± 0,01
Magen	0,77 ± 0,08	1,24 ± 0,11
Lunge	0,79 ± 0,06	1,10 ± 0,06
Knochen	0,55 ± 0,03	1,03 ± 0,15
Milz	0,70 ± 0,05	1,11 ± 0,11
Fett	ca. 0,2	
Wasser	3,6	

Durch die Wahl der Echozeit TE (Zeit, die nach Anregung bis zur Messung des MR-Signals verstreicht) und der Repetitionszeit TR (Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht) kann der Bildkontrast bestimmt werden. Über TR kann die T_1 -

Gewichtung bestimmt werden, wobei eine kurze TR eine starke T_1 -Gewichtung, eine lange TR eine geringe T_1 -Gewichtung ergibt. Durch TE lässt sich hingegen die T_2 -Gewichtung beeinflussen. Eine kurze TE ergibt dabei eine geringe T_2 -Gewichtung, eine lange TE eine starke T_2 -Gewichtung. Entsprechend ergeben sich durch Anwendung dieser Parameter folgende Sequenzen⁸⁰:

- TR kurz, TE kurz: T_1 -gewichtete Sequenz
- TR lang, TE kurz: Protonendichtegewichtete Sequenz
- TR lang, TE lang: T_2 -gewichtete Sequenz

Unterschiedliche Gewebetypen zeigen hierbei eine differente Signalgebung in T_1 - und T_2 -gewichteten Sequenzen⁸⁰:

- | | | |
|-------------------------|----------------------|----------------------|
| • Fett: | hell in T_1 | hell in T_2 |
| • Wässrige Flüssigkeit: | dunkel in T_1 | hell in T_2 |
| • Tumor: | dunkel in T_1 | hell in T_2 |
| • Entzündung: | dunkel in T_1 | hell in T_2 |
| • Muskel: | dunkel in T_1 | dunkel in T_2 |
| • Bindegewebe: | dunkel in T_1 | dunkel in T_2 |
| • Hämatom akut: | dunkel in T_1 | dunkel in T_2 |
| • Hämatom subakut: | hell in T_1 | hell in T_2 |
| • Kompakta: | dunkel in T_1 | dunkel in T_2 |
| • Fließendes Blut: | kein Signal in T_1 | kein Signal in T_2 |
| • Luft: | kein Signal in T_1 | kein Signal in T_2 |

Aufbau eines Kernspintomographen

Ein MR-Tomograph stellt ein System von Komponenten dar, welche von einem Computer gesteuert werden. Die verschiedenen Bestandteile sowie deren Funktion sind in Tab. 10 aufgeführt. Der prinzipielle Aufbau eines derartigen Geräts lässt sich aus Abb. 9 entnehmen.

Gleichfeldmagnet

Grosse Anforderungen werden an den Gleichfeldmagneten gestellt, der eine Leistung von 0,1-2 Tesla haben kann und den Patienten sowie die Untersuchungs- und Aufnahme liege aufnehmen muss. Es muss eine hohe Homogenität des Magnetfeldes gesichert sein. Um eine optimale Homogenität zu erreichen, werden eigene Korrekturspulen eingebaut. Das Einstellen des Magneten auf eine optimale Homogenität wird als „Shimming“ bezeichnet. Prinzipiell sind verschiedene Magnetensysteme möglich, die unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen (siehe Tab. 9). In der klinischen Routine haben sich mittlerweile jedoch supraleitende Magnete durchgesetzt^{80,90}.

Tab. 9: Vergleich verschiedener Magnetensysteme im Kernspintomographen (nach KÖCHLI und MARINCEK⁸⁰ 1998 sowie MATWIYOFF und BROOKS⁹⁰ 1999)

Gleichfeldmagnete	Vorteile	Nachteile
Permanente Magnete	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine externe Energie ▪ Niedrige Anschaffungskosten ▪ Niedrige Betriebskosten ▪ Hohe Patientenakzeptanz ▪ Kleines Saumfeld 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niedrige Feldstärke (max. 0,3 T) ▪ Keine Spektroskopie möglich ▪ Niedriges Signal-/Rauschverhältnis ▪ Sensitiv auf Temperaturschwankungen ▪ Hohes Gewicht
Resistive Magnete	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niedrige Anschaffungskosten ▪ Zuverlässig ▪ Keine Kühlmittel ▪ Feld kann vollständig an- und abgeschaltet werden ▪ Variable Geometrie ▪ Leichte Installation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begrenzte Feldstärke (ca. 0,5 T) ▪ Hoher Stromverbrauch ▪ Keine Spektroskopie möglich ▪ Niedriges Signal-/Rauschverhältnis ▪ Bescheidene Homogenität
Supraleitende Magnete	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hohe Feldstärke (bis 4 T) ▪ Hohe Feldhomogenität ▪ Hohes Signal-/Rauschverhältnis ▪ Spektroskopie möglich ▪ Schnelles Scanning ▪ Niedrige Stromkosten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hohe Anschaffungskosten ▪ Grosses Saumfeld ▪ Teure Kühlmittel (Helium) müssen regelmässig ersetzt werden ▪ Quenches möglich ▪ Klaustrophobie von Patienten ▪ Feld kann nicht komplett an- und abgeschaltet werden

Gradientensystem

Die Voraussetzung für eine Ortsauflösung und damit die Schnittbilderzeugung mit der MR-Tomographie wird durch zusätzliche kleine Magnetfelder geschaffen, die dem homogenen Grundfeld überlagert werden. Dies geschieht durch drei voneinander unabhängige Spulensysteme. Für jede der drei Richtungen x, y und z wird eine separate Spule mit jeweils einem Verstärker benötigt.

Gx in x-, Gy in y- und Gz in z-Richtung

Eine entsprechend dimensionierte Stromversorgung ermöglicht ein Umschalten der Feldgradienten innerhalb kurzer Zeit, damit die Anregung der Kernresonanz und das Auslesen des Signals in verschiedenen Gradienten (Gx, Gy, Gz) vorgenommen werden können⁸⁰.

Diese Magnetfeldgradienten sind linear und steuerbar veränderlich. Somit ist es möglich, die Protonen selektiv anzuregen, da die spezifische "Larmor-Frequenz" proportional der Magnetfeldstärke ist. Während der Anregung wird dem Magnetfeld in z-Richtung ein magnetisches Gradientenfeld überlagert, wodurch sich das schwach ortsabhängige Feld ergibt. Deswegen ist die Resonanzbedingung aufgrund der "Larmor-Frequenz" nur in einem schmalen Bereich der Schichtdicke erfüllt. Die Gradientenfelder kann man in jeder gewünschten Ebene anlegen, somit erhält man auch entsprechend in jeder beliebigen Ebene Bildinformationen⁸⁰.

Tab. 10: Funktionen der Komponenten eines Kernspintomographen (nach KÖCHLI und MARINCEK⁸⁰ 1998)

Komponente	Zweck
Gleichfeldmagnet	Äusseres Magnetfeld
Shimspulensystem	Korrektur von inhomogenen Magnetfeldern
Gradientenspulensystem	Schichtauswahl
Hochfrequenzsendesystem	Anregungspulse
Hochfrequenzempfangssystem	Signalempfangssystem
Zentralcomputer	Ablaufsteuerung, Signalverarbeitung
Bildsichtgerät	Bildwiedergabe

Hochfrequenzsystem

Das Hochfrequenzsystem besteht aus einem leistungsstarken Radiosender (die Larmorfrequenz bei 1,5 Tesla beträgt 63,8 MHz und liegt somit in der Grösse von UKW-Sendern) sowie aus einem hochempfindlichen Empfänger. Weil das MR-Signal sehr schwach ist, wird zur Vermeidung von Störeinflüssen zusätzlich noch eine gute Hochfrequenz-Abschirmung benötigt, die in Wände, Boden und Decke des Untersuchungsraums integriert wird. Hierdurch lassen sich Störeinstrahlungen von aussen verhindern⁸⁰.

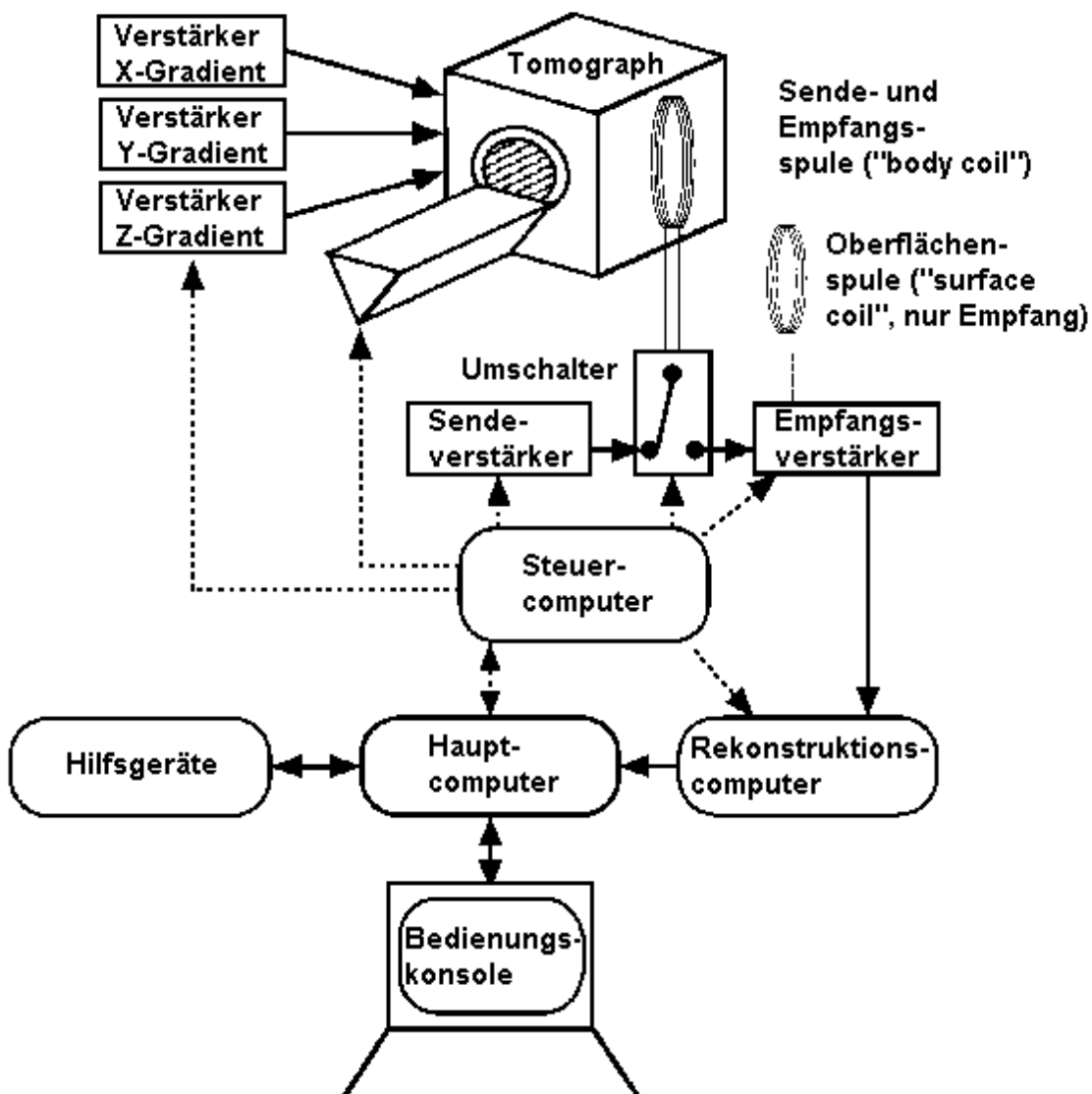


Abb.9: Schematische Darstellung der Komponenten eines Kernspintomographen (nach KÖCHLI und MARINCEK⁸⁰ 1998)

Kontrastverbesserung durch chemische Substanzen

Es wurden bereits frühzeitig Überlegungen angestellt, ob in der MRT, ähnlich wie in anderen Bereichen der Radiologie, durch Kontrastmittel eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft möglich ist. Das zugrundeliegende Funktionsprinzip unterscheidet sich dabei jedoch grundsätzlich von Jodverbindungen, die als nephrotope Röntgenkontrastmittel oder Cholegraphika Anwendung finden.

In der MRT wird der Bildkontrast entscheidend von unterschiedlichen Gewebeparametern bestimmt¹³⁶:

- die Protonendichte
- die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1
- die Spin-Spin-Relaxationszeit T_2

Tab. 11: Kontrastmittel in der MR-Tomographie (nach ZEITLER¹⁴³ 1984)

A. Ionen	B. Stabile Freie Radikale (SFR)
1. Seltene Erden Gadolinium (Gd^{+++}) Europium (Eu^{++})	1. Nitroxyle 2. Triphenylmethyl
Mangan (Mn^{++} , Mn^{+++}) Eisen (Fe^{++} , Fe^{+++}) Chrom (Cr^{+++}) Kupfer (Cu^{++}) Nickel (Ni^{++})	Molekularer Sauerstoff (O_2) (zwei ungepaarte Elektronen mit parallelem Spin)

Gewebe, die sich nicht mindestens in einem dieser Parameter voneinander unterscheiden, können mit der MRT nicht differenziert werden, es sei denn, man verändert gezielt einen dieser Parameter. Paramagnetische Verbindungen sind in der Lage, die elektromagnetische Wechselwirkung der angeregten Atomkerne mit dem äusseren Magnetfeld zu verändern. Dies bewirkt eine Beschleunigung des Energietransfers zwischen einem angeregten Atomkern und dessen Umgebung beziehungsweise eine Verkürzung der T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten. Ohne

die klinisch relevanten physiologischen Verhältnisse nennenswert zu verändern, kann somit eine wirkungsvolle Bildkontrastverstärkung durch die Verkürzung der Protonenrelaxationszeit erreicht werden. Dieses sogenannte "Proton Relaxation Enhancement" (PRE) wird durch die gezielte Applikation paramagnetischer, womöglich organspezifischer Substanzen, erreicht.^{118,143} Grundsätzlich kommen die paramagnetischen Substanzen in Tab. 11 als MR-Kontrastmittel in Frage.

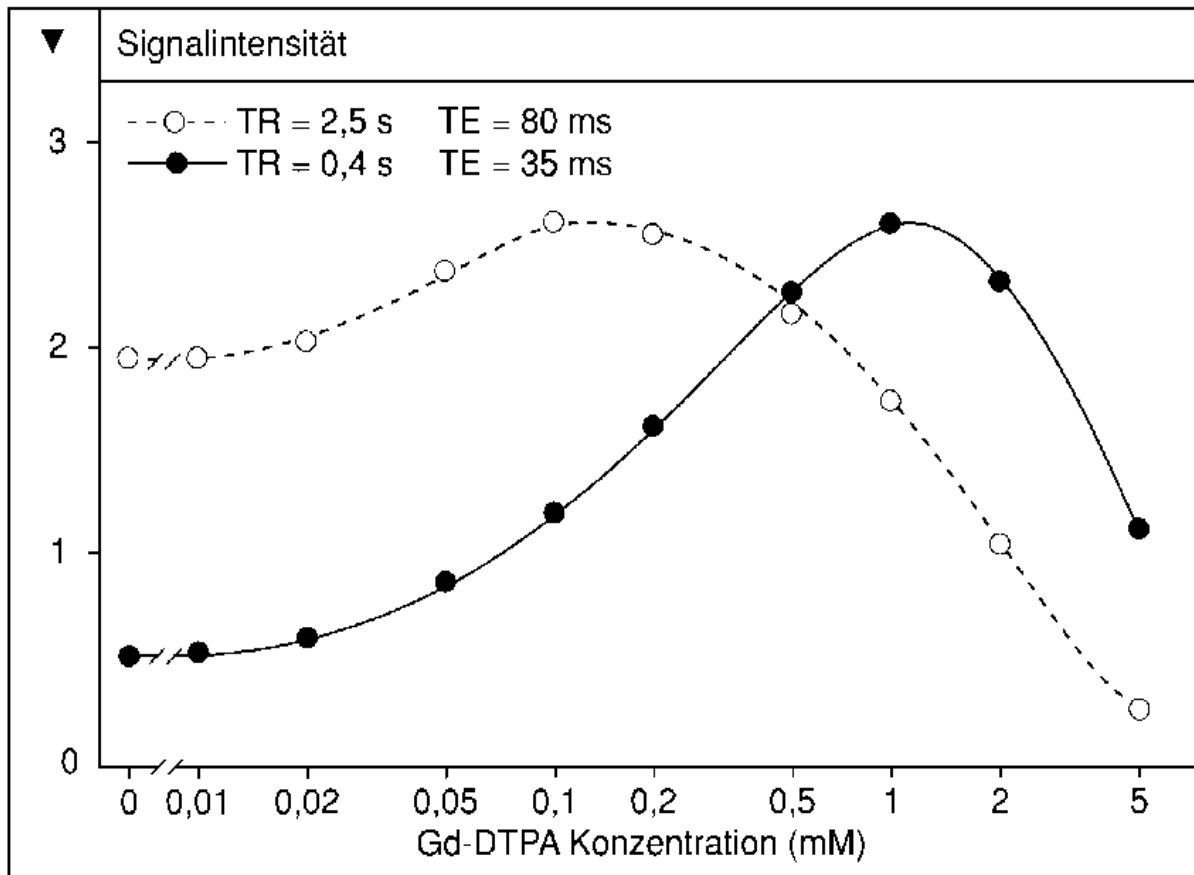


Abb. 10: Einfluss der paramagnetischen Substanz Gadolinium-DTPA auf die Signalintensität in Abhängigkeit von der Konzentration (nach NIENDORF und BALZER⁹⁸ 1994).

Das Element Gadolinium aus der Gruppe der Seltenen Erden besitzt den stärksten bisher bekannten paramagnetischen Effekt und beeinflusst bereits in niedrigsten Konzentrationen die elektromagnetischen Interaktionen¹³⁶. Im Gegensatz zu den jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln werden paramagnetische Substanzen in der MRT nicht unmittelbar nachgewiesen, sondern mittelbar durch ihren die Signalintensität beeinflussenden, relaxationszeitverkürzenden Effekt. Die Dosis-Intensitäts-Kurve (in vivo) verläuft nicht linear (siehe Abb. 10). Zum Errei-

chen einer maximalen Steigerung der Signalintensität ist somit nicht eine möglichst hohe Substanzkonzentration erforderlich, sondern im Gegensatz zu den Röntgenkontrastmitteln eine optimale Konzentration bzw. Dosis^{98,136}. Die bisher am besten erforschte Gadolinium-Verbindung, das Gadolinium-DTPA (siehe Abb. 11), ist eine Formulierung, die als fertige Injektionslösung zur intravenösen Applikation erhältlich ist.

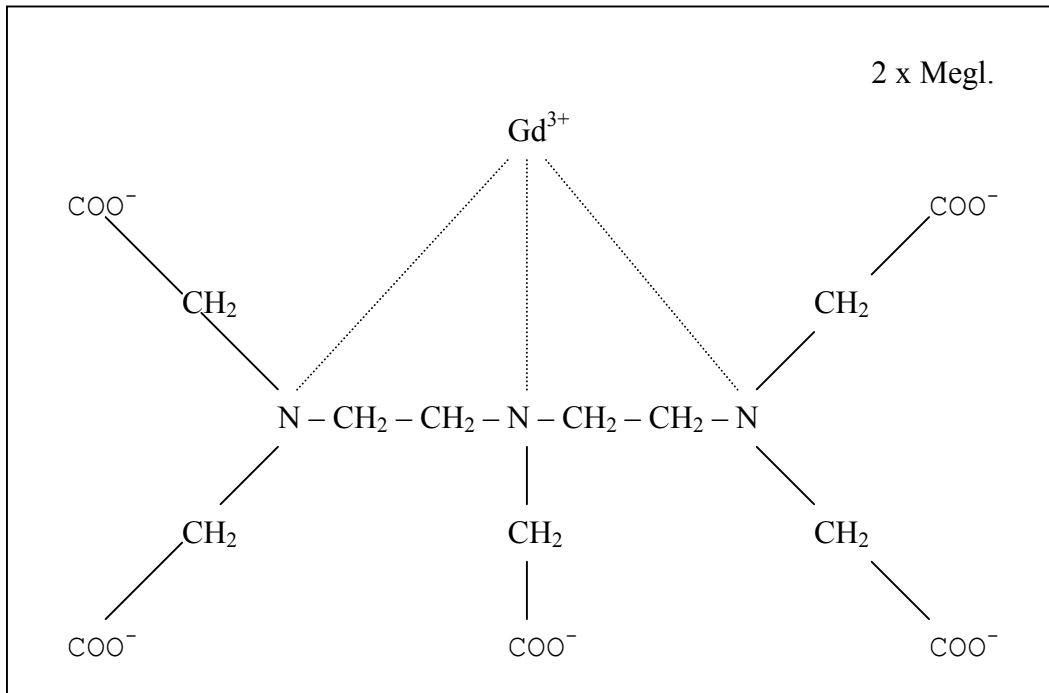


Abb. 11: Chemische Formel des Gadolinium-DTPA-Komplexes (nach LAUFFER⁸⁴ 1996)

Als ungebundenes Ion weist Gadolinium (Gd^{+++}) im lebenden Organismus eine hohe Toxizität auf. In Form einer Komplexverbindung mit der Diäthylentriaminopentaessigsäure (DTPA) wurde jedoch ein stabiler Salzkomplex erreicht, durch den die toxische Wirkung des Gadolinium weitestgehend vermieden wird. In wässriger Lösung ist die Dissoziationskonstante des Komplexes kleiner als 10^{-20} , so dass freies Gadolinium praktisch nicht nachweisbar ist. Für klinische Zwecke hat sich eine Dosierung von 0,1 bis 0,2 mmol/kg Körpergewicht als günstig erwiesen¹³⁶. Gadolinium verteilt sich im vergrößerten Extrazellularraum (z.B. Ödem, Entzündung) und wird in parenchymatösen Organen gespeichert. Die Ausscheidung erfolgt renal innerhalb von 6 Stunden zu 90% (biologische Halbwertszeit). Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass Gadolinium DTPA/Dimeglumin praktisch keinerlei Interaktion mit biologischen Substanzen hat, biologische Reaktionsmechanismen nicht beeinflusst, und keinem spe-

zifischen Transportmechanismus unterliegt¹³⁶. Anhand von tierexperimentellen Untersuchungen an Maus, Ratte, Kaninchen und Hund ergaben sich LD₅₀-Werte zwischen 5 und 15 mol/kg Körpergewicht¹³⁶.

Historische Entwicklung der MRT

BLOCH et al.¹⁸ und PURCELL et al.¹⁰⁰ entdecken 1946 das Prinzip der nuklearmagnetischen Resonanz und erhalten für ihre Arbeiten 1952 den Nobelpreis für Physik. 1946 untersuchen BLOCH et al.¹⁸ erstmals in vivo die Kernspin-Resonanz von Wasserstoffatomkernen, indem sie den eigenen Finger in die NMR-Apparatur halten. LAUTERBUR⁸⁶ gelingt es 1973 erstmals, tomographische Aufnahmen von zwei wassergefüllten Röhren mit Hilfe der MRT zu erstellen. Er nennt das Verfahren "Zeugmatographie", wobei er zur Bildrekonstruktion ähnliche Algorithmen verwendet wie HOUNSFIELD et al.⁶⁸ (1973) in der Computertomographie. Daraufhin setzt eine rapide Entwicklung der MRT ein:

1978 erstellen MANSFIELD und PYKETH⁸⁸ an der Universität Nottingham ein MR-Schnittbild eines menschlichen Fingers und führen damit erstmals in vivo bildgebende Untersuchungen am Menschen durch. Ein Jahr später fertigt DAMADIAN³⁶ in vivo MRT-Schnittbilder eines menschlichen Thorax an. Im März 1981 erscheint die erste deutschsprachige Publikation über die medizinische Anwendung der MRT¹⁴⁴. Im selben Jahr erproben amerikanische Wissenschaftler den Einsatz von Kontrastverstärkern bei der Magnetresonanztomographie¹⁴¹. In den darauffolgenden Jahren findet diese Technik auch in Deutschland regen Zuspruch. 1983 beschreiben REISER et al.¹⁰⁶ ihre Erfahrungen bei der Magnetresonanztomographie des Skelettsystems. RINK et al.¹⁰⁸ führen 1983 die Magnetresonanztomographie als neue bildgebende Methode zur Ganzkörpertomographie ein.

Klinische Anwendung der MRT

Im Gegensatz zu den anderen genannten bildgebenden Verfahren zeichnet sich die MRT dadurch aus, dass zur Anfertigung von Aufnahmen mit hoher Bildqualität keine ionisierenden Strahlen benötigt werden. Der gute Weichteilkontrast beruht auf verschiedenen Gewebeparametern, wie der Protonendichte und den Relaxationszeiten T₁ und T₂, deren Beitrag zum Bildsignal durch unterschiedliche Untersuchungsparameter modifiziert werden kann. Da die MRT eine empfindlichere Gewebecharakterisierung als andere bildgebende Verfahren gestattet, ist auch eine spezifischere Zuordnung zu bestimmten normalen und pathologisch-anatomischen

Gewebekomponenten möglich. Vorteilhaft ist die Möglichkeit, Untersuchungen in allen, also auch schrägen, Ebenen durchzuführen²⁰.

In der Humanmedizin stellt die MRT heute bei verschiedenen Erkrankungen, vor allem solchen des Gehirnes und des Rückenmarkes eine etablierte Methode dar^{26,142}. Auch im Bereich des Skelettsystems, z.B. bei Knochentumoren und aseptischen Nekrosen können durch die MRT günstige Ergebnisse erzielt werden^{40,61,120}.

Das dem Verfahren zugrundeliegende physikalische Phänomen ist die Kernspinresonanz. Das zu untersuchende Objekt wird in ein homogenes, statisches Magnetfeld gebracht, wodurch sich die magnetischen Momente der Atome (Spins) parallel zum Grundmagnetfeld ausrichten. Durch Einstrahlung eines hochfrequenten, elektromagnetischen Impulses beginnen die Spins, nach Art eines Kreisels zu präzedieren und werden temporär in einen instabilen Zustand versetzt, aus dem sie mit einer gewissen Geschwindigkeit wieder in den stabilen Zustand zurückkehren. Die Relaxationszeit beschreibt hierbei die Schnelligkeit der Rückkehr. Sie ist für verschiedene Gewebe unterschiedlich und daher als diagnostischer Indikator einsetzbar. Durch Nachverarbeitung der MRT-Bilddaten können quantitative Bilder von Spindichte und Relaxationszeiten berechnet und analysiert werden¹³⁵.

Die biologische Wirkung der bei den MRT-Untersuchungen auftretenden starken Magnetfelder und hochfrequenten elektromagnetischen Wellen ist noch nicht zweifelsfrei geklärt. Starke Felder können zu Konformationsänderungen und somit zum Wirkungsverlust von Enzymen führen. Auch Orientierungsänderungen an DNA und Netzhautstäbchen sind theoretisch möglich. An durchflossenen Gefäßen sowie am Herzen können geringe Spannungen induziert werden, die sich bei Erregungsleitungsstörungen negativ auswirken können. Derartige Veränderungen sind jedoch erst bei höheren Feldstärken zu erwarten. Bei den bisher verwendeten Geräten bis zu einer Feldstärke von 2T sind jedoch noch keine nachteiligen Wirkungen auf die Gesundheit von Patienten oder Personal beobachtet worden¹²¹. Gefahren durch das hohe Magnetfeld ergeben sich beim Vorliegen alter magnetischer Aneurysma-Clips, da diese sich bewegen und eine Subarachnoidalblutung verursachen können. Auch Metallsplitter stellen eine Gefahr dar, insbesondere wenn sie im Bereich des Auges liegen und den Sehnerven schädigen können⁸⁰. Die verwendeten Hochfrequenzen liegen im UKW-Bereich und sind nicht ionisierend. Somit ist die MRT mit keiner Strahlenexposition verbunden. Dennoch geben diese Wellen Energie im Gewebe ab und erwärmen es. Durch den Abtransport der Wärme wird der Kreislauf geringfügig belastet. Nach geltenden Richtlinien darf ein Wert von 1 W/kg

Körpergewicht nicht überschritten werden, um sicher keinen Schaden zu verursachen. Die MRT-Geräte überwachen diesen Wert und verhindern ein Überschreiten. Seit die MRT in der medizinischen Diagnostik verwendet wird, sind in dieser Hinsicht auch keine Probleme aufgetreten⁸⁰. Eine grosse Gefahr stellt die Hochfrequenz hingegen für Träger von Herzschrittmachern dar. Durch ihre Einwirkung können Rhythmusstörungen und Verbrennungen resultieren und der Schrittmacher selbst sogar zerstört werden⁸⁰.

MRT bei entzündlichen Skeletterkrankungen

Entzündliche Knochenerkrankungen werden MR-tomographisch erst ab Mitte der 80er Jahre untersucht. Die Patientenzahlen in diesen Studien sind jedoch relativ klein. Dennoch deutet sich bereits eine hohe Sensitivität der MRT für ossäre Infektionen an. Zudem lässt sich MR-tomographisch die Ausdehnung des Krankheitsherdes gut erkennen^{5,105}. Über derartige Beobachtungen können insbesondere MODIC et al.⁹⁴ (1986) sowie BERQUIST et al.¹³ (1985) berichten. Bei vergleichenden Untersuchungen können BELTRAN et al.¹⁰ (1987) mit der MR-Tomographie eine gleich hohe Sensitivität für Knocheninfekte erreichen wie bei der Dreiphasen-Szintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP. Bei Weichteilinfektionen zeigt sich die MRT jedoch sensitiver und spezifischer als szintigraphische Verfahren. Auch in einer experimentellen Studie finden BELTRAN et al.¹¹ (1988) keinen Unterschied zwischen der Sensitivität szintigraphischer Verfahren und der MRT, jedoch zeigt sich die MRT abermals sensitiver im Nachweis von Weichteilveränderungen. Als besonderen Vorteil der MR-Tomographie sehen TANG et al.¹²³ (1998) die gute morphologische Abgrenzbarkeit der Entzündungsherde, so dass die Ausdehnung der Infektion gut bestimmt werden kann. ZYNAMON et al.¹⁴⁷ können in ihren Untersuchungen sogar eine höhere Sensitivität der MRT im Vergleich zur Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP feststellen.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, an einem reproduzierbaren tierexperimentellen Modell die Aussagekraft der MRT bei der Diagnostik von Skelettfektionen zu ermitteln. Im einzelnen sollen folgende Fragen geklärt werden:

- Lassen sich in der MRT anatomische Strukturen auch im Tiermodell zuverlässig und kontrastreich darstellen?
- Welche Veränderungen sind in der MRT bei experimentell erzeugten Skelettfektionen zu beobachten?
- Welche Untersuchungsparameter sind besonders geeignet?
- Kann durch die paramagnetische Substanz Gadolinium-DTPA eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft in der MRT erzielt werden?
- Nach welchem Zeitintervall zwischen Infektion und Untersuchung werden erstmals pathologische Veränderungen in der MRT nachweisbar?
- Welche Wertigkeit besitzt die MRT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren?
- Finden sich zu den MR-tomographischen Veränderungen Korrelate in der Histologie und Bakteriologie?

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäss §8 des Deutschen Tierschutzgesetzes vom 24.07.1972 durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2 Vorversuch

Der Vorversuch erfolgt, um die Eignung des experimentellen Modells zur Induktion einer Osteomyelitis zu prüfen und methodische Probleme zu klären.

3.2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienen im Vorversuch 2 ausgewachsene Chinchilla – Hybridbastard – Kaninchen (CHB) mit Körpergewichten von 2,5 und 3,5 kg. Zur Akklimatisierung werden sie mindestens eine Woche mit Artgenossen zusammen in Kolonien zu ca. 10 Tieren gehalten.

Nach der Operation werden die Tiere in Einzelkäfigen mit Metallrost in einem fensterlosen klimatisierten Raum bei einer Raumtemperatur von 20 bis 22°C und einer relativen Luft-

feuchtigkeit von 50 bis 60% gehalten. Den Kaninchen steht ein spezielles Alleinfutter sowie Wasser ad libitum zur Verfügung. Diese Futterration wird durch die regelmäßige Gabe von Salat, hartem Brot und Karotten ergänzt. Vor der Operation müssen die Tiere nicht hungern. Durch ein automatisches Lichtprogramm wird der natürliche Tag-Nacht-Rhythmus simuliert. Von 6.00 – 18.00 Uhr herrscht eine Lichtintensität von maximal 100 Lux. Anschließend folgen 12 Stunden Dunkelheit.

In der ersten Woche post operationem erfolgen tägliche Kontrollen auf Stabilität, Nahtinsuffizienz oder Wundinfektion.

Alle Tiere stammen aus einer Versuchstierzucht (Charles River, Sulzfeld).

3.2.2 Anästhesie

Die Narkose wird mit 1 ml (50 mg) Ketamin und 0,1 ml (2 mg) Xylazin pro kg Körpergewicht intramuskulär eingeleitet und mit einer 1:4 Verdünnung dieser Mischung nach Bedarf intravenös weitergeführt.

3.2.3 Operationsmodell

Als Operationsmodell wird im Vorversuch das Osteomyelitismodell von HALLER⁶⁰ (1984) eingesetzt:

Nach Längsinzision und Darstellung des Trochanter major wird mit einem 2,5 mm Bohrer die Markhöhle des Femur von proximal eröffnet und ein ca. 7 cm langer und 1 mm dicker Kirschnerdraht eingebracht. Die Wunde wird anschliessend verschlossen (3-0 Sutupak). Der Eingriff erfolgt an beiden Femora.

3.2.4 Infektionsmodell

In einem zweiten operativen Eingriff vier bis fünf Tage nach der Erstoperation werden die Kirschnerdrähte beidseits entfernt und unter sterilen Kautelen je ein Abstrich für die bakteriologische Untersuchung gewonnen. Mit einer 10 cm langen Kanüle werden in den Markraum des linken Femur 0,5 ml einer Suspension von *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) mit einer Keimmenge von ca. 2×10^7 injiziert. Das rechte Femur wird nicht infiziert und dient als Kontrolle.

Materialgewinnung am Ende der Beobachtungsperiode

Die Organentnahme erfolgt unter aseptischen Kautelen in Allgemeinanästhesie. Die Tiere werden abschließend unter Allgemeinanästhesie euthanasiert.

Nach Auswertung des Vorversuches wird der Hauptversuch in modifizierter Form durchgeführt.

3.3 Haupt- und Nebenversuch

3.3.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienen 18 ausgewachsene Chinchilla – Hybridbastard – Kaninchen (CHB) beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 2,5 und 3,5 kg. Zur Akklimatisierung werden sie mindestens eine Woche mit Artgenossen zusammen in Kolonien zu ca. 10 Tieren gehalten. Alle Tiere stammen aus einer Versuchstierzucht (Charles River, Sulzfeld).

Nach der Operation werden die Tiere in Einzelkäfigen mit Metallrost in einem fensterlosen klimatisierten Raum bei einer Raumtemperatur von 20 bis 22°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50 bis 60% gehalten. Den Kaninchen steht ein spezielles Alleinfutter sowie Wasser ad libitum zur Verfügung. Diese Futterration wird durch die regelmässige Gabe von Salat, hartem Brot und Karotten ergänzt. Vor der Operation müssen die Tiere nicht hungern. Durch ein automatisches Lichtprogramm wird der natürliche Tag-Nacht-Rhythmus simuliert. Von 6.00 – 18.00 Uhr herrscht eine Lichtintensität von maximal 100 Lux. Anschliessend folgen 12 Stunden Dunkelheit.

In der ersten Woche post operationem erfolgen tägliche Kontrollen auf Stabilität, Nahtinsuffizienz oder Wundinfektion. Um eine Auswirkung auf die Untersuchungsergebnisse auszuschliessen, werden postoperativ keine Analgetika verabreicht.

An zwei weiteren Kaninchen werden die anatomischen Strukturen mit MR-tomographischen Schichtbildern korreliert. Jede Einzeluntersuchung erfolgt in Vollanästhesie.

3.3.2 Anästhesie

Auf die intramuskuläre Narkoseeinleitung wird verzichtet, um Fehlinterpretationen bei der MRT zu vermeiden. Die Narkose wird daher primär intravenös eingeleitet und aufrechterhalten. Als Injektionsstelle wird die Ohrtrandvene gewählt. Als Anästhetikum dient eine Mischung von 1 ml (50 mg) Ketamin und 0,1 ml (2 mg) Xylazin pro kg Körpergewicht, die mit

isotoner NaCl-Lösung auf 1:4 verdünnt wird (siehe auch 3.2.2). Die Injektion erfolgt langsam intravenös nach Wirkung.

3.3.3 Operationsmodell

Nach Spalten der Haut über dem Trochanter major wird dieser dargestellt und von hier ausgehend die Markhöhle mit einem 3,2 mm Bohrer bis zur distalen Diaphyse aufgebohrt. Danach wird ein Siliconschlauch von 10 cm Länge und 3 mm Durchmesser in die Markhöhle eingebracht. Die Schläuche werden mit 3-0 Ethicon an der Subcutis fixiert. Anschliessend wird die Wunde verschlossen. Dieser Eingriff erfolgt an beiden Femora.

3.3.4 Infektionsmodell

Nach drei bis fünf Tagen wird das proximale Ende des implantierten Siliconschlauches am linken Femur erneut dargestellt. Mit einer 0,8 mm x 12 cm Kanüle werden durch das Lumen des Siliconschlauches 0,5 ml einer wässrigen *Staphylococcus aureus* Suspension (ATCC 6538) in die Markhöhle eingebracht. Die applizierte Keimmenge beträgt etwa 2×10^7 .

Bei vier Kaninchen wird der implantierte Siliconschlauch der rechten Seite gleichfalls dargestellt und unter sterilen Kautelen werden 0,5 ml einer isotonen NaCl-Lösung injiziert. Damit soll geprüft werden, ob allein die Injektion eines entsprechenden Flüssigkeitsvolumens in der bildgebenden Diagnostik eine Osteomyelitis vortäuschen kann. Die nicht infizierten Femora dienen als Negativkontrolle. Bei insgesamt 16 Kaninchen wird so experimentell eine Osteomyelitis induziert.

3.3.5 Beobachtungszeitraum

Die bildgebenden Untersuchungsmethoden werden stets unter Vollanästhesie (siehe 3.2.2) zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

Die Ausgangsuntersuchung erfolgt nach der ersten Operation (Implantation der Siliconschläuche), jedoch vor Infektion. Der Tag der Keimapplikation entspricht dem Tag 0. Die weiteren Untersuchungen werden jeweils am 3. bis 5., am 8. bis 12. und am 16. bis 19. Tag nach Infektion vorgenommen. Anschliessend werden die Tiere euthanasiert und es erfolgt die histologische sowie bakteriologische Auswertung (siehe Abb. 12).

In einem Nebenversuch wird jeweils ein Tier bereits am 4., 8. bzw. 12. Tage post infectionem euthanasiert und der histologischen bzw. bakteriologischen Auswertung zugeführt. Durch eine vorgezogene histologische Untersuchung soll ermittelt werden, ob eine fehlerhafte Inter-

pretation der MR-tomographischen Bilder aus postoperativen Artefakten herrühren kann. Bei drei Tieren des Hauptversuchs wird deshalb vom Zeit- und Untersuchungsschema (Abb. 12) abgewichen.

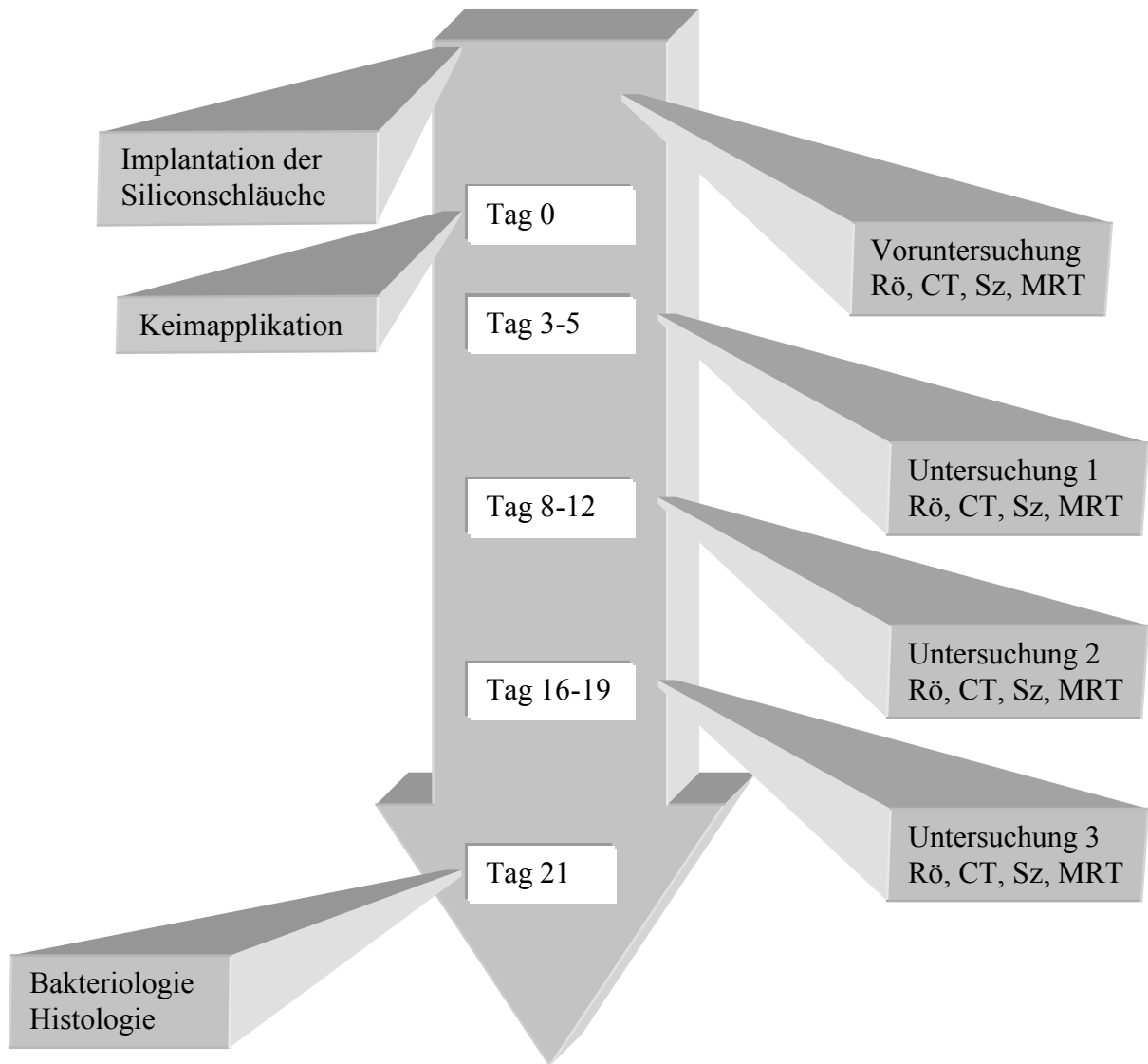


Abb. 12: Schema des Hauptversuches

3.3.6 Lagerung

Zur reproduzierbaren Lagerung und Fixierung der Versuchstiere bei den Untersuchungen wird ein spezielles Lagerungsgerät (Abb. 13) aus PVC entwickelt, das keine Störartefakte durch Metallteile verursacht. In einer Wanne aus 3 mm starkem PVC ist ein Vollblock (ca. 20

x 30 x 10 cm) aus Plexiglas eingeklebt. Dieser Halteblock (Abb. 14) besitzt in Längsrichtung rinnenförmige Vertiefungen, um die Hinterextremitäten der Kaninchen aufzunehmen. Zusätzlich ist in jeder Rinne eine Vertiefung für die Kniescheibe eingefräst zur genauen Positionierung des Beines. Die Tiere sind bei der Untersuchung in Bauchlage mit nach kaudal gestreckten und parallel gelagerten Hintergliedmassen fixiert.

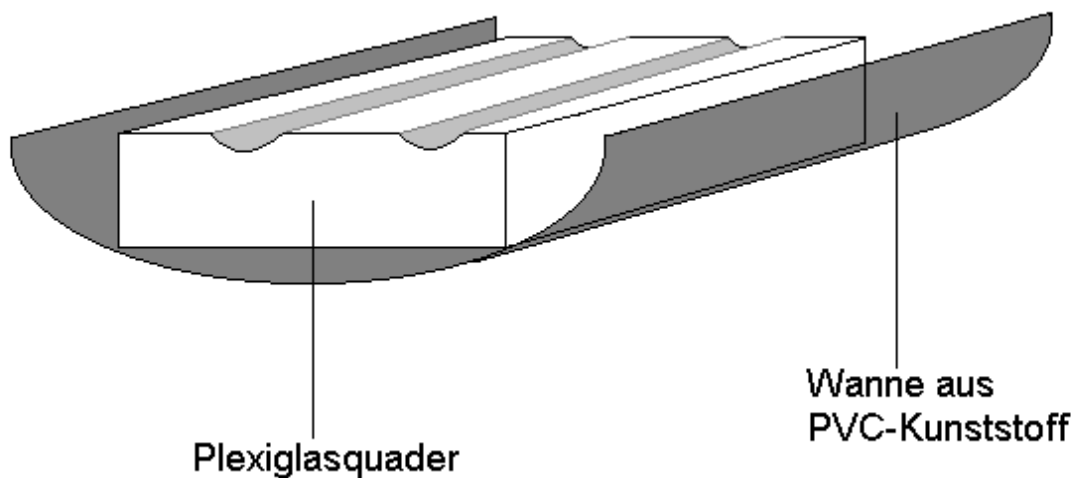


Abb. 13: Lagerungsgerät

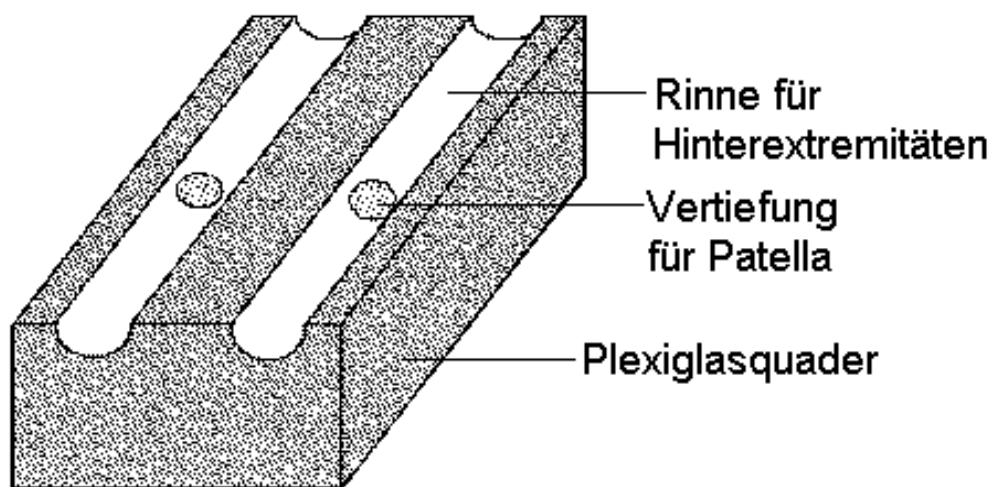


Abb. 14: Halteblock

3.3.7 Einteilung in Untersuchungsebenen

MR-Tomogramme, Röntgenaufnahmen, Szintigramme und Computertomogramme werden in allen Fällen unter Berücksichtigung des folgenden Schemas in Abb. 15 angefertigt. Auch bei der histologischen Aufarbeitung wird dieses Schema zur angewandt.

Bezirke der histologischen Untersuchung	Anatomische Bezeichnung	MR-Schichtebenen
A	Hüftkopf und Trochanteren	+65
		+52
		+39
B	Proximale Diaphyse	+26
C	Diaphyse	+13
		0
		-13
		-26
D	Distale Epiphyse	-39
		-52

Abb. 15: Schema zur Aufteilung des Femur in Untersuchungsebenen

3.3.8 Diagnostische Methoden

3.3.8.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Untersuchungen werden an einem MR-Tomographen (Magnetom, Siemens) mit einem supraleitenden Magneten von 0,35 bzw. 0,5 Tesla magnetischer Feldstärke durchgeführt. Die Resonanzfrequenz bei 0,35 Tesla liegt bei 15 MHz, das typische Gradientenfeld zwischen 0,5 und 1,5 mT/m.

Untersuchung mit Spinecho

Um die Tiere reproduzierbar zu lagern, wird das unter 3.3.6 beschriebene Lagerungsgerät eingesetzt (Abb. 13). Es werden T_1 -, protonendichte- und T_2 -gewichtete Spinecho-Aufnahmen in axialen und sagittalen Schnittebenen mit folgenden Pulssequenzen durchgeführt:

T_1 -gewichtet: $T_R = 600$ msec

protonengewichtet: $T_R = 1600$ msec

$T_E = 35$ msec

T_2 -gewichtet: $T_R = 1600$ msec

$T_E = 70$ msec

Untersuchung mit Inversion-Recovery (IR)

Bei 7 Kaninchen wird zusätzlich der Inversion-Recovery-Scan in axialer Schichtung mit folgenden Parametern eingesetzt:

$T_R = 1500$ msec

$T_i = 400$ msec

$T_E = 35$ msec

Kontrastmittel

Bei 8 Tieren setzt man das intravenöse MR-Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Magnevist[®], Schering) in einer Dosierung von 0,2 mmol/kg Körpergewicht ein.

Erarbeitung der normalen anatomischen Strukturen in der MRT

Zur Ermittlung der normalen Schnittbildanatomie werden zwei Kaninchen nach der MR-tomographischen Untersuchung im unter 3.3.6 beschriebenen Halteapparat euthanasiert und bei -20°C tiefgefroren. Anschliessend werden die hinteren Gliedmassen vom Hüftgelenk nach distal bis zum Kniegelenk alle 1 cm sagittal mit einer Bandsäge in Scheiben geschnitten. Diese Befunde werden photographisch dokumentiert und mit den MR-Tomogrammen korreliert.

3.3.8.2 Röntgenuntersuchung

Die Tiere werden durch das unter 3.3.6 beschriebene Lagerungsgerät fixiert. Die Aufnahmen werden bei 55 kV und 320 mA auf folienlosem Film angefertigt. Unmittelbar nach Implantation der Siliconschläuche wird eine erste radiologische Kontrolle durchgeführt, um den Sitz der Implantate zu kontrollieren. Weitere Untersuchungen erfolgen zu den unter 3.3.5 angegebenen Zeitpunkten. Als Zeichen der Osteomyelitis werden bei der Auswertung folgende Befunde gewertet:

- Umschriebene Spongiosa- oder Kortikalisdestruktionen
- Mottenfrassartige oder permeative Destruktionen
- Sklerosierungen oder periostale Knochenneubildungen

3.3.8.3 Szintigraphische Untersuchungen

Die Skelettszintigraphie wird mit ^{99m}Tc -MDP durchgeführt. Es wird eine Aktivität von 3,0 mCi in einem Volumen von 0,6 ml i.v.injiziert. Drei Stunden post applicationem wird über einem 140 keV "parallel-hole" Kollimator das Verteilungsmuster des Nuklids anhand einer statischen Bildaufnahme festgehalten.

3.3.8.4 Computertomographie

Die Computertomogramme wurden bei 125 kV und 469 mAs angefertigt (Somatom Typ SD, Siemens). Die Schichtdicke beträgt 4 mm und der Tischvorschub 3 mm, so dass eine überlappende Schichtfolge erzielt wird.

Folgende Veränderungen in der CT werden als Zeichen einer Osteomyelitis gewertet:

- Dichteerhöhung im Markraum
- Kortikalisarrosion
- Dichteminderungen in den parossalen Weichteilgeweben

3.3.8.5 Bakteriologische Untersuchung

Nach Abschluss der bildgebenden Untersuchungen werden nach Euthanasie der Tiere die Siliconschläuche aus beiden Femora unter sterilen Kautelen explantiert und der mikrobiologischen Untersuchung zugeführt.

3.3.8.6 Histologische Untersuchung

Unmittelbar nach Opferung der Tiere werden beide Femora explantiert, in 6%iger Formalinlösung fixiert und anschliessend entkalkt. Die Einbettung des Gewebes erfolgt in Paraffin. Es werden 10 mm dicke Mikrotomschnitte angefertigt und nach H.E. bzw. Elastika van Gieson angefärbt. Aus repräsentativen Abschnitten beider Femora werden jeweils vier Präparate entnommen und histologisch untersucht (siehe Abb. 15). Die histologischen Veränderungen werden entsprechend der Einteilung von BÖHM und KÖNN (1976) klassifiziert¹⁹.

3.3.9 Statistische Berechnungen

Die Versuchsgruppe bilden die infizierten Femora, als Negativkontrolle dienen die nicht infizierten Femora der kontralateralen Seite. Ermittelt wird einerseits ein positiver Infektnachweis global je Femur in den unterschiedlichen bildgebenden Diagnoseverfahren und den bakteriologischen und histologischen Ergebnissen gegenübergestellt. Andererseits wird auch die regionale Verteilung des osteomyelitischen Befalls im Knochen ermittelt. Hierzu werden die erhobenen Befunde nach einem Einteilungsschema (siehe Abb. 15) katalogisiert und festgehalten. Die prozentuale Häufigkeit positiver Befunde wird sowohl tabellarisch als auch graphisch pro Untersuchungsebene dargestellt.

Anhand der Korrelation mit den histologischen und bakteriologischen Befunden werden die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren als richtig positiv, falsch positiv, richtig negativ oder falsch negativ für eine Osteomyelitis eingestuft. Anschliessend ermittelt man für die unterschiedlichen diagnostischen Modalitäten Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit, positiven prädiktiven Wert und negativen prädiktiven Wert:

Sensitivität

Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Testergebnisses bei Vorliegen einer bestimmten Krankheit.

Sie wird bestimmt nach der Formel^{64,138}:

$$\frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}} \times 100 [\%]$$

Spezifität

Unter Spezifität versteht man die Wahrscheinlichkeit eines normalen Testergebnisses beim Fehlen einer bestimmten Krankheit bzw. bei Gesunden.

Sie wird berechnet nach der Formel^{64,138}:

$$\frac{\textit{richtig negativ}}{\textit{richtig negativ} + \textit{falsch positiv}} \times 100 [\%]$$

Treffsicherheit

Die Treffsicherheit (Testgenauigkeit) gibt die Wahrscheinlichkeit eines richtig erkannten pathologischen Testergebnisses bei Vorliegen einer bestimmten Krankheit sowie eines richtig erkannten normalen Testergebnisses beim Fehlen einer Krankheit bezogen auf die Anzahl der Untersuchungen an. Da Sensitivität und Spezifität unterschiedlich gross sein können, ist somit eine zusammenfassende Beurteilung des Informationsgehalts möglich⁶⁴.

Sie wird berechnet nach der Formel^{64,103}:

$$\frac{\textit{richtig positiv} + \textit{richtig negativ}}{\textit{Anzahl der durchgeführten Tests}} \times 100 [\%]$$

$$\textit{Anzahl der durchgeführten Tests} = \textit{richtig positiv} + \textit{falsch positiv} + \textit{richtig negativ} + \textit{falsch negativ}$$

Positiver prädiktiver Wert

Der positive prädiktive Wert (positiver Voraussagewert) gibt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer bestimmten Krankheit bei pathologischem Testergebnis an.

Er wird berechnet nach der Formel¹³⁸:

$$\frac{\textit{richtig positiv}}{\textit{richtig positiv} + \textit{falsch positiv}} \times 100 [\%]$$

Negativer prädiktiver Wert

Der negative prädiktive Wert (negativer Voraussagewert) beschreibt die Wahrscheinlichkeit des Ausschlusses einer bestimmten Krankheit bei normalem Testergebnis.

Er wird berechnet nach der Formel¹³⁸:

$$\frac{\textit{richtig negativ}}{\textit{richtig negativ} + \textit{falsch negativ}} \times 100 [\%]$$

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Vorversuch

Das Modell von HALLER⁶⁰ (1984) zeigt sich für MR-tomographische Untersuchungen als ungeeignet, da durch Einbringung von Kirschnerdrähten in den Knochen starke Suszeptibilitätsartefakte zu beobachten sind. Auch nach Entfernung der Kirschnerdrähte resultieren, wohl bedingt durch Metallabrieb noch ausgeprägte Artefakte. Diese verhindern eine zuverlässige MR-tomographische Beurteilung der Gewebestrukturen. Das Infektionsmodell wird somit für den Hauptversuch nicht eingesetzt.

Eine Alternative findet sich durch das Einbringen von Silikonschläuchen, womit das Auftreten von Metallartefakten vermieden werden und gleichzeitig ein Kanal für das Einbringen des infektiösen Materials geschaffen werden kann.

3.4.2 Hauptversuch

3.4.2.1 Darstellung der normalen anatomischen Strukturen in der MRT

Im MR-Tomogramm erscheint kompakter Knochen ebenso wie Verkalkungen signalfrei. Die Kortikalis des Knochens wird hypointens abgebildet und ist somit gut von normalem fetthaltigem Knochenmark zu differenzieren, das signalreich zur Darstellung kommt. Das haematopoetische Knochenmark in der Spongiosa der Hüftknochen zeigt eine eher intermediäre Signalcharakteristik und stellt sich somit weniger intensiv dar als das Fettmark in den langen Röhrenknochen. Die normale Skelettmuskulatur zeigt im MR-Tomogramm eine intermediäre Signalgebung. Interponierende Fettschichten werden kontrastreich hyperintens abgebildet, so dass einzelne Muskeln meist klar voneinander differenzierbar sind. Auch das subkutane Fettgewebe ist durch eine hohe Signalintensität gekennzeichnet. Insgesamt lassen sich somit alle relevanten Strukturen – Knochenmark, kortikaler bzw. kompakter Knochen und Muskulatur – gut differenzieren.

3.4.2.2 Veränderungen im Röntgenbild bei Osteomyelitis

Auf den Röntgenaufnahmen infizierter Tiere finden sich Osteolysezonen vorwiegend epiphyse/metaphysär teils mit Arrosion der Kompakta bzw. Kortikalis. Im Bereich der Diaphyse ist eine Verdickung der Kompakta mit endostalen und periostalen Appositionen zu beobachten. Zum Teil lässt sich auch eine Verschattung der angrenzenden Weichteilstrukturen erkennen

(siehe Abb. 16). Diese Veränderungen sind erst ab dem zweiten Untersuchungszeitpunkt gut zu erkennen und zum dritten Untersuchungszeitpunkt noch deutlicher ausgeprägt.



Abb. 16: Röntgenaufnahme 11 Tage nach Infektion. Osteomyelitis des linken Femur mit Osteolyse und Kortikalisarrosion epi-/metaphysär (Pfeile) sowie Kompaktaverdickung und Weichteilverschattung medial (Pfeilköpfe).

3.4.2.3 Veränderungen in der Computertomographie bei Osteomyelitis

Die computertomographischen Schnittbilder zeigen sich beim angewandten Tiermodell als wenig aussagekräftig. Nur in einzelnen Fällen lassen sich Kompaktaverdickungen erkennen sowie andeutungsweise knöcherne Arrosionen. Für eine Beurteilung der Markraumstrukturen ist die Bildqualität nicht ausreichend. Auch zu den späteren Untersuchungszeitpunkten ergibt sich keine nennenswerte Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft.

3.4.2.4 Szintigraphische Veränderungen bei Osteomyelitis

In der Skelettszintigraphie zeigt sich bei einem Infekt eine deutliche Aktivitätsmehrbelegung (siehe Abb. 17). Hierbei sind unterschiedliche Verteilungsmuster zu beobachten, wobei teils der distale, teils der proximale Femurabschnitt sowie auch das ganze Femur betroffen sein kann. Auch die szintigraphische Knochenstoffwechselaktivität ist zu den frühen Beobachtungszeitpunkten weniger stark ausgeprägt und nimmt im späteren Verlauf zu.

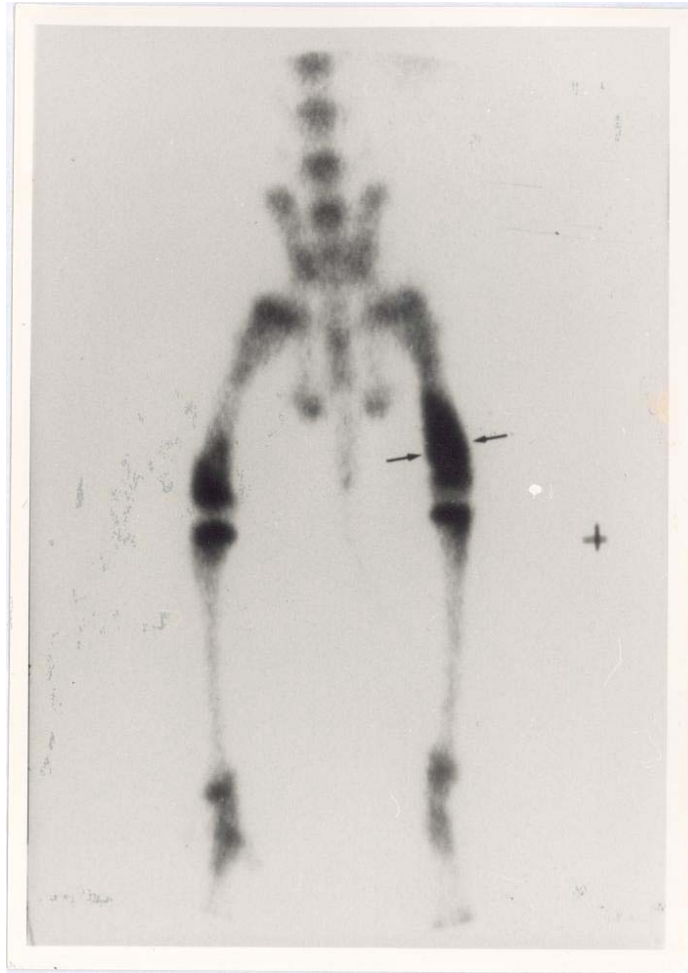


Abb. 17: Szintigramm 11 Tage nach Infektion. Osteomyelitis des linken Femur mit deutlicher Mehrbelegung distal (Pfeile).

3.4.2.5 Signalveränderungen in der MRT bei Osteomyelitis

Knochenmark

Das infizierte und entzündlich veränderte Knochenmark zeigt in der Inversion-Recovery-Sequenz (IR) eine deutlich verminderte Signalintensität (Abb. 18). Im T_1 -betonten Spinecho-Bild (SE, $T_R = 500$ msec, $T_E = 35$ msec) ist dieser Effekt nicht so deutlich ausgeprägt. Sagittale Bilder eignen sich gut zur Bestimmung der Längenausdehnung des infizierten Areals. Im T_2 -gewichteten mehr als im protonendichtegewichteten Bild ergibt sich aufgrund der Ödembildung im Knochenmark eine hyperintense Signalgebung, die sich jedoch vom ebenfalls signalreichen fetthaltigen Knochenmark oft nicht ausreichend differenzieren lässt. Bei T_1 -gewichteten Bildern kann nach Applikation von Gadolinium-DTPA eine Maskierung der signalhypointensen Zonen oder eine Anreicherung beobachtet werden (Abb. 19).

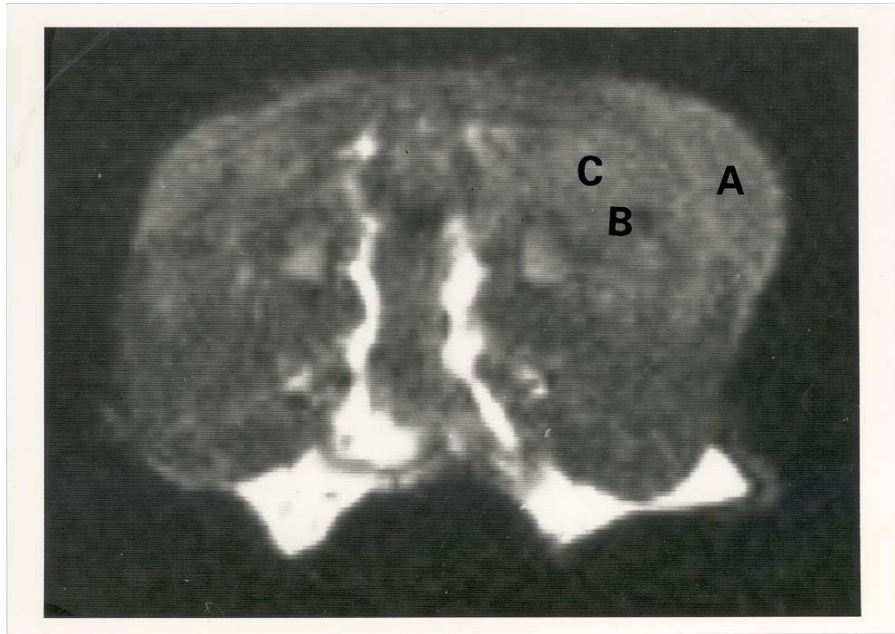


Abb. 18: MR-Tomogramm IR nativ axial 4 Tage nach Infektion. Osteomyelitis des linken Femur mit Markraumödem (B), Weichteilreaktion (C) und subcutanem Abszess (A). Abszesskapsel nicht sicher differenzierbar.

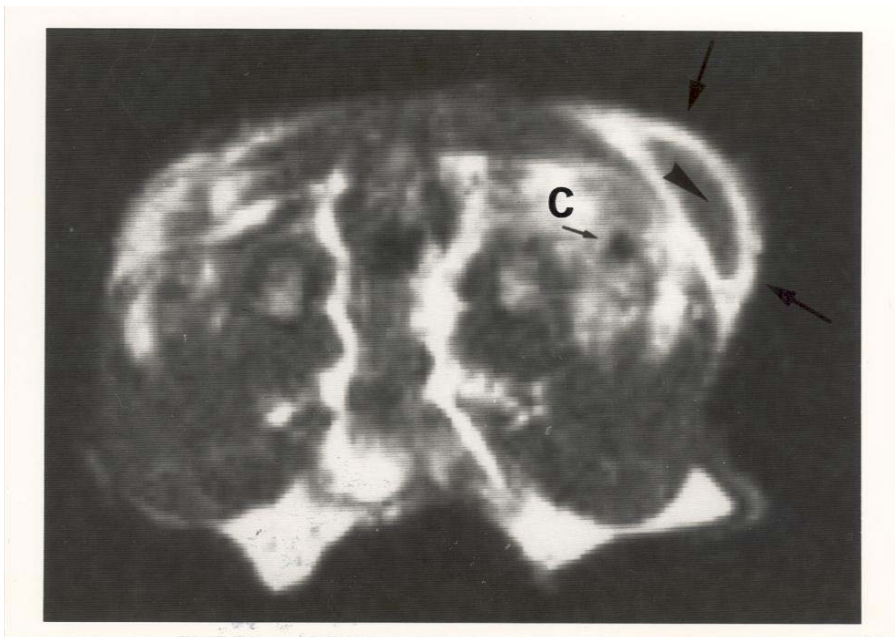


Abb. 19: MR-Tomogramm T₁-gewichtet mit Gadolinium axial 4 Tage nach Infektion. Osteomyelitis des linken Femur. Markraumödem (kleiner Pfeil), Weichteilreaktion (C) sowie Abszesskapsel (grosse Pfeile) sind bei deutlichem Enhancemet gut abgrenzbar. Gute Differenzierbarkeit von Abszesshöhle (Pfeilkopf) und -kapsel.

Muskulatur und parossale Weichteile

Wenn Veränderungen auftreten, kommt es zu einer intensiven Signalerhöhung in der Umgebung der signalfreien Kortikalis. In den meisten Fällen ist eine parossale Signalerhöhung auf T₂-betonten SE-Aufnahmen auch ohne Gadolinium nachweisbar. Im IR-Scan-Bild findet sich eine Minderung der Signalintensität in den parossalen Weichteilen, so dass der signalfreie kortikale Knochen nicht mehr eindeutig zu differenzieren ist. Weichteilabszesse, die insbesondere im Bereich des Operationsgebietes auftreten, zeigen gleichfalls das oben beschriebene Signalverhalten. Abszesshöhle und umgebende Abszesskapsel sind im T₁- und T₂-gewichteten Bild vor Gadolinium-DTPA nicht sicher voneinander abgrenzbar (Abb. 18). Im T₁-gewichteten Bild nach Gadolinium-DTPA werden Abszesskapsel und Abszesshöhle differenzierbar:

Während der Abszessinhalte eine niedrigere Signalintensität behält, nimmt die Abszesskapsel intensiv Kontrastmittel auf (Abb. 19).

Kortikaler Knochen und Periostreaktionen

Zum Teil sind MR-tomographisch schmale periostale Auflagerungen an den Oberschenkelknochen oder auch diskrete Erosionen zu sehen. Diese Veränderungen sind jedoch nicht regelmäßig nachweisbar.

3.4.2.6 Bildgebende Verfahren

Ausgangsbefund vor Infektion

In der Testgruppe sowie auch in der Negativkontrolle ergeben sich keine Entzündungszeichen (siehe Tab. 12 und Tab. 13).

Erster Untersuchungszeitpunkt: 3 bis 5 Tage nach Infektion

In den Röntgenaufnahmen sind 2 von 10 Tieren positiv (20%), computertomographisch ebenfalls 2 von 10 (20%). Szintigraphisch zeigen 7 von 13 Femora eine Infektion (54%), während in der MRT insgesamt 14 von 16 Kaninchen positiv sind (88%). Dabei ergibt sich ohne Kontrastmittel in 6 von 8 Fällen (75%), mit Kontrastmittel in 8 von 8 Fällen (100%) ein positiver Nachweis (siehe Tab. 12, Tab. 14 und Abb. 21).

In der Kontrollgruppe mit den nicht infizierten Femora ergeben sich mit keiner Methode positive Befunde (siehe Tab. 13).

Tab. 12: Ergebnisse der einzelnen untersuchten Tiere - infizierte Seite. (Gd = Gadolinium, Hist. = Histologie, prae Inf. = vor Infektion, Bakt. = Bakteriologie, R = Röntgen, C = Computertomographie, S = Szintigraphie, M = Magnetresonanztomographie, - = negativ, + = positiv, o = nicht durchgeführt, # = ausgeschieden)

Gd	prae Inf.				3 – 5 Tage				8 – 12 Tage				16 – 19 Tage				Hist.	Bakt.
	R	C	S	M	R	C	S	M	R	C	S	M	R	C	S	M		
ja	-	o	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
ja	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
ja	-	-	-	-	-	o	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+
ja	-	-	-	o	o	o	-	+	-	-	#						+	+
ja	-	-	-	-	o	o	o	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
ja	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	o	o	o	+
ja	-	-	-	-	-	-	-	+	+	o	+	+	o	o	o	o	+	+
ja	-	o	o	-	+	+	+	+	+	o	+	+	+	+	+	+	+	+
nein	o	o	o	o	o	o	o	-	#								+	+
nein	o	o	o	o	o	-	o	-	o	o	o	o	o	o	o	o	-	-
nein	-	o	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	o	+	-	-	+
nein	-	o	o	-	-	o	+	+	-	o	+	+	-	-	-	-	-	-
nein	-	o	o	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	+	+	+
nein	-	o	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
nein	-	o	-	-	o	o	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
nein	o	o	o	o	o	-	+	+	+	o	o	+	#				+	+

Zweiter Untersuchungszeitpunkt: 8 bis 12 Tage nach Infektion

In den Röntgenaufnahmen zeigen sich 5 von 14 Tieren positiv (36%), in der Computertomographie lediglich 2 von 10 (20%). Szintigraphisch haben 10 von 12 Femora eine Infektion (83%), während in der MRT insgesamt 13 von 13 Kaninchen positiv sind (100%). Dabei ergibt sich ohne Kontrastmittel in 6 von 6 Fällen (100%), mit Kontrastmittel in 7 von 7 Fällen (100%) ein positiver Nachweis (siehe Tab. 12, Tab. 14 und Abb. 21).

In der Kontrollgruppe mit den nicht infizierten Femora ergeben sich mit keiner Methode positive Befunde (siehe Tab. 13).

Tab. 13: Ergebnisse der einzelnen untersuchten Tiere - nicht infizierte Seite. (Gd = Gadolinium, prae Inf. = vor Infektion, Hist. = Histologie, Bakt. = Bakteriologie, R = Röntgen, C = Computertomographie, S = Szintigraphie, M = Magnetresonanztomographie, - = negativ, + = positiv, o = nicht durchgeführt, # = ausgeschieden)

Gd	prae Inf.				3 – 5 Tage				8 – 12 Tage				16 – 19 Tage				Hist.	Bakt.
	R	C	S	M	R	C	S	M	R	C	S	M	R	C	S	M		
ja	-	o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ja	-	-	-	-	-	o	-	-	ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ja	-	-	-	o	o	o	-	-	-	-	#	-	-	-	-	-	-	-
ja	-	-	-	-	o	o	o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	o	o	o	o
ja	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	-	o	-	-	o	o	o	o	-
ja	-	o	o	-	-	-	-	-	-	o	-	-	-	-	-	-	-	-
nein	o	o	o	o	o	o	o	-	#	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nein	o	o	o	o	o	-	o	-	o	o	o	o	o	o	o	o	o	-
nein	-	o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	o	-	-	-
nein	-	o	o	-	-	o	-	-	-	o	-	-	-	-	-	-	-	-
nein	-	o	o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	o	o	-	-
nein	-	o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nein	-	o	-	-	o	o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nein	o	o	o	o	o	-	-	-	-	o	o	-	-	#	-	-	-	-

Dritter Untersuchungszeitpunkt: 16 bis 19 Tage nach Infektion

In den Röntgenaufnahmen sind 5 von 11 Tieren positiv (45%), in der Computertomographie nur 2 von 9 (22%). Szintigraphisch haben 7 von 9 Femora eine Infektion (78%), während in der MRT insgesamt 7 von 10 Kaninchen positiv sind (70%). Dabei ergibt sich ohne Kontrastmittel in 3 von 5 Fällen (60%), mit Kontrastmittel in 4 von 5 Fällen (80%) ein positiver Nachweis (siehe Tab. 12, Tab. 14 und Abb. 21).

In der Kontrollgruppe mit den nicht infizierten Femora ergeben sich mit keiner Methode positive Befunde (siehe Tab. 13).

3.4.2.7 Bakteriologie

Die mikrobiologische Auswertung kann bei allen 16 Versuchstieren durchgeführt werden. Bei den infizierten Femora ergibt sich in 12 Fällen ein positiver Bakteriennachweis. Bei 4 Tieren lässt sich kein Keimnachweis erbringen. Da ein Kaninchen jedoch histologisch eindeutige Zeichen einer Osteomyelitis aufweist, wird dieses insgesamt ebenfalls als positiv gewertet (siehe Tab. 12). In der Negativkontrolle, d.h. an den nicht infizierten Femora der kontralateralen Seite, ergibt sich in keinem Fall ein positiver Keimnachweis (siehe Tab. 13).

3.4.2.8 Histologie

Bereits vier Tage nach Infektion lassen sich als Ausdruck der Osteomyelitis subperiostale Knochenappositionen mit beginnender Auflockerung der Kompakta beobachten. Periostal aufgelagert findet sich entzündliches Granulationsgewebe. Die angrenzende Muskulatur ist aufgelockert und ödematös verändert (Abb. 20). Zu späteren Beobachtungszeitpunkten nehmen diese Veränderungen weiter zu. Zusätzlich treten auch intra- und extraossäre Abszessbildungen auf. Zur histologischen Auswertung gelangen 15 Tiere. Hierbei ergibt sich bei 11 infizierten Femora ein positiver Osteomyelitisnachweis, während 4 Tiere keine Anzeichen einer Infektion aufweisen.

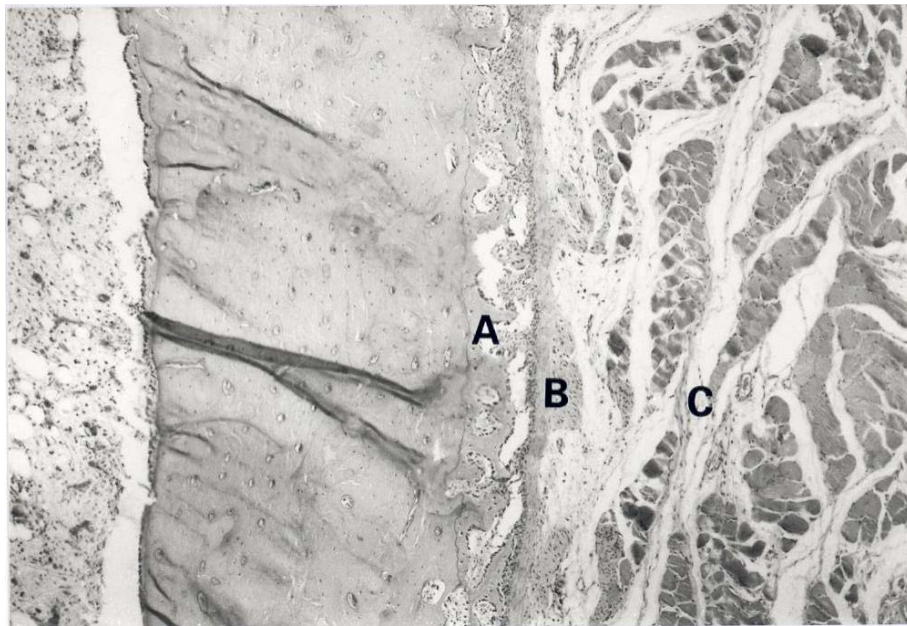


Abb 20: H.E.-Schnitt (45 : 1) 4 Tage nach Infektion. Subperiostale Knochenneubildung mit beginnender Auflockerung der Kompakta (A), entzündliches Granulationsgewebe periostal (B), ödematöse Auflockerung der Muskulatur (C).

In 3 Fällen findet sich korrelierend zur negativen Histologie auch eine negative Bakteriologie. Diese Tiere werden als negativ bezüglich einer Osteomyelitis eingestuft. In einem Fall findet sich mikromorphologisch kein Anhalt für eine Entzündung, bei jedoch positivem Bakterienachweis, während in einem anderen Fall histopathologisch eindeutig ein Knocheninfekt vorliegt, bei jedoch negativer Bakteriologie (siehe Tab. 12). Die letzten beiden Fälle werden als positiv eingestuft. In der Negativkontrolle, den nicht infizierten Femora, ergibt sich in keinem Fall ein Anhalt für eine Osteomyelitis (siehe Tab. 13).

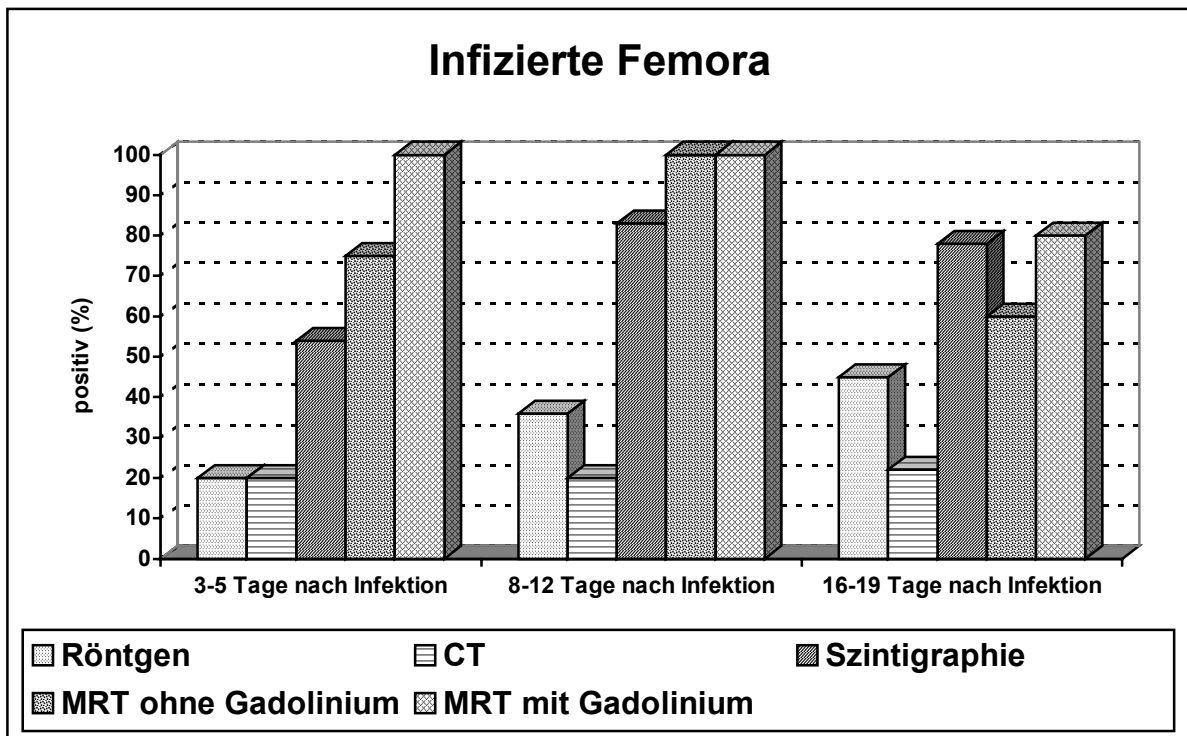


Abb. 21: Prozentualer Anteil positiver Tiere in den bildgebenden Verfahren

3.4.2.9 Korrelation der bildgebenden Verfahren mit Histologie und Bakteriologie

Die Befunde der MRT und der anderen bildgebenden Verfahren werden den mikrobiologischen und histologischen Ergebnissen gegenübergestellt (siehe Tab. 12 und 13). Anhand dieses Vergleiches werden die Ergebnisse als richtig positiv, falsch positiv, richtig negativ oder falsch negativ gewertet und anhand dieser Daten die Sensitivität, Spezifität, Testgenauigkeit (Treffsicherheit) sowie der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert für die jeweiligen diagnostischen Modalitäten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten ermittelt. Bei drei von 16 Kaninchen ist keine Osteomyelitis nach der Injektion mit Staphylokokken aufgetreten. Die Gruppe der nicht infizierten Femora dient als Kontrolle.

Tab. 14: Vergleich der Ergebnisse der verwendeten Untersuchungsmethoden (n =Anzahl der untersuchten Tiere, p = positiver Nachweis einer Osteomyelitis, % = Prozentualer Anteil der positiven Tiere, p.I. = nach Infektion)

	<i>Vor Infektion</i>			<i>3 – 5 Tage p.I.</i>			<i>8 –12 Tage p.I.</i>			<i>16 – 19 Tage p.I.</i>		
	<i>n</i>	<i>p</i>	%	<i>n</i>	<i>P</i>	%	<i>n</i>	<i>p</i>	%	<i>n</i>	<i>p</i>	%
Röntgen	13	0	0	10	2	20	14	5	36	11	5	45
CT	6	0	0	10	2	20	10	2	20	9	2	22
Szintigraphie	9	0	0	13	7	54	12	10	83	9	7	78
MRT gesamt	12	0	0	16	14	88	13	13	100	10	7	70
MRT ohne Gd	12	0	0	8	6	75	6	6	100	5	3	60
MRT mit Gd	0	0	0	8	8	100	7	7	100	5	4	80

Tab. 15: Auswertung der bildgebenden Diagnostik 3 bis 5 Tage nach Infektion

	Röntgen	CT	Szintigr.	MR ges.	MR o. Gd	MR m. Gd
Richtig positiv (n)	2	2	6	11	4	7
Richtig negativ (n)	13	13	15	17	9	8
Falsch positiv (n)	0	0	1	3	2	1
Falsch negativ (n)	5	5	4	1	1	0
Sensitivität (%)	28,6	28,6	60	91,7	80	100
Spezifität (%)	100	100	93,8	85	81,8	88,9
Treffsicherheit (%)	75	75	80,8	87,5	81,3	93,8
Pos. präd. Wert (%)	100	100	85,7	78,6	66,7	87,5
Neg. präd. Wert (%)	72,2	72,2	78,9	94,4	90	100

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Treffsicherheit} = \frac{\text{richtig positiv} + \text{richtig negativ}}{\text{Anzahl der durchgeführten Tests}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Pos. präd. Wert} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Neg. präd. Wert} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}} \times 100 [\%]$$

Für den Nebenversuch scheiden 3 Tiere vorzeitig (am 4., 8. Und 12. Tag nach Infektion) aus, so dass zu den späteren Untersuchungszeitpunkten entsprechend weniger Femora für die bildgebende Diagnostik zur Verfügung stehen.

Tab. 16: Auswertung der bildgebenden Diagnostik 8 bis 12 Tage nach Infektion

	Röntgen	CT	Szintigr.	MR ges.	MR o. Gd	MR m. Gd
Richtig positiv (n)	5	1	7	10	4	6
Richtig negativ (n)	17	11	12	13	6	7
Falsch positiv (n)	0	1	3	3	2	1
Falsch negativ (n)	6	7	2	0	0	0
Sensitivität (%)	45,5	12,5	77,8	100	100	100
Spezifität (%)	100	91,7	80	81,3	75	87,5
Treffsicherheit (%)	78,6	60	79,2	88,5	83,3	92,9
Pos. präd. Wert (%)	100	50	70	76,9	66,7	85,7
Neg. präd. Wert (%)	73,9	61,1	85,7	100	100	100

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Treffsicherheit} = \frac{\text{richtig positiv} + \text{richtig negativ}}{\text{Anzahl der durchgeführten Tests}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Pos. präd. Wert} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Neg. präd. Wert} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}} \times 100 [\%]$$

Erster Untersuchungszeitpunkt 3 bis 5 Tage nach Infektion

Die besten Resultate ergibt die kontrastmittelgestützte MRT. Bei nur einem falsch positiven Befund errechnet sich eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 88,9% und einer Treffsicherheit von 93,8%. Ohne Kontrastmittel ergibt sich in einem Fall ein falsch negativer und in zwei Fällen ein falsch positiver Befund. Die Sensitivität liegt bei 80%, die Spezifität bei 81,8% und die Treffsicherheit bei 81,3%. Im Vergleich zu den übrigen bildgebenden Verfahren zeigt sich die MRT bezüglich der Sensitivität deutlich überlegen. Die Skelettszintigraphie ist in 4 Fällen falsch negativ und in einem Fall falsch positiv. Daraus resultiert eine Sensitivität von 60%, eine Spezifität von 93,8% und eine Treffsicherheit von 80,8%. Wie zu erwarten bieten die CT und die Röntgendiagnostik eine hohe Spezifität von jeweils 100% bei

jedoch niedriger Sensitivität von jeweils 28,6% und einer Treffsicherheit von jeweils 75%. Es finden sich mit beiden Methoden jeweils 5 falsch negative, jedoch keine falsch positiven Befunde (siehe Tab. 15, Abb. 22, 23, 24).

Tab. 17: Auswertung der bildgebenden Diagnostik 16 bis 19 Tage nach Infektion

	Röntgen	CT	Szintigr.	MR ges.	MR o. Gd	MR m. Gd
Richtig positiv (n)	4	1	6	6	2	4
Richtig negativ (n)	13	11	11	12	6	6
Falsch positiv (n)	1	1	1	1	1	0
Falsch negativ (n)	4	5	0	1	1	0
Sensitivität (%)	50	16,7	100	85,7	66,7	100
Spezifität (%)	92,9	91,7	91,7	92,3	85,7	100
Treffsicherheit (%)	77,3	66,7	94,4	90	80	100
Pos. präd. Wert (%)	80	50	85,7	85,7	66,7	100
Neg. präd. Wert (%)	76,5	68,8	100	92,3	85,7	100

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Treffsicherheit} = \frac{\text{richtig positiv} + \text{richtig negativ}}{\text{Anzahl der durchgeführten Tests}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Pos. präd. Wert} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}} \times 100 [\%]$$

$$\text{Neg. präd. Wert} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}} \times 100 [\%]$$

Zweiter Untersuchungszeitpunkt: 8 bis 12 Tage nach Infektion

Abermals zeigt die MRT mit Kontrastmittel das beste Ergebnis mit nur einem falsch positiven Befund und keinem falsch negativen. Die Sensitivität liegt bei 100% bei einer Spezifität von 87,5% und einer Treffsicherheit von 92,9%. Ohne Kontrastmittel ergibt sich kein falsch negativer und in zwei Fällen ein falsch positiver Befund. Die Sensitivität liegt bei 100%, die Spezifität bei 75% und die Treffsicherheit bei 83,3%. Im Vergleich zu den übrigen bildgebenden Verfahren ist die MRT bezüglich der Sensitivität nach wie vor deutlich überlegen. Die Skelettszintigraphie zeigt sich in 2 Fällen falsch negativ und in 3 Fällen falsch positiv entsprechend einer Sensitivität von 77,8%, einer Spezifität von 80% und einer Treffsicherheit von 79,2%. Die CT bietet mit 7 falsch negativen und einem falsch positiven Resultat die

schlechteste Sensitivität mit 12,5% bei einer Spezifität von 91,7% und einer Treffsicherheit von 60%. Die Röntgendiagnostik hat eine hohe Spezifität von 100% bei jedoch niedriger Sensitivität von 45,5% und einer Treffsicherheit von 78,6%. Es finden sich 6 falsch negative, jedoch keine falsch positiven Befunde (siehe Tab. 16, Abb. 22, 23, 24).

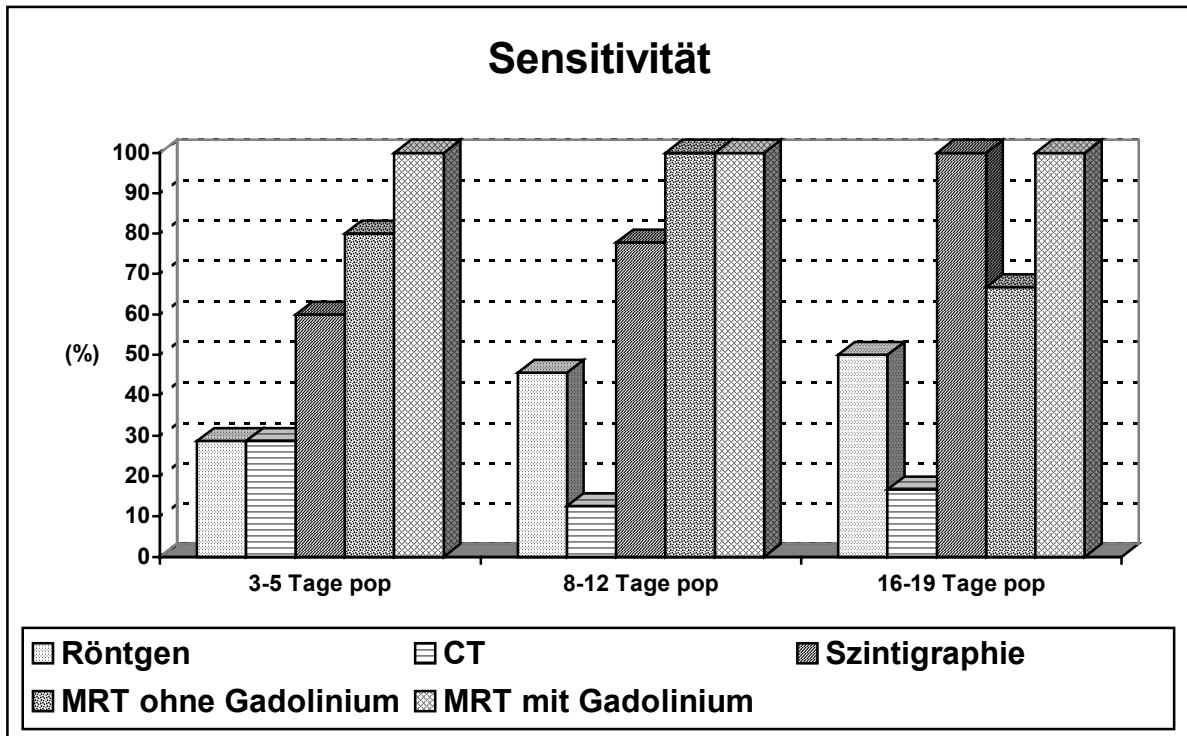


Abb. 22: Sensitivität der angewandten bildgebenden Verfahren

Dritter Untersuchungszeitpunkt: 16 bis 19 Tage nach Infektion

Erneut erbringt die MRT mit Kontrastmittel das beste Ergebnis mit keinem falsch positiven und keinem falsch negativen Befund. Die Sensitivität liegt bei 100% bei einer Spezifität von 100% und einer Treffsicherheit von 100%. Ohne Kontrastmittel ergibt sich ein falsch negativer und ein falsch positiver Befund. Die Sensitivität liegt bei 66,7%, die Spezifität bei 85,7% und die Treffsicherheit bei 80%. Im Vergleich mit den übrigen bildgebenden Verfahren ist die MRT mit Gadolinium bezüglich der Sensitivität ebenbürtig zur Skelettszintigraphie bei jedoch etwas besserer Spezifität, ohne Kontrastmittel schneidet sie jedoch in beiden Punkten schlechter ab. Die Skelettszintigraphie zeigt sich in keinem Fall falsch negativ und in einem Fall falsch positiv entsprechend einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 91,7% und einer Treffsicherheit von 94,4%.

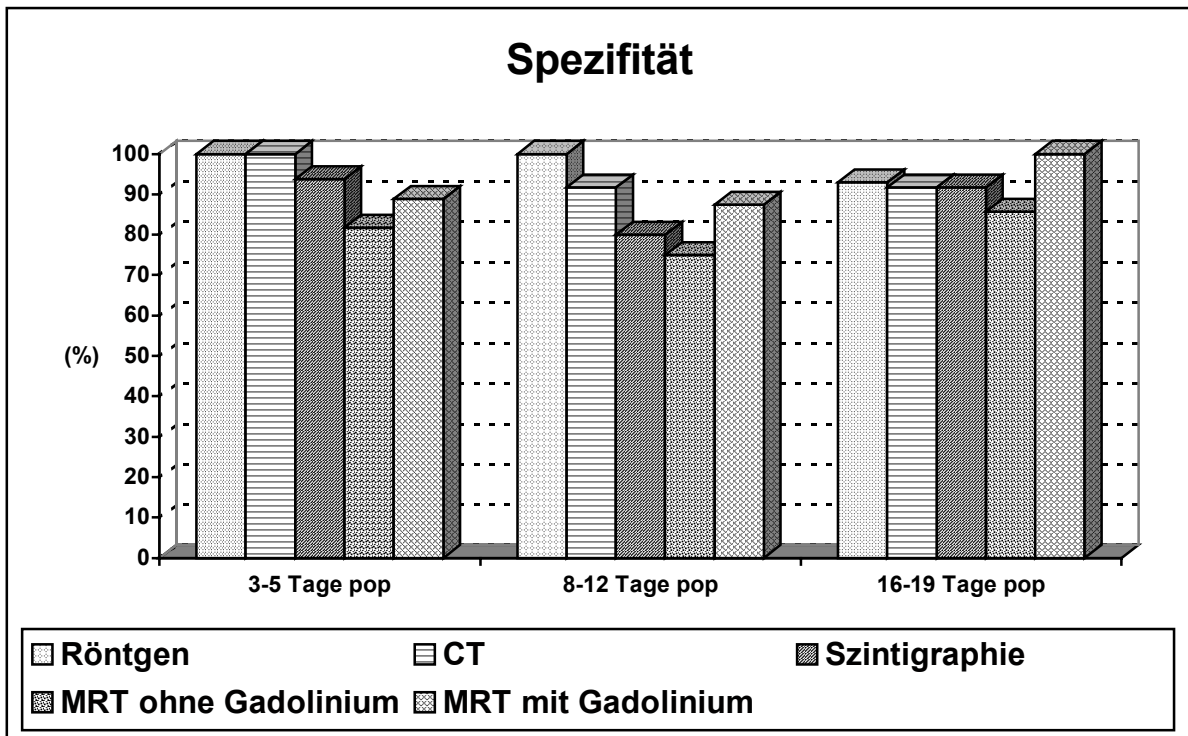


Abb. 23: Spezifität der angewandten bildgebenden Verfahren

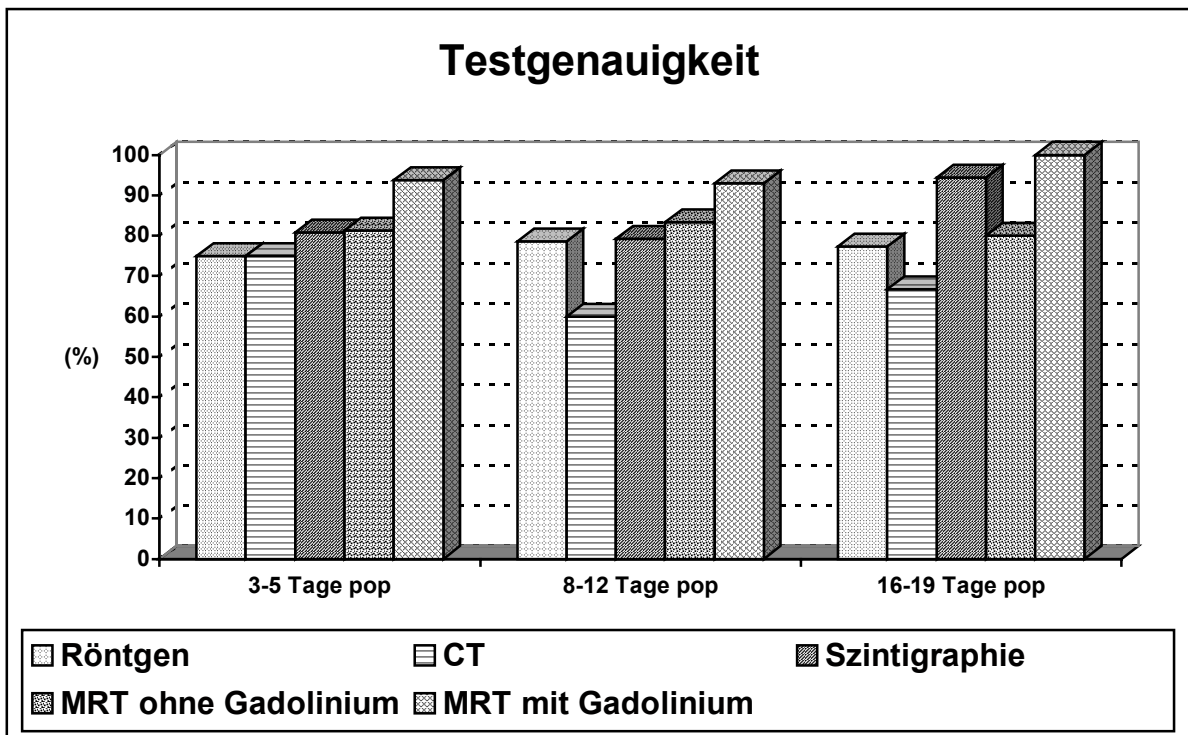


Abb. 24: Testgenauigkeit der angewandten bildgebenden Verfahren

Die CT bietet mit 5 falsch negativen und einem falsch positiven Resultat die schlechteste Sensitivität mit 16,7% bei einer Spezifität von 91,7% und einer Treffsicherheit von 66,7%. Die Röntgendiagnostik hat eine relativ hohe Spezifität von 92,9% bei jedoch niedriger Sensitivität von 50% und einer Treffsicherheit von 77,3%. Es finden sich 4 falsch negative und ein falsch positiver Befund (siehe Tab. 17, Abb. 22, 23, 24).

Tab. 18: Ergebnisse – Positive Befunde bezogen auf unterschiedliche Untersuchungsebenen (n = Anzahl, p = positiver Nachweis einer Osteomyelitis, % = Prozent)

	Ebene A			Ebene B			Ebene C			Ebene D		
	n	p	%	n	p	%	n	p	%	n	p	%
3 – 5 Tage n. Infektion												
Röntgen	10	1	10	10	0	0	10	1	10	10	0	0
CT	10	1	10	10	0	0	10	1	10	10	0	0
Szintigraphie	13	5	38	13	0	0	13	3	23	13	1	8
MRT ohne Gadolinium	8	5	63	8	4	50	8	4	50	8	1	13
MRT mit Gadolinium	8	8	100	8	6	75	8	6	75	8	2	25
8 – 12 Tage n. Infektion												
Röntgen	14	2	14	14	0	0	14	2	14	14	3	21
CT	10	1	10	10	1	10	10	1	10	10	0	0
Szintigraphie	12	7	58	12	3	25	12	6	50	12	5	42
MRT ohne Gadolinium	6	5	83	6	4	67	6	3	50	6	2	33
MRT mit Gadolinium	7	7	100	7	7	100	7	6	86	7	2	29
16 – 19 Tage n. Infektion												
Röntgen	11	3	27	11	1	9	11	2	18	11	3	27
CT	9	1	11	9	2	22	9	2	22	9	1	11
Szintigraphie	9	5	56	9	5	56	9	6	67	9	5	56
MRT ohne Gadolinium	5	3	60	5	3	60	5	3	60	5	2	40
MRT mit Gadolinium	5	4	80	5	2	40	5	3	60	5	3	60

3.4.2.10 Bildgebende Diagnostik in Abhängigkeit von der anatomischen Region

Es werden vier unterschiedliche Untersuchungsebenen am Femur (siehe Abb. 15, S. 51) bezogen auf die positiven Befunde in den bildgebenden Untersuchungsmethoden. Hierbei stellt

sich heraus, dass die Anzahl positiver Resultate nicht unerheblich von der anatomischen Lokalisation abhängt. Zu den frühen Untersuchungszeitpunkten (3 bis 5 und 8 bis 12 Tage nach Infektion) zeigt sich sowohl in der MRT mit Gadolinium als auch in der nativen MRT eine eindeutig höhere Rate positiver Befunde in den proximalen Femurabschnitten, während in Ebene D relativ wenige suspekte Läsionen zu entdecken sind.

Am spätesten Untersuchungszeitpunkt (16 bis 19 Tage nach Infektion) ist diese Tendenz deutlich weniger ausgeprägt und nur noch ansatzweise nachzuvollziehen. Deutlich weniger ausgeprägt zeigt sich dieses Phänomen bei den übrigen diagnostischen Modalitäten, wobei jedoch auch hier fast durchwegs jeweils auf die am weitesten distale Region **D** die geringste Anzahl positiver Befunde fällt. Insgesamt werden die meisten suspekten Areale durch die kontrastmittelgestützte MRT erkannt gefolgt von der nativen MRT. An dritter Stelle liegt die Skelettzintigraphie. Röntgenaufnahmen und die Computertomographie zeigen sich deutlich unterlegen und weisen nur wenige entzündliche Läsionen nach (siehe Tab.18, Abb. 25, 26, 27, 28).

3.4.3 Nebenversuch

Ein Kaninchen wird bereits vier Tage nach der Infektion euthanasiert, um die Frühveränderungen auch histologisch zu verifizieren. Die Histologie ist positiv. Es kann *Staphylococcus aureus* im linken Siliconimplantat nachgewiesen werden, der MR-tomographische Befund zeigt sich jedoch negativ. Auf der rechten Seite ergibt sich kein Keimnachweis.

Ein weiteres Tier wird nach der zweiten diagnostischen Untersuchung euthanasiert, entsprechend 8 Tage nach Infektion, und mikrobiologisch untersucht. Die Befunde ergeben *Staphylococcus aureus* im linken Siliconimplantat, rechts keinen Keimnachweis. Die MRT-Untersuchung zeigt in diesem Fall nach intravenöser Gabe von Gadolinium-DTPA eine intensive Erhöhung der Signalintensität in den parossalen Weichteilen. Ohne Gadolinium-DTPA wird weder im T₁- noch im T₂-betonten Bild ein pathologischer Befund erhoben. Die übrigen Untersuchungstechniken sind gleichfalls ohne Nachweis pathologischer Veränderungen.

Ein drittes Tier wird am 12. Tag post infectionem geopfert. Auch hier wird *Staphylococcus aureus* im linken Femur nachgewiesen; die Befunde der MRT und der anderen diagnostischen Verfahren stimmen in diesem Fall mit dem mikrobiologischen Befund überein.

Im MRT waren in keinem dieser Fälle falsch positive Befunde zu beobachten. Somit ergibt sich in dieser experimentellen Studie kein Anhalt für eine Fehlinterpretation von postoperativen Veränderungen als Osteomyelitis.

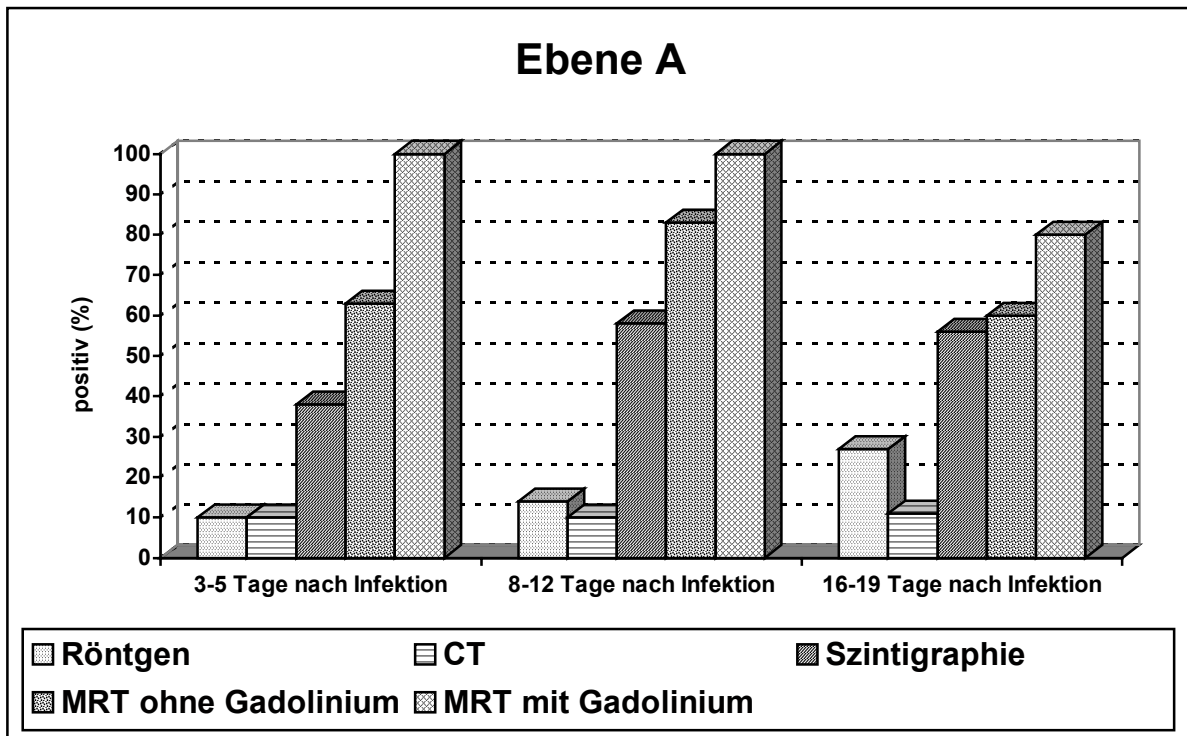


Abb. 25: Positive Befunde in den bildgebenden Verfahren - Ebene A

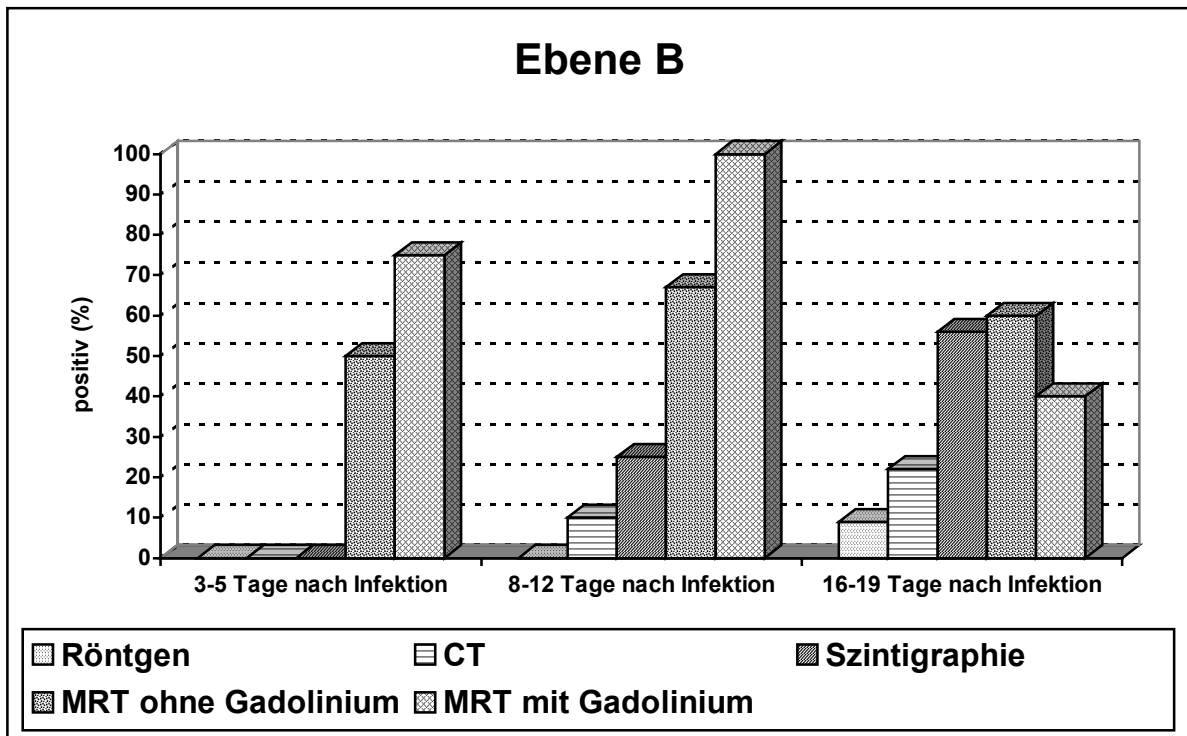


Abb. 26: Positive Befunde der bildgebenden Verfahren – Ebene B

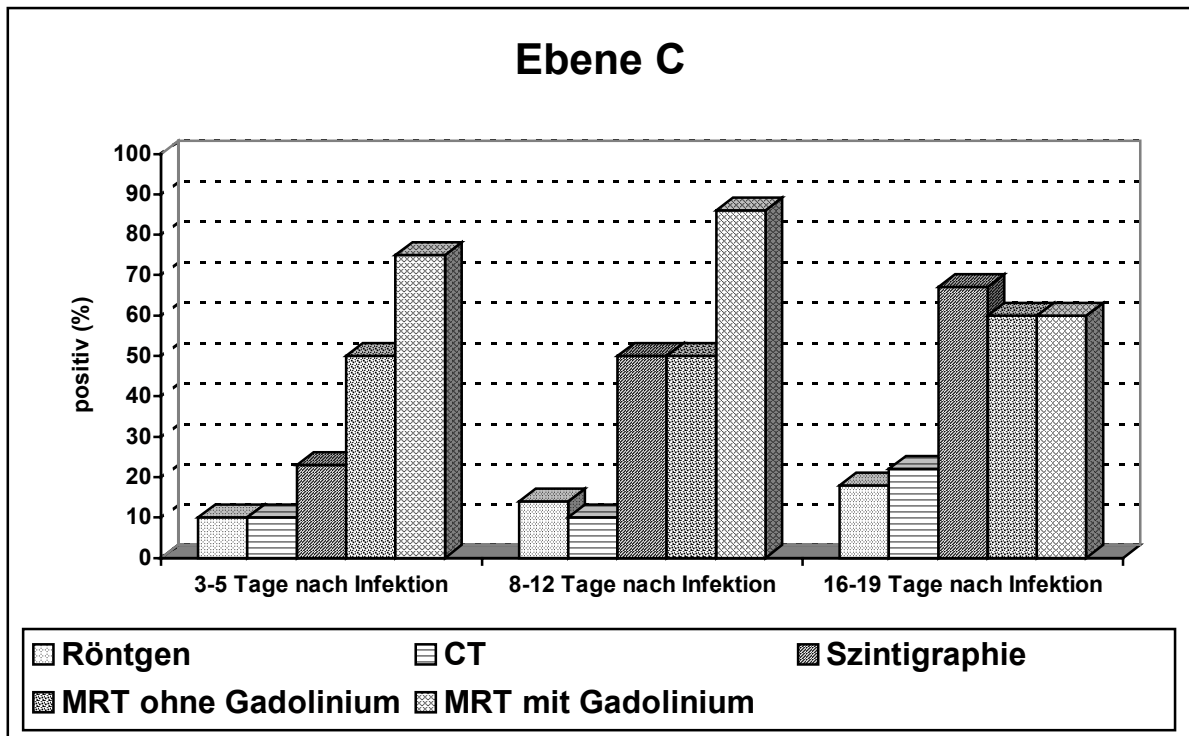


Abb. 27: Positive Befunde in den bildgebenden Verfahren – Ebene C

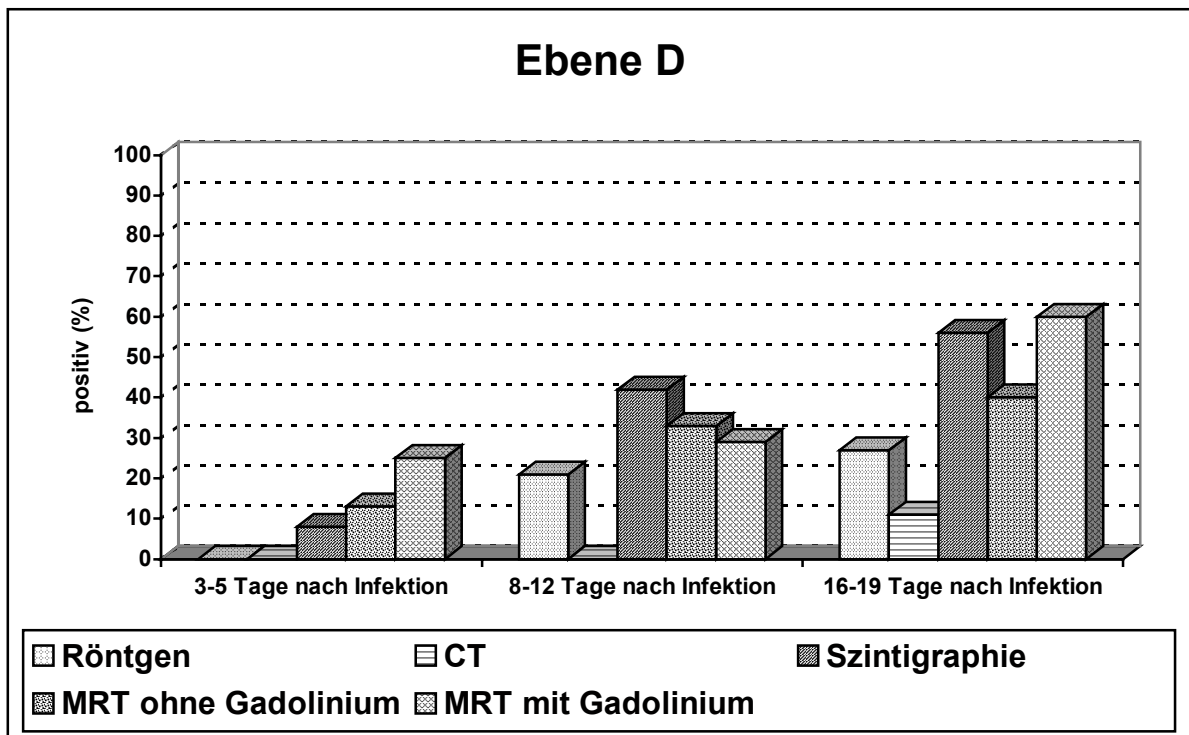


Abb. 28: Positive Befunde in den bildgebenden Verfahren - Ebene D

4 Diskussion

Die Osteomyelitis stellt auch heute noch ein ernstes klinisches Problem dar. Insbesondere im Falle der akuten Osteomyelitis bei Kindern hängt die Prognose entscheidend von einer frühzeitigen Einleitung der antibiotischen Therapie ab¹¹⁰. Daher sollte eine Untersuchungstechnik idealerweise eine frühzeitige und zuverlässige Diagnose gewährleisten. Obwohl sich häufig schon klinisch der Verdacht auf eine Osteomyelitis ergibt, sind bildgebende Verfahren entscheidend zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose und geben zusätzliche Informationen über die genaue Lokalisation und die Ausdehnung des Krankheitsprozesses. Desweiteren ermöglichen sie auch eine Beurteilung der entzündlichen Aktivität und beeinflussen somit nicht unerheblich das therapeutische Vorgehen²³.

Wegen ihrer guten räumlichen Auflösung, insbesondere aber aufgrund ihrer, gegenüber anderen bildgebenden Modalitäten überlegenen Kontrastauflösung von Muskulatur und anderen Weichteilstrukturen, hat die MRT zunehmend breiten Eingang in die Diagnostik des muskuloskelettalen Systems gefunden⁹⁵. Bekannt ist die ausserordentlich hohe Nachweissicherheit von pathologischen Knochenmarkveränderungen, z.B. bei Knochennekrosen und bei tumorösen Erkrankungen.^{40,61,129} In klinischen Untersuchungen sind auch entzündliche Knochenprozesse durch die MRT gut zu erfassen und meist mit höherer Sicherheit nachweisbar als mit anderen radiologischen Verfahren^{10,41,89,95,96,97,123,147}. Für die Diagnostik von Weichteilinfektionen wird diese Technik ebenfalls schon mit Erfolg eingesetzt^{55,101}. Obwohl verschiedene Untersuchungsverfahren zur Verfügung stehen, bleibt die Entzündungsdiagnostik dennoch problematisch. Auch die Kernspintomographie zeigt sich bei der Diagnostik der Osteomyelitis zu einem gewissen Grad limitiert²³.

Anhand der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen, die zwischen 1984 und 1986 durchgeführt wurden, sollte unter standardisierten Bedingungen die Wertigkeit der MRT für die Untersuchung entzündlicher Knochenprozesse bestimmt werden und eine Korrelation mit weiteren diagnostischen Verfahren sowie mit histologischen und bakteriologischen Befunden erfolgen. Ferner sollte auch der Effekt einer Kontrastmittelgabe sowie der Einfluss zeitlicher und anatomischer Faktoren ermittelt werden.

4.1 Anatomische Strukturen

Um pathologische Veränderungen nach erfolgter Infektion abgrenzen zu können, muss zuerst eine Darstellung der normalen anatomischen Strukturen beim Kaninchen in der untersuchten Körperregion erarbeitet werden.

Die Kompakta zeigt sich in allen Sequenzen signallos. Das Knochenmark in der Diaphyse ist T₁-gewichtet hyperintens bei etwas reduzierter Signalstärke in T₂-Wichtung. An den Hüftknochen und im Bereich der proximalen und distalen Epi- und Metaphyse findet sich eine eher intermediäre Signalgebung. Die Muskulatur hat in T₁- und T₂-Wichtung eine relativ niedrige Signalintensität, in Kontrast hierzu ist das subkutane und interfasziale Fettgewebe T₁-gewichtet deutlich hyperintens bei etwas niedrigerer Signalintensität in T₂-Wichtung. Ähnliche morphologische Verhältnisse beschreiben auch BELTRAN et al.¹¹ (1988) in ihren Untersuchungen am Kaninchen. Eine entsprechende Signalcharakteristik lässt sich auch beim Menschen erkennen¹²⁹.

Bei geringem Wassergehalt und nur wenigen freien Protonen, die Protonen sind in einem festen kristallinen Gitterverband gebunden, resultiert eine extrem lange T₁- und eine extrem kurze T₂-Zeit und der kortikale Knochen wird unabhängig von den Untersuchungsparametern signallos dargestellt^{28,137}. Die Kortikalis bzw. die Kompakta ist nur anhand der intensiven Signalgebung des Knochenmarks und der höheren Signalintensität der umgebenden Weichteilstrukturen kontrastreich abzugrenzen.

Die Signalintensitäten von Knochenmark ergeben sich aus dem Mischungsverhältnis der Komponenten Wasser, Fett und Protein. Wasser kann hierbei in unterschiedlich signalgebenden Aggregatzuständen vorliegen. Rotes, hämatopoetisches Knochenmark hat T₁-gewichtet eine niedrige Signalintensität, die etwas über der von Muskulatur liegt, bei leichter Signalanhebung T₂-gewichtet. Gelbes, nicht hämatopoetisches Knochenmark hat wegen seines grossen Fettanteils eine hohe Signalintensität T₁-gewichtet bei geringer Signalreduktion in T₂-Wichtung und erscheint ähnlich wie subkutanes Fett. Allerdings gibt es fließende Übergänge zwischen den beiden Arten von Knochenmark¹²⁹. Die Verteilung der Knochenmarktypen ist zudem altersabhängig³⁸. Bei den Kaninchen ist das diaphysäre Knochenmark somit als Fettmark einzustufen, während die intermediäre Signalintensität in der Spongiosa auf einen vermehrten Anteil von hämatopoetischem Knochenmark hinweist.

Normale Skelettmuskulatur grenzt sich durch eine intermediäre bis geminderte Signalhöhe vom subkutanen Fettgewebe ab. Die hohe Signalintensität des Fettgewebes ist bedingt durch den hohen Anteil an freibeweglichen Protonen und durch eine kurze T_1 -Zeit^{28,137}.

4.2 Signalveränderungen in der MRT bei Osteomyelitis

Ein geeignetes Infektionsmodell sollte eine störungsfreie Darstellung anatomischer Strukturen wie auch pathologischer Veränderungen in der MRT gewährleisten. Im Vorversuch ergeben sich durch die Implantation von Kirschnerdrähten jedoch ausgeprägte Signalauslöschungen. Letztere waren auch nach Entfernung der Drähte noch zu beobachten. Ähnliche Probleme treten auch bei Patienten nach Osteosynthese auf. Durch metallisches Fremdmaterial kommt es zu deutlichen Bildartefakten. Auch wenn das Fremdmaterial röntgenologisch vollständig entfernt ist, verbleibt Metallabrieb und verursacht starke Artefakte, die in der Regel eine zuverlässige diagnostische Beurteilbarkeit unmöglich machen¹²⁰. Das Modell nach HALLER⁶⁰ (1984) erweist sich somit als ungeeignet⁶⁰. Durch Einbringen von Silikonschläuchen kann das Auftreten von Artefakten vermieden werden.

Die MR-Tomogramme der vorliegenden Untersuchungen werden an einem Gerät durchgeführt, das primär für den klinischen Einsatz am Menschen vorgesehen ist. Aufgrund der relativ kleinen Dimensionen am Kaninchen ist die räumliche Auflösung für eine Detailbeurteilbarkeit teilweise grenzwertig.

Infiziertes, entzündlich verändertes Knochenmark ist gegenüber normalem Fettmark auf nativen T_1 -betonten Spinecho-Bildern gut als hypointense Zone abzugrenzen. Derart ausgeprägte Signalveränderungen sind an den nicht infizierten Femora der Gegenseite nicht zu beobachten. Auch im Nebenversuch finden sich keine falsch positiven Befunde. Postoperative Veränderungen werden somit nicht als Osteomyelitis fehlinterpretiert. Protonengewichtete und vor allem T_2 -gewichtete Bilder zeigen eine Signalanhebung im alterierten Knochenmark, die jedoch nicht so zuverlässig zu erkennen ist wie die Signalminderung in T_1 -Wichtung. Nach Applikation von Gadolinium-DTPA maskierten sich in T_1 -Wichtung die infizierten hypointensen Areale zum Teil und sind dann nicht mehr zuverlässig von normalem Knochenmark zu differenzieren. T_2 -gewichtet ergibt sich nach Kontrastmittel keine erhöhte Aussagekraft. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung T_1 -gewichteter nicht kontrastverstärkter Aufnahmen für den Nachweis intramedullärer Veränderungen bei entzündlichen Knochenprozessen.

CHANDNAI et al.³⁰ (1990) finden in ihren experimentellen Untersuchungen ein ähnliches Signalverhalten des entzündeten Knochenmarks. BELTRAN et al.¹¹ (1988) werten haupt-

sächlich eine Signalanhebung in T₂-Wichtung als Indikator für eine Osteomyelitis. Auch am Menschen werden eine niedrige Signalintensität in T₁-Wichtung bei gleichzeitiger Signalanhebung in T₂-Wichtung bei Osteomyelitis beobachtet^{41,89,96,97,120,123,129,147}. BELTRAN et al.¹⁰ (1987) stützen sich vorwiegend auf eine Signalanhebung in T₂-Wichtung. Den Einsatz von Kontrastmittel halten STÄBLER und REISER¹²⁰ (1994) für nicht erforderlich, wenn nur die Ausdehnung der Infektion im Knochenmark dargestellt werden soll.

Die beobachteten Signalveränderungen sind auf eine Durchsetzung des infizierten Knochenmarks durch Flüssigkeit und Entzündungszellen zurückzuführen, die eine längere T₁-Relaxationszeit aufweisen als normales Fettmark¹²³. Nach UNGER et al.¹²⁷ (1988) lassen sich entzündliche Weichteilveränderungen besser in T₂-gewichteten Sequenzen erkennen, während Infektionen des Knochenmarks besser T₁-gewichtete zur Darstellung kommen. Diese Beobachtungen können in der hier durchgeführten Studie bestätigt werden.

Wegen erhöhter Sensitivität für ödematöse Knochenmarkveränderungen werden zusätzlich STIR-Sequenzen sowie fettgesättigte T₂-gewichtete Aufnahmen empfohlen^{23,41,43,44,120,127,128}. Durch fettunterdrückte Sequenzen mit Kontrastmittel kann die Nachweisbarkeit der Osteomyelitis noch weiter verbessert werden⁹⁶.

Veränderungen in den umgebenden Weichteilen, die als parossales Ödem bzw. als parossale Infektausbreitung histologisch gesichert werden können, sind am deutlichsten auf T₂-betonten, sowie auf T₁-betonten Spinecho-Aufnahmen nach Gabe von Gadolinium-DTPA identifizierbar. Insbesondere nach Kontrastmittel findet sich ein intensives Enhancement (Anreicherung). Nativ T₁-gewichtete sind die Veränderungen der parossalen Abschnitte nicht so klar erkennbar. Der IR-Modus zeigt eine Signalminderung in den parossalen Weichteilen, bei denen der Kontrast gegenüber der Kortikalis des Knochens verloren geht.

Die MRT zeigt somit eine besonders hohe Empfindlichkeit für die parossale Infektionsausbreitung. Als histologisches Korrelat hierfür werden sowohl entzündlich-bakterielle Infiltrationen der angrenzenden Muskel- und Weichteilschichten gefunden sowie auch rein ödematöse Veränderungen mit Verquellung der Muskelschichten.

Auch in den experimentellen Untersuchungen von BELTRAN et al.¹¹ (1988) und CHANDNAI et al.³⁰ (1990) ergibt sich insbesondere auf T₂-gewichteten Aufnahmen ein überlegener Weichteilkontrast der MRT, wobei Abszesse und Zellulitis zu einem Grossteil differenziert werden können. Kontrastmittel kommt jedoch in beiden Fällen nicht zur Anwendung.

Auch bei der Untersuchung entzündlicher Weichteilprozesse am Menschen zeigt die MRT exzellenten Bildkontrast besonders auf T₂-gewichteten Sequenzen. Nach Kontrastmittelgabe findet sich an den Läsionen ein randständiges Enhancement. Mit der MRT ist die genaue Ausdehnung des Befundes zu bestimmen^{55,101}. Die Weichteilveränderungen bei Osteomyelitis am Menschen entsprechen nahezu den tierexperimentell erhobenen Befunden^{10,89,120,123,128}. In einer klinischen Untersuchung beschreiben ZYNAMON et al.¹⁴⁷ (1991) eine zuverlässige Abgrenzbarkeit von ossärer Defektausdehnung und Weichteilbeteiligung durch die MRT. Hierbei zeichnen sich die Weichteilläsionen ebenfalls durch hohe Signalintensität in T₂-Wichtung aus. MORRISON et al.⁹⁶ (1993) können in einer klinischen Studie nach Applikation von Kontrastmittel die meisten entzündlichen Läsionen erkennen bei guter Differenzierbarkeit zwischen Weichteilinfektion und Osteomyelitis. Auch hier findet sich typischerweise ein randständiges Enhancement.

Die Diagnose von Läsionen am kortikalen Knochen und von Periostreaktionen ist aufgrund der begrenzten Auflösung und der kleinen anatomischen Strukturen des Kaninchens etwas eingeschränkt. Daher können diskrete Erosionen des Knochens und die relativ schmalen periostalen Auflagerungen in der MRT nicht regelmässig nachgewiesen werden. Diese sind jedoch in einigen Fällen mit der konventionellen Röntgendiagnostik eindeutig erkennbar. Auch bei anderen experimentellen Arbeiten finden sich keine Angaben über derartige Läsionen^{11,30}, wobei jedoch CHANDNAI et al.³⁰ (1990) über CT kortikale Destruktionen sowie periostale und endostale Reaktionen beobachten können. Es ist also anzunehmen, dass auch hier die Probleme einer begrenzten räumlichen Auflösung vorliegen³⁰. Unter klinischen Bedingungen lassen sich entzündliche Veränderungen der Kompakta wie eine Kontrastmittelanreicherung bei Mehrperfusion oder ein von gut vaskularisiertem Bindegewebe umgebener Sequester in der MRT gut abgrenzen¹²⁰. Insgesamt wird aber die CT als beste Methode zur Beurteilung der kortikalen Knochenstrukturen angesehen²³.

4.3 Vergleich der bildgebenden Verfahren

In der vorliegenden Studie weist die MRT mit Kontrastmittel die besten Resultate auf. Bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt 3 bis 5 Tagen nach Infektion ergibt sich eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von ca. 89% und eine Treffsicherheit von ca. 94%. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt 8 bis 12 Tage nach Infektion finden sich Werte von jeweils 100%, 87% und ca. 93%, zum dritten Untersuchungszeitpunkt 16 bis 19 Tage nach Infektion von 100%, 100% und 100%. Die native MRT erbringt nicht ganz so gute aber verglichen mit den

alternativen Verfahren immer noch sehr befriedigende Werte. Auffällig ist hierbei insbesondere die relativ geringe Sensitivität zum letzten Untersuchungszeitpunkt mit knapp 67%. Auch in den frühen Stadien der Infektion scheint die Anwendung von Gadolinium-DTPA eindeutig vorteilhaft. Die Skelettszintigraphie ist zu den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten der MRT unterlegen, zeigt sich aber zum spätesten Zeitpunkt fast ebenbürtig zur MRT mit KM und schneidet im Vergleich zur nativen MRT sogar etwas besser ab. Überraschenderweise findet sich eine relativ hohe Spezifität für dieses Verfahren, die wohl durch die experimentelle Situation bedingt ist. Die Röntgenaufnahmen zeigen erwartungsgemäss eine niedrige Sensitivität bei jedoch hoher Spezifität und guter Treffsicherheit über den gesamten Beobachtungszeitraum. Zu den späteren Zeitpunkten hin ist eine leichte Verbesserung der Sensitivität zu beobachten, die jedoch deutlich niedriger liegt als bei der MRT und der Szintigraphie. Erstaunlich schlecht schneidet die CT ab mit der im Vergleich niedrigsten Sensitivität und Treffsicherheit bei jedoch relativ hoher Spezifität. Die Ergebnisse liegen zum Teil noch unterhalb der Werte der Röntgenuntersuchungen. Zu den späteren Untersuchungszeitpunkten hin findet sich somit eher noch eine Verschlechterung der Resultate.

BELTRAN et al.¹¹ (1988) finden in einer experimentellen Untersuchung am Kaninchen vergleichbare Ergebnisse beim Nachweis einer Osteomyelitis mit nativer MRT. Die Sensitivität beträgt hier 93%, die Spezifität 88% und die Treffsicherheit 89%. Im Vergleich zu szintigraphischen Methoden (Sensitivität: 93%, Spezifität: 79%, Treffsicherheit: 84%) ergeben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Auch zwischen Messungen 7 und 14 Tage nach Infektion können sie keine signifikanten Unterschiede feststellen¹¹. In einer weiteren experimentellen Studie am Kaninchen von CHANDNAI et al.³⁰ (1990) zeigt sich die native MRT (Sensitivität: 94%, Spezifität 93%, Treffsicherheit: 93%) der CT (Sensitivität: 66%, Spezifität: 97%, Treffsicherheit: 75%) deutlich überlegen. Beide Arbeitsgruppen können zudem deutliche Vorteile der MRT in der Beurteilung von entzündlichen Weichteilveränderungen beobachten.

Ähnliche Verhältnisse bieten sich auch im eigenen Untersuchungsgut, eine getrennte Betrachtung bezüglich Osteomyelitis und Weichteilinfektionen erfolgt jedoch nicht. Gadolinium-DTPA kommt bei beiden o.g. Studien nicht zum Einsatz, anhand der eigenen Ergebnisse zeichnen sich jedoch Vorteile durch den Einsatz von Kontrastmittel ab. Beim frühen Untersuchungszeitpunkt ergeben sich mit nativer MRT niedrigere Werte für Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit als bei CHANDNAI et al. (1990)³⁰. Dies ist möglicherweise durch den

früheren Zeitpunkt der Messung (3 –5 Tage gegenüber 7 Tagen) sowie auch durch den Einsatz eines MR-Tomographen mit niedrigerem Magnetfeld (0,35 bzw. 0,5 Tesla gegenüber 1,5 Tesla) zu erklären. Im Falle der CT ergeben sich in den eigenen Untersuchungen deutlich schlechtere Resultate. Dies ist möglicherweise auf eine unterschiedliche Untersuchungstechnik zurückzuführen. Die Scans werden nativ bei einer Schichtdicke von 4 mm durchgeführt, während CHANDNAI et al.³⁰ (1990) eine Schichtdicke vom 3mm und zusätzlich intravenöses Kontrastmittel verwenden. Zudem kommen auch unterschiedliche CT-Scanner zum Einsatz. Bei der Szintigraphie erzielten BELTRAN et al.¹¹ (1988) eine etwas höhere Sensitivität und Treffsicherheit 14 Tage nach Infektion im Vergleich zu den eigenen Resultaten 8 –12 Tage nach Infektion. Die Unterschiede sind am ehesten dadurch zu erklären, dass eine Drei-Phasen-Skelettszintigraphie zusätzlich ergänzt durch eine Entzündungsszintigraphie mit ⁶⁷Ga angewandt wird, während bei den eigenen Untersuchungen lediglich eine spätstatische Skelettszintigraphie erfolgt. Die zunehmende Sensitivität der Szintigraphie zu den späteren Messzeitpunkten ist wohl durch die Physiologie des Knochenstoffwechsels gegeben. Nach einer Läsion beginnt der Calcium-Einbau ab dem 3. bis 4. Tag, er erreicht sein Maximum aber erst nach 2 bis 3 Wochen¹¹⁹.

Da bei experimentellen Arbeiten lediglich beurteilt wird, ob eine Erkrankung vorliegt oder nicht und keine Differenzierung im Hinblick auf verschiedene Erkrankungen erfolgt, können insbesondere die ermittelten Werte für die Spezifität nicht direkt auf klinische Verhältnisse extrapoliert werden³⁰. Dies muss bei der folgenden Betrachtung klinischer Untersuchungen berücksichtigt werden.

Für die Untersuchung muskuloskelettaler Infektionen bzw. der Osteomyelitis werden klinisch mehrere diagnostische Modalitäten wie Röntgenaufnahmen, konventionelle Tomographie, CT, MRT sowie szintigraphische Verfahren eingesetzt^{23,30}.

Röntgenaufnahmen zeigen als früheste Zeichen einer Infektion lediglich subtile Veränderungen im Sinne einer fokalen Schwellung der tiefen Weichteilstrukturen bedingt durch vaskuläre Reaktionen und Ödembildung. Einige Tage später werden auch oberflächlichere Gewebeschichten betroffen. Eine Osteomyelitis führt zu unscharf berandeten Aufhellungen insbesondere in der Metaphyse langer Röhrenknochen, die sich bis über die Epiphysenfuge erstrecken können. Es kommt zu einem Verlust an Knochensubstanz mit kortikalen Erosionen und schliesslich zu einer Penetration des Entzündungsprozesses nach subperiostal mit Bildung einer Periostitis. Typischerweise sind Osteodestruktionen durch eine Osteomyelitis röntge-

nologisch aber erst 2 Wochen nach dem Beginn einer bakteriellen Infektion zu beobachten. Im Vergleich zu pathologischen Untersuchungen ist das Ausmass der erkennbaren Destruktionen üblicherweise deutlich geringer. Der Verlust an Knochenmineral muss etwa 50 bis 75% betragen, um eine Läsion auf Röntgenaufnahmen abgrenzen zu können. Die röntgenmorphologischen Veränderungen sind aber nicht spezifisch für eine Osteomyelitis²³.

In einer Untersuchung an 104 Patienten ermitteln TUMEH et al.¹²⁵ (1987) für eine aktive Osteomyelitis eine Sensitivität von 37% bei einer Spezifität von 84%, wenn zweifelhafte Fälle als negativ gewertet werden, bzw. von 51% und 80%, wenn zweifelhafte Fälle als positiv eingestuft werden. Anhand des Vergleichs serieller Röntgenaufnahmen bei 24 Patienten finden sie eine Sensitivität von 14% und eine Spezifität von 70%. Vorbestehende Alterationen des Knochens z.B. durch Trauma oder andere Krankheitsprozesse erschweren hierbei durch extensives Remodelling und Sklerose die Diagnose. Als hoch spezifisch für eine Osteomyelitis beurteilen sie das Vorliegen eines Sequesters¹²⁵. Diese Ergebnisse sind mit den eigenen Resultaten jedoch nur sehr eingeschränkt vergleichbar, da die Beobachtungen sich am klinischen Krankengut über einen langen Zeitraum erstrecken und zusätzlich andere Erkrankungen des Knochens vorbestehen. AL-SHEIKH et al.² (1985) geben für Röntgenaufnahmen eine Sensitivität von 60% an bei einer Spezifität von 67%, MAGNUSON et al.⁸⁷ (1985) finden an 98 Patienten eine Sensitivität von 58%, eine Spezifität von 39% und eine Treffsicherheit von 48%. Bei Anwendung szintigraphischer Methoden können alle o.g. Autoren höhere Sensitivitäten verzeichnen^{2,87,125}.

Auch im eigenen Untersuchungsgut erweisen sich Röntgenaufnahmen im Vergleich zur Skelettszintigraphie und insbesondere zur MRT als wenig sensitives Untersuchungsverfahren vor allem in frühen Krankheitsstadien. Zu den späteren Beobachtungszeitpunkten verbessert sich die Sensitivität etwas, da dann wohl knöcherne Umbauvorgänge mit Mineralverlust eingetreten sind. Die Sensitivität von 50% zum dritten Beobachtungszeitpunkt ist in etwa vergleichbar mit den klinisch angegebenen Werten.

In der Computertomographie können corticale und medulläre Knochendestruktionen wie auch periostale Reaktionen häufig früher nachgewiesen werden als in Röntgenaufnahmen. Die Ausdehnung der Osteomyelitis sowie ein Befall von Weichteilstrukturen kann genau erfasst werden⁵⁴. Aufgrund guter räumlicher Auflösung lassen sich insbesondere Fisteln und Sequester^{102,140} sowie auch kortikale Erosionen und Fremdkörper²³ mit dieser Methode gut abgrenzen. Als Zeichen einer Osteomyelitis beschriebenen RAM et al.¹⁰² (1981) zudem das

Auftreten von intraossären Gaseinlagerungen. Die Anwendung von Kontrastmittel kann die Abgrenzbarkeit von Weichteilinfektionen und Fisteln verbessern sowie bei der Differenzierung von Nekrose und umgebender Kapsel hilfreich sein²³. Abszesse stellen sich nach Kontrastmittelgabe als hypodense Areale mit ringförmigem Enhancemet dar³⁰. Probleme ergeben sich jedoch bei Patienten mit Endoprothesen oder anderen Metallimplantaten. Durch Aufhärungsartefakte kommt es hier zu einer deutlichen Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft^{23,30}. TUMEH et al.¹²⁵ (1987) finden die CT beim Nachweis von Sequestern im Vergleich zu Röntgenaufnahmen überlegen. BELTRAN et al.¹⁰ (1987) konnten mittels CT bei 7 Patienten Weichteilabszesse in 5 Fällen und Osteomyelitiden in 4 Fällen korrekt diagnostizieren, wobei keine falsch negativen Befunde zu verzeichnen sind. Ein parossaler Weichteilabszess wird in der CT jedoch erst nach Korrelation mit den MR-Aufnahmen erkannt. Insgesamt sehen sie die MRT insbesondere bezüglich der Beurteilung der Weichteile jedoch als überlegen an.

In den eigenen Untersuchungsergebnissen erbringt die CT jedoch die schlechtesten Ergebnisse. Dies ist am ehesten auf die relativ kleinen anatomischen Verhältnisse am Kaninchen zurückzuführen, dürfte aber auch in der Untersuchungstechnik selbst begründet sein, da eine relativ dicke Schichtung und kein intravenöses Kontrastmittel eingesetzt werden.

Für die Entzündungsszintigraphie verwendet man klinisch eine ganze Reihe von Tracern. Die grundlegende Untersuchungstechnik stellt hierbei die Skelettszintigraphie dar^{7,115}. Bereits frühzeitig erkennen DUSZYNSKI et al.³⁹ (1975) die Wertigkeit der Knochenszintigraphie für die Diagnostik der Osteomyelitis. GILDAY et al.⁵³ (1975) schlagen zusätzlich die Durchführung frühstatischer Aufnahmen vor, um die arterielle Anflutung und die venöse Blutpoolphase als zusätzliches diagnostisches Kriterium verwenden zu können. In der Klinik wird heute grundsätzlich die Drei-Phasen-Technik eingesetzt^{7,110,115}. Bei floriden Entzündungen findet sich hierbei eine regional erhöhte arterielle Anflutung mit vermehrtem Blutpooling und ein fokal gesteigerter Knochenstoffwechsel¹¹⁰. SCIUK et al.¹¹⁷ (1992) stellen bei der Skelettszintigraphie für die Perfusions- und Blutpoolszintigraphie eine Sensitivität von 67%, eine Spezifität von 71% und eine Treffsicherheit von 70% fest, für die späte Mineralisationsphase liegen die Werte bei 92%, 24% und 48%.

Da bei den eigenen experimentellen Untersuchungen werden nur spätstatische Aufnahmen angefertigt.

Im klinischen Einsatz trägt die Drei-Phasen-Technik zu einer besseren Differenzierung von Weichteilinfekten (1. und 2. Phase positiv, 3. Phase negativ) und einer Osteomyelitis (alle 3 Phasen positiv) bei⁷. Eine zusätzlich Steigerung der Spezifität lässt sich durch eine Vier-Phasen-Szintigraphie mit einer zusätzlichen Spätaufnahme nach 24 Stunden erreichen^{3,70}. Da in osteomyelitischen Entzündungsherden Geflechtknochen vorliegt, der im Vergleich zu normalem lamellärem Knochen eine längere Traceraufnahme (bis zu 24 Stunden) aufweist, lassen sich Begleitreaktionen gesunden Knochens bei einem Weichteilinfekt von einem knöchernen Infekt differenzieren. Eine quantitative Auswertung des uptakes zeigt sich hierbei vorteilhaft⁷⁰. Da eine Entzündungsszintigraphie jeweils als Ganzkörperverfahren durchgeführt wird, erlaubt sie zudem eine Diagnostik bei unbekannter Lokalisation oder bei multifokalen Entzündungsherden¹¹⁵. Neben der bewährten, hochsensitiven aber nicht immer ausreichend spezifischen Mehrphasen-Skelettszintigraphie kommen zunehmend spezifische Entzündungsmarker allein oder in Kombination mit der Skelettszintigraphie zum Einsatz¹¹⁵. Es werden hierbei ⁶⁷Gallium-Zitrat^{2,125}, ¹¹¹In-markierte autogene Leukozyten^{2,10,87,89,112}, ^{99m}Tc-HMPAO-markierte autogene Leukozyten^{81,99}, ^{99m}Tc-markiertes humanes Immunglobulin¹¹⁶ und neuerdings auch ^{99m}Tc-markierte monoklonale Granulozyten-Antikörper^{8,67,75,107,116} sowie ^{99m}Tc-markierte Granulozyten-Antikörperfragmente^{9,57,71} verwendet. Aktuell wird auch die Positronen Emissions Tomographie (PET) mit ¹⁸F-Fluordeoxyglucose (FDG) zur Entzündungsdiagnostik eingesetzt^{58,59,74,82,92}. Hierdurch lässt sich vor allem die Ausdehnung einer chronischen Osteomyelitis mit hoher Genauigkeit nachweisen. Im Bereich des Stammskelettes zeichnen sich im Vergleich zur Leukozytenszintigraphie Vorteile ab. Die Sensitivität liegt bei 100%, die Spezifität bei 92% und die Treffsicherheit bei 97%⁵⁹. Bei Spondylitiden finden sich bessere Resultate mit FDG-PET im Vergleich zur MRT sowie zu anderen szintigraphischen Methoden. Die Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit ergibt sich für FDG mit 100%, 87%, 96%, für die MRT zu 82%, 85%, 81%, für die Entzündungsszintigraphie mit ⁶⁷Ga zu 73%, 61%, 80% und für die Skelettszintigraphie zu 91%, 50%, 80%⁵⁸. Der Versuch, im eigenen Untersuchungs-gut, beim Kaninchen eine Leukozytenszintigraphie durchzuführen, ist in zwei Fällen aufgrund methodischer Probleme gescheitert, so dass darauf verzichtet werden musste. Da die Fragestellung die Sensitivität war, scheint diese Einschränkung nicht von entscheidender Bedeutung. Spezifische szintigraphische Entzündungstracer werden somit in der eigenen Studie nicht angewandt.

AL-SHEIKH et al.² (1985) können bei 21 Patienten eine hohe Sensitivität der Skelettszintigraphie von 100% bei jedoch niedriger Spezifität von 25% feststellen. Röntgenaufnahmen sind mit einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 67% deutlich unterlegen. Eine Verbesserung der Spezifität können sie durch zusätzlichen Einsatz von ¹¹¹In-markierten Leukozyten mit 75% und ⁶⁷Gallium mit 83% erreichen, die Sensitivität beider Tracer zeigt sich mit jeweils 80% jedoch der Skelettszintigraphie unterlegen. Ähnliche Ergebnisse berichten MAGNUSON et al.⁸⁷ (1988) mit einer Sensitivität von 100% einer Spezifität von 18% und einer Treffsicherheit von 53% für die Skelettszintigraphie, durch ¹¹¹In-markierte Leukozyten können sie Spezifität und Treffsicherheit auf 73% bzw. 81% verbessern, die Sensitivität der Skelettszintigraphie wird mit 88% jedoch nicht erreicht. Im Vergleich zu Röntgenaufnahmen zeigen sich die szintigraphischen Methoden aber deutlich überlegen. Eine hohe Sensitivität (92%) bei jedoch niedriger Spezifität (24%) verzeichnen auch SCIUK et al.¹¹⁷ (1992) für die Skelettszintigraphie. Die Treffsicherheit liegt bei 48%. ISRAEL et al.⁷⁰ (1987) erreichen durch Anwendung der Vier-Phasen-Skelettszintigraphie eine Sensitivität von 82%, eine Spezifität von 92% und eine Treffsicherheit von 85%, wobei sie anhand der 24h-Spätaufnahmen gut zwischen Osteomyelitis und Weichteilinfekten differenzieren können.

Die hohe Sensitivität der Skelettszintigraphie bei entzündlichen Knochenveränderungen bestätigt sich auch anhand der eigenen Ergebnisse. Insbesondere zum letzten Beobachtungszeitpunkt wird eine hohe Sensitivität von 100% erreicht. Zu früheren Zeitpunkten ergeben sich jedoch deutlich niedrigere Werte. Möglicherweise ist dies dadurch bedingt, dass lediglich spätstatische Aufnahmen angefertigt werden.

Bei klinischen Arbeiten lässt sich zudem auch der Beginn einer Infektion meist nicht exakt ermitteln. Zwar ermöglicht es die Skelettszintigraphie eine Osteomyelitis bereits kurz nach Beginn der Symptome zu diagnostizieren, während Röntgenaufnahmen erst nach 10 – 14 Tagen entsprechende Zeichen aufweisen^{27,39}. Dennoch zeigt die MRT in den eigenen Ergebnissen bereits zu früheren Zeitpunkten mehr positive Befunde auf. Ein Infektnachweis erscheint somit noch etwas früher möglich. Probleme in der Diagnostik ergeben sich bei der Skelettszintigraphie zudem durch vorbestehende Knochenalterationen^{7,125}. Diese beeinflussen insbesondere die Spezifität negativ, da die verwendeten Phosphatkomplexe sich unspezifisch an Regionen mit erhöhter Knochenumbauaktivität anlagern. Derartige Probleme scheinen die MRT weniger zu beeinträchtigen, da in der Regel eine höhere Spezifität als bei der Skelettszintigraphie festzustellen ist. Dennoch sind auch die Signalveränderungen in der MRT nicht

spezifisch für eine Osteomyelitis und lassen sich auch bei anderen pathologischen Konditionen wie z.B. Frakturen Knocheninfarkten oder Tumorerkrankungen beobachten^{41,89,123,147}.

In mehreren Arbeiten wird die Skelettszintigraphie der MRT vergleichend gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich die MRT häufig überlegen oder zumindest ebenbürtig bezüglich der Sensitivität, schneidet bezüglich der Spezifität in der Regel jedoch besser ab. An relativ kleinen Patientenkollektiven sehen BELTRAN et al.¹⁰ (1987) und TANG et al.¹²³ (1988) Vorteile der MRT gegenüber der Skelettszintigraphie sowie MASON et al.⁸⁹ (1989) im Vergleich zur Entzündungsszintigraphie mit ¹¹¹In-markierten Leukozyten. Insbesondere die Weichteilverhältnisse lassen sich in der MRT besser beurteilen. UNGER et al.¹²⁷ (1988) können durch die Skelettszintigraphie beim Nachweis einer Osteomyelitis eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 65% erreichen, die MRT schneidet im Vergleich mit 96% und 92% deutlich besser ab. ZYNAMON et al.¹⁴⁷ (1991) verzeichnen für die MRT eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 89% und eine Treffsicherheit von 97% gegenüber 89%, 56% und 81% im Falle der Skelettszintigraphie. MAZUR et al.⁹¹ (1995) finden bei Kindern mit der Skelettszintigraphie relativ schlechte Werte für Sensitivität mit 64% und Spezifität mit 71%, die MRT ist deutlich überlegen mit 97% bzw. 92%. MORRISON et al.⁹⁶ (1993) ermitteln für die native MRT eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von lediglich 53%, die jedoch gegenüber der Dreiphasen-Skelettszintigraphie mit 61% bzw. 33% eindeutig besser abschneidet. Die relativ schlechten szintigraphischen Ergebnisse in dieser Studie werden auf die hohe Anzahl komplizierter klinischer Fälle zurückgeführt. Durch Einsatz von Kontrastmittel und einer fett-supprimierten T₁-gewichteten Sequenz können die Ergebnisse der MRT auf eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 93% noch verbessert werden⁹⁶.

Auch in den eigenen Ergebnissen kann durch Gadoliniumgabe eine Verbesserung der Sensitivität gegenüber der nativen MRT erzielt werden, eine fettgesättigte Sequenz kommt dabei aber nicht zum Einsatz. Die Ergebnisse der Skelettszintigraphie fallen im eigenen Untersuchungsgut besser aus, vermutlich weil es keine komplizierten Fälle enthält.

GRATZ et al.⁵⁸ (2002) hingegen erreichten mit der Skelettszintigraphie sogar eine etwas höhere Sensitivität von 91% gegenüber der MRT mit 82% bei jedoch niedrigerer Spezifität mit 50% gegenüber 85%.

Gute Resultate der MRT in der Entzündungsdiagnostik werden auch von MODIC et al.⁹⁴ (1986) bei Infektionen der Wirbelsäule angegeben (Sensitivität: 96%, Spezifität: 92%). Bei MORRISON et al.⁹⁷ (1995) finden sich in der MRT unterschiedliche Werte bei Diabetikern

(Sensitivität: 82%, Spezifität: 80%) und Nichtdiabetikern (Sensitivität: 89%, Spezifität: 94%). Die schlechteren Ergebnisse in der ersten Gruppe werden zurückgeführt auf falsch positive Befunde durch eine häufig vorliegende neuropathische Osteoarthropathie (33%) und periphere Gefässerkrankungen (19%). Derartige Veränderungen komplizieren die Beurteilung MR-tomographischer Aufnahmen⁹⁷. Durch Einsatz einer short-tau inversion-recovery (STIR) Sequenz erreichen ERDMAN et al.⁴¹ (1991) eine hohe Sensitivität von 98% bei einer Spezifität von 75%. Durch Mitbeurteilung T₂-gewichteter Aufnahmen lässt sich die Spezifität auf 82% steigern bei unveränderter Sensitivität.

Fettgesättigte und STIR-Sequenzen kommen bei den eigenen Untersuchungen nicht zum Einsatz, dennoch kann durch die MRT eine sehr hohe Sensitivität erreicht werden. Vorteilhaft erweist sich dabei der Einsatz von intravenösem Kontrastmittel. In der klinischen Situation stellen sich die Verhältnisse jedoch meist komplexer dar, so dass sich in diesem Fall durchaus ein diagnostischer Zugewinn durch Fettsättigung und STIR-Sequenz ergeben dürfte.

4.4 Regionale Verteilung der Osteomyelitis

Anhand der Aufteilung in verschiedene anatomische Ebenen können mit der MRT am häufigsten entzündliche Läsionen in den proximalen Femurabschnitten lokalisiert werden. Dies ist insbesondere bei den frühen Beobachtungszeitpunkten zu erkennen. Bei den übrigen Untersuchungsverfahren ist eine solche Verteilung allenfalls ansatzweise zu beobachten. Möglicherweise liegt hier eine unterschiedliche Infektausbreitung zugrunde. Bekannt ist eine unterschiedliche Verteilung der Osteomyelitis bei Kindern aufgrund verschiedener anatomischer Gegebenheiten. Bis etwa zum zweiten Lebensjahr wird die Epiphyse von Ästen der Arteria nutrica der Diaphyse versorgt, so dass die Infektion von der Metaphyse auf die Epiphyse übergreifen und zu einer septischen Arthritis mit Destruktion der Epiphysenfuge führen kann. Bei älteren Kindern verhindert die Epiphysenfuge ein Übergreifen der Infektion auf das Gelenk. Die Entzündung breitet sich nun entlang der Volkmann- und Havers-Kanäle aus mit Bildung subperiostaler Abszesse. Von hier aus ist eine Ausbreitung ins umgebende Weichteilgewebe möglich¹¹⁰. Häufigste Lokalisation bei der akuten Osteomyelitis sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen, die wegen des verminderten regionalen Blutflusses und fehlender Phagozyten in den regionalen Kapillaren eine erhöhte Empfindlichkeit aufweisen⁶. Da die Kaninchen nicht geschlossene Epiphysenfugen aufweisen, ist somit ein Verteilungsmuster des Infektes wie bei älteren Kindern anzunehmen. Die Manifestation der Infektion in den proximalen Femurabschnitten lässt sich hierbei durch eine verminderte Resistenz im Be-

reich der Metaphyse erklären. Andererseits ist auch ein Einfluss der Technik der experimentellen Infektion möglich sowie eine schlechtere Auflösung der MRT im Bereich der anatomisch kleineren diaphysären Regionen. Bei der Zahl der gefundenen infektiösen Läsionen ist die MRT mit Gadolinium überlegen gefolgt von der nativen MRT und der Skelettszintigraphie. Röntgenaufnahmen und CT weisen nur sehr wenige Läsionen nach.

4.5 Übersicht und Ausblick

Die Diagnostik der Osteomyelitis ist trotz erheblicher Fortschritte immer noch nicht unproblematisch. Dies belegt eine große Anzahl an Arbeiten zu diesem Thema sowie die Vielzahl bildgebender Verfahren die in der klinischen Medizin eingesetzt werden. Neben der Röntgentechnik, die nach wie vor als Basisdiagnostik eingesetzt wird, werden eine ganze Reihe weiterer bildgebender Modalitäten angewandt. Einerseits sind dies morphologische Untersuchungstechniken wie CT oder MRT, andererseits auch Verfahren der Funktionsdiagnostik wie die Szintigraphie. Die Vergleichbarkeit dieser Methoden ist hierbei nicht vollständig gegeben, da sie unterschiedliche pathologische Veränderungen erfassen und sich zum Teil ergänzen.

Vor allem auf dem Gebiet der Schnittbilddiagnostik und besonders der MRT konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt werden. Die CT und besonders die MRT haben dabei mittlerweile Eingang in die klinische Routinediagnostik gefunden und werden jetzt bei zahlreichen klinischen Fragestellungen, insbesondere auch bei der Osteomyelitisdiagnostik eingesetzt. Etwa parallel hierzu haben sich auch die nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden weiterentwickelt. Als Basisuntersuchung wird nach wie vor die Mehrphasenskelettszintigraphie eingesetzt, die bei einem negativen Ergebnis einen floriden Entzündungsprozess mit hoher Sicherheit ausschließen kann. Eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität durch Spätaufnahmen nach 24 Stunden wurde beschrieben, diese werden jedoch in der klinischen Routine selten durchgeführt. Durch die radioaktive Markierung von Leukozyten können floride Entzündungsprozesse spezifisch erfaßt werden. Eine weitere Verbesserung der Methode und eine vereinfachte Anwendung konnte durch den Einsatz von markierten Leukozytenantikörpern und –antikörperfragmenten erreicht werden, wobei allerdings die Sensitivität im Vergleich zur MRT nach wie vor unterlegen ist. Einen weiteren Fortschritt in der Entzündungsdiagnostik verspricht die Positronen Emissions Tomographie (PET) mit ^{18}F FDG besonders bei der chronischen Osteomyelitis und bei Spondylodiszitiden.

In den eigenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass pathologische Veränderungen nach experimentell induzierter Osteomyelitis sich in der MRT exzellent beurteilen lassen.

Besonders infiziertes Weichteilgewebe sowie die Infektausdehnung ist im Vergleich zu den anderen diagnostischen Modalitäten deutlich besser zu erfassen.

Gegenüber anderen diagnostischen Verfahren wie Röntgen, CT und Szintigraphie zeigt sich die MRT vor allem in frühen Krankheitsstadien überlegen, wobei die Anwendung von Gadolinium-DTPA die Sensitivität noch verbessert. Die schlechtere Sensitivität der Szintigraphie in den frühen Krankheitsphasen ist am ehesten durch Veränderungen zu erklären, die lediglich im Markraum bzw. in den parossalen Weichteilen lokalisiert sind und somit nicht zu erkennbaren Veränderungen des Knochenstoffwechsels führen. Erst im späteren Zeitraum erbringt auch die Skelettszintigraphie gleich gute Resultate wie die MRT. Die Computertomographie und die konventionelle Röntgendiagnostik erweisen sich als relativ unempfindlich im Nachweis der Osteomyelitis, wenngleich zum letzten Untersuchungszeitpunkt in einigen Fällen ausgeprägte Osteolysen epi-/metaphysär und deutliche periostale Knochenreaktionen diaphysär zu sehen sind. Röntgenaufnahmen und die CT zeigen sich zu allen Zeitpunkten sowohl der MRT, als auch der Szintigraphie unterlegen.

Insgesamt können mit der MRT die meisten entzündlichen Läsionen entdeckt werden, wobei die kontrastverstärkte MRT der nativen überlegen ist. Obwohl die Veränderungen der Signalintensität in der MRT letztendlich nicht spezifisch sind, ist doch der Gewebekontrast wesentlich höher als bei anderen diagnostischen Verfahren.

Wie bereits oben erwähnt, ist die Untersuchung von muskuloskelettalen Infektionen durch die MRT mittlerweile ein Bestandteil der klinischen Routinediagnostik. Neben gerätetechnischen Entwicklungen wie stärkeren und homogeneren Hauptmagnetfeldern, leistungsfähigeren Gradientensystemen und weiterentwickelter, schnellerer elektronischer Datenverarbeitung tragen auch neuere Sequenzen zu einer Verbesserung der Diagnostik bei. Besonders zu erwähnen ist hier die „shot-tau inversion-recovery“-Sequenz, die durch eine Unterdrückung des Fettsignales eine hochempfindliche Darstellung von Flüssigkeitsansammlungen und ödematösen Veränderungen ermöglicht. Ähnliche Effekte kann man auch mit der spektralen Fettsättigungstechnik erzielen, wobei in T₂-Wichtung ebenfalls Flüssigkeitsdepots und Ödeme in T₁-Wichtung nach Gadolinium-DTPA Kontrastmittelanreicherungen sehr sensitiv zu erfassen sind. Zudem konnten durch schnelle Untersuchungssequenzen (z. B. Turbospinecho, Turbogradientenecho etc.) die Untersuchungszeiten deutlich reduziert werden. Durch geeignete Geräteeinstellung ist somit auch eine Verbesserung der räumlichen Auflösung in einem vertretbaren Zeitrahmen möglich.

Theoretisch ist in Zukunft auch eine Markierung von Antikörpern mit Gadolinium-Komplexen und somit eine spezifische Kontrastierung von Entzündungsherden vorstellbar.

5 Zusammenfassung

Der Vergleich MR-tomographischer Schichtbilder und makroskopischer Schnitte belegt die kontrastreiche Darstellbarkeit anatomischer Strukturen durch die MRT am Kaninchen mit klinisch gebräuchlichen Tomographiesystemen. Nach experimentell induzierter Osteomyelitis ist entzündlich verändertes Knochenmark sehr gut auf nativen T₁-gewichteten Sequenzen als hypointense Zone zu erkennen bei Signalanhebung in T₂-Wichtung. Nach Gadoliniumgabe sind die Entzündungsherde noch besser abgrenzbar. Infiziertes Weichteilgewebe lässt sich hervorragend erkennen und durch eine deutliche, typischerweise randständig betonte Kontrastmittelanreicherung ist eine Differenzierung von Abszesshöhle und -kapsel gut möglich.

Die Sensitivität ergibt sich 3 bis 5, 8 bis 12 und 16 bis 19 Tage nach Infektion für die native MRT zu 80%, 100% und ca. 67%. Sie ist somit den anderen diagnostischen Modalitäten wie Röntgen (ca. 29%, ca. 46%, 50%), CT (ca. 29%, ca. 13%, ca. 17%) und Szintigraphie (60%, ca. 78%, 100%) zu den ersten beiden Beobachtungszeitpunkten überlegen. Der Einsatz von Gadolinium-DTPA verbessert die Sensitivität noch (100%, 100%, 100%). Zum letzten Beobachtungszeitpunkt erbringt die Skelettszintigraphie eine gleich hohe Sensitivität. Infektausdehnung und entzündliche Weichteilveränderungen sind mit der MRT jedoch erheblich besser zu beurteilen. Röntgenaufnahmen und CT zeigen sich zu allen Zeitpunkten sowohl der MRT, als auch der Szintigraphie unterlegen.

In der MRT zeigen sich regionale Unterschiede beim Nachweis einer Osteomyelitis, wobei in frühen Krankheitsstadien die meisten entzündlichen Läsionen in den proximalen Femurabschnitten erkannt werden. Dieses Phänomen ist bei den anderen Diagnoseverfahren nicht so ausgeprägt zu beobachten. Neben einer unterschiedlichen Infektausbreitung ist somit auch eine unterschiedlich gute Beurteilbarkeit der anatomischen Abschnitte anzunehmen.

Insgesamt ist die MRT für die Diagnostik der Osteomyelitis hervorragend geeignet und anderen Untersuchungsverfahren überlegen. Durch den Einsatz von Kontrastmittel ergibt sich eine weitere Verbesserung der Sensitivität. Im klinischen Gebrauch konnte durch Fettsuppression und STIR-Sequenz mittlerweile eine weitere Verbesserung erreicht werden.

Neben der Anwendung in der Humanmedizin ist prinzipiell auch ein Einsatz in der Veterinärmedizin vorstellbar.

6 Summary

Possibilities of early diagnosis of osteomyelitis by magnetic resonance tomography - experimental studies in rabbits

Correlation of MR-images and macroscopic sections demonstrates, that anatomical structures of rabbits can be excellently visualized by MRT. Clinically used MR-systems are able to provide satisfactory resolution. Following experimentally induced osteomyelitis infected bone marrow can be detected by decreased signal on native T₁-weighted and increased signal on T₂-weighted images. After administration of gadolinium-DTPA marked enhancement can be observed. Detection of soft-tissue infection is superior on T₂-weighted scans showing high signal intensity. After administration of gadolinium DTPA rim enhancement provides good differentiation of abscessmembrane.

Especially in earlier stages of disease (3 to 5, 8 to 12 and 12 to 19 days post infection) the sensitivity of native MRT (80%, 100%, about 67%) is superior compared to other diagnostic modalities, e.g. radiography (about 29%, about 46%, 50%), CT-scan (about 29%, about 13%, about 17%) and scintigraphy (60%, about 78%, 100%). Gadolinium-DTPA increases sensitivity (100%, 100%, 100%). At the end of the observation period bone scintigraphy provides the same sensitivity. MRT, however, is superior in detecting involvement of bone marrow and soft-tissue infection. Compared to scintigraphy and MRT radiography and CT-scan shows lower sensitivity during the whole observation period.

Regional differences in detecting osteomyelitis can be recognized using MRT, less using other modalities. In early stages of the disease most infectious lesions are detected in the proximal femur. Explanation can be a different involvement of the femur, but also a different diagnostic potential of MRT concerning different anatomical regions.

All in all MRT is an excellent tool in the diagnosis of osteomyelitis and is superior to other imaging modalities. Application of contrast material provides further improvement in sensitivity. In the clinical use fat suppression and STIR-sequence have provided further improvement. The role of MRT as a diagnostic instrument in osteomyelitis is established in clinical medicine and seems promising in veterinary medicine.

7 Literaturverzeichnis

- 1) *Adler CP* (1983)
Knochenkrankheiten. Diagnostik makroskopischer, histologischer und radiologischer
Strukturveränderungen des Skeletts
7. Knochenentzündung
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 101-127
- 2) *Al-Sheikh W, Sfakianakis GN, Mnyamneh W, Hourani M, Heal A, Duncan RC, Burnett
A, Ashkar FS, Serafini AN* (1985)
Subacute and chronic bone infections: diagnosis using In-111, Ga-67 and Tc-99m MDP
bone scintigraphy, and radiography
Radiology **155**, 501-506
- 3) *Alzraki N, Dries D, Datz F, Lawrence E, Greenberg A, Taylor J* (1985)
Value of a 24-hour image (four-phase bone scan) in assessing osteomyelitis in patients
with peripheral vascular disease
J Nucl Med B **26**, 711-717
- 4) *Bachman K-D, Bossuyt C* (1960)
Röntgenologische und klinische Nachuntersuchung nach akuter hämatogener
Osteomyelitis der langen Röhrenknochen im Säuglingsalter
Fortschr Röntgenstr **93**, 555-563
- 5) *Barry D, Scoles PV, Nelson AD* (1984)
Osteomyelitis in children: detection by magnetic resonance
Radiology **150**, 57-60
- 6) *Becker H, Weybora W* (1986)
Pathologie der Osteomyelitis im Kindesalter
in: Sauer HG, Ritter G (Hrsg.), *Osteomyelitis im Kindesalter*
Gustav Fischer, Stuttgart, S. 1-4
- 7) *Becker W* (1999)
15. Entzündungen
in: Büll U, Schicha H, Biersack H-J, Knapp WH, Reiners C, Schober O (Hrsg.),
Nuklearmedizin
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 433–453
- 8) *Becker W, Bair H-J, Behr T, Wolf F* (1994)
Indikationen zur Immunszintigraphie bei entzündlichen Erkrankungen und beim
kolorektalen Karzinom
Nuklearmediziner **17**, 251-272

- 9) *Becker W, Goldenberg DM, Wolf F* (1994)
The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions
Semin Nucl Med **24**, 142-153
- 10) *Beltran J, Noto AM, McGhee RB, Freedy RM, McCalla MS* (1987)
Infections of the musculoskeletal system: high-field-strength MR imaging
Radiology **164**, 449-454
- 11) *Beltran J, McGhee RB, Shaffer PB, Olsen JO, Bennett WF, Foster TR, McCalla MS, Iskra LA, Blagg RL, Biller DS* (1988)
Experimental infections of the musculoskeletal system: evaluation with MR imaging and Tc-99m MDP and Ga-67 scintigraphy
Radiology **167**, 167-172
- 12) *Benning R, Doll G* (1993)
Konventionelles Röntgen – Konventionelle Tomographie – Digitale Lumineszenzradiographie
in: Thelen M, Ritter G, Bücheler E (Hrsg.), *Radiologische Diagnostik der Verletzungen von Knochen und Gelenken*
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 3-9
- 13) *Berquist TH, Brown ML, Fitzgerald RH, May GR* (1985)
Magnetic resonance imaging: application in musculoskeletal infection
Magn Reson Imaging **3**, 219-230
- 14) *Bertl F* (1986)
Experimentelle Untersuchungen zum resorbierbaren Netilmicin-imprägnierten Kollagenschwamm – Bioverfügbarkeit des Antibiotikums – Osteomyelitistherapie
Vet. Med. Diss., München
- 15) *Bessler W* (1975)
Die Skelettzintigraphie. Ihre diagnostischen Möglichkeiten und Indikationen im Vergleich zur Röntgenuntersuchung
Schweiz Med Wschr **105**, 175-180
- 16) *Bessler W, Schaub W* (1977)
Radioisotopenuntersuchungen bei Knochen- und Gelenkerkrankungen
Röntgenblätter **30**, 571-578
- 17) *Bikfalvi A, Ecker H* (1960)
Die Behandlung der chronischen Osteomyelitis mit der Eigenblut-Antibiotika-Plombe
Brun's Beitr klin Chir **201**, 190-198
- 18) *Bloch F, Hansen WW, Packard M* (1946)
Nuclear induction
Phys Rev **69**, 127

- 19) *Böhm E, Könn G* (1976)
Zur Morphologie der posttraumatischen Osteomyelitis
Unfallheilkunde **79**, 127-132
- 20) *Bohndorf K* (1995)
Knochenläsionen im Röntgenbild
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 2-7
- 21) *Brady TJ, Gebhart MC, Pykett IL, Buonanno FS, Newhouse JH, Burt CT, Smith RJ, Mankin HJ, Kistler JP, Goldman MR, Hinshaw WS, Pohost GM* (1982)
NMR imaging of forearms in healthy volunteers and patients with giant-cell tumor of bone
Radiology **144**, 549-552
- 22) *Brodie B* (1845)
Lecture on abscess of the tibia
London Medical Gazette 1845, 3199
- 23) *Brossmann J, Sartoris DJ, Resnick DL* (1999)
Osseous and soft tissue infection of extraspinal sites
in: Stark DD, Bradley WG (Ed.), *Magnetic resonance imaging*, Vol. II, 3rd edition
Mosby, St. Louis - Baltimore – Boston – Carlsbad – Chicago – Minneapolis – New York – Philadelphia – Portland – London – Milan – Sydney – Tokyo – Toronto.
S. 1037-1056
- 24) *Buchholz HW, Engelbrecht H* (1970)
Über die Depotwirkung einiger Antibiotika bei der Vermischung mit dem Kunstharz Palacos®
Chirurg **41**, 511-515
- 25) *Burri C* (1974)
Posttraumatische Osteitis
in: Saegesser, M. (Hrsg.): *Aktuelle Probleme in der Chirurgie*, Bd. 18.
Verlag Hans Huber, Bern, S. 316
- 26) *Bydder GM, Steiner RE, Young IR, Hall AS, Thomas DJ, Marshall J, Pallis CA, Legg NJ* (1982)
Clinical NMR imaging of the brain: 140 cases
Am J Roentgenol **139**, 215-236
- 27) *Capitanio MA, Kirkpatrick JA* (1970)
Early roentgen observations in acute osteomyelitis
Am J Roentgenol **108**, 488-496
- 28) *Cardoza JD, Herfkens RJ* (1999)
MRT Basiskurs
1. Bildaufbau und Bildanalyse
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 1-16

- 29) *Carter DR, Spengler DM* (1978)
Mechanical properties and composition of cortical bone
Clin Orthop **135**, 192-217
- 30) *Chandnani VP, Beltran J, Morris CS, Khalil SN, Mueller CF, Burk JM, Bennett WF, Shaffer PB, Vasila MS, Reese J, Ridgeway JA* (1990)
Acute experimental osteomyelitis and abscesses: detection with MR imaging versus CT
Radiology **174**, 233-236
- 31) *Choné B* (1976)
Strahlenbiologie und Strahlenpathologie
in: Becker J, Kuhn HM, Wenz W, Willich E (Hrsg.), Kursus: Radiologie und Strahlenschutz
Springer, Berlin – Heidelberg – New York, S. 23-49
- 32) *Cotta H* (1982)
Orthopädie – Ein kurzgefaßtes Lehrbuch.
6. Entzündungen der Knochen und Gelenke
Georg Thieme, Stuttgart - New York, 3. Aufl., S. 111-149
- 33) *Creutzig H, Creutzig A, Gerds KG, Greif E, Eckhardt W* (1975)
Vergleichende Untersuchungen mit osteotropen Radiopharmaka. 1. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Anreicherung von ^{18}F , ^{85}Sr und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EHDP
Fortsch Geb Röntgenstr Nuklearmed **123**, 137-143
- 34) *Csipak J, Németh A, Sculthèty S* (1954)
Die Rolle der Hyperergie in der Entstehung der akuten hämatogenen Osteomyelitis
Zbl Allg Pathol **92**, 277-282
- 35) *Csipak J* (1956)
Experimentelle Beiträge zum Lokalisationsproblem der akuten hämatogenen Osteomyelitis
Zbl Allg Pathol **94**, 433-436
- 36) *Damadian R* (1980)
Field focusing n.m.r. (FONAR) and the formation of chemical images in man
Phil Trans R Soc London B **289**, 489-500
- 37) *Dingeldein E* (1979)
Spektrum und Empfindlichkeit bakterieller Erreger unter der Behandlung von Knocheninfektionen mit Gentamycin-Polymethylmethacrylat
Akt Probl Chir Orthop **12**, 113-120
- 38) *Dooms GC, Fisher MR, Hricak H, Richardson M, Crooks LE, Genant HK* (1985)
Bone marrow imaging: magnetic resonance studies related to age and sex
Radiology **155**, 429-432

- 39) *Duszynski DO, Kuhn JP, Afshani E, Riddlesberger MM Jr.* (1975)
Early radionuclide diagnosis of acute osteomyelitis
Radiology **117**, 337-340
- 40) *Epstein RE, Dalinka MK* (1999)
Ischemic Necrosis
in: Stark DD, Bradley WG (Ed.), *Magnetic resonance imaging*, Vol. II, 3rd edition,
Mosby, St. Louis - Baltimore – Boston – Carlsbad – Chicago – Minneapolis – New
York – Philadelphia – Portland – London – Milan – Sydney – Tokyo – Toronto.
S. 1021-1036.
- 41) *Erdman WA, Tamburro F, Jayson HT, Weatherall PT, Ferry KB, Peshock RM* (1991)
Osteomyelitis: characteristics and pitfalls of diagnosis with MR imaging
Radiology **180**, 533-539
- 42) *Feriz H* (1939)
Versuche mit aus Collagen hergestellten Tampons und Membranen
Ned Tijdschr Geneeskunde **45**, 5343-5348
- 43) *Fleckenstein JL, Archer BT, Barker BA, Vaughan JT, Parkey RW, Peshock RM* (1991)
Fast short-tau inversion-recovery MR imaging
Radiology **179**, 499-504
- 44) *Fletcher BD, Scoles PV, Nelson AD* (1984)
Osteomyelitis in children: detection by magnetic resonance
Radiology **150**, 57-60
- 45) *Franke J, Runge H* (1986)
Osteoporose –Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie
2. Das Knochengewebe und die knöchernen Organe
VEB Volk und Gesundheit, Berlin. S. 16-59
- 46) *Galanski M, Prokop M* (1998)
Ganzkörper-Computertomographie
1. Grundlagen
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 3-34
- 47) *Gardemin H* (1959)
Die primär chronische Osteomyelitis der Epi- und Metaphyse
Verh dtsh orthop Ges Beilage Z. Orthop. **91**, 549-557
- 48) *Garré C* (1893)
Über besondere Formen und Folgezustände der akuten infektiösen Osteomyelitis
Bruns' Beitr klin Chir **10**, 241-298
- 49) *Gehrt J, Herminghaus H* (1959)
Die Osteomyelitis im Säuglings- und Kindesalter
Dtsch med Wschr **84**, 2225-2229

- 50) *Georgi P, Lorenz JW* (1974)
Knochenszintigraphie mit digitaler Datenverarbeitung
Radiobiol Radiother **15**, 155-159
- 51) *Giedion A* (1960a)
Zur radiologischen Frühdiagnose der akuten Osteomyelitis im Kindesalter
Ther Umsch **7**, 122-126
- 52) *Giedion A* (1960b)
Weichteilveränderungen und radiologische Frühdiagnose der akuten Osteomyelitis im Kindesalter
Fortschr Röntgenstr **93**, 455-466
- 53) *Gilday DL, Paul DJ, Paterson J* (1975)
Diagnosis of osteomyelitis in children by combined blood pool and bone imaging
Radiology **117**, 331-335
- 54) *Golimbu C, Firooznia H, Rafii M* (1984)
CT of osteomyelitis of the spine
Am J Roentgenol **142**, 159-163
- 55) *Gordon BA, Martinez S, Collins AJ* (1995)
Pyomyositis: characteristics at CT and MR imaging
Radiology **197**, 279-286
- 56) *Gratz S, Becker W* (2000)
Bedeutung der SPECT bei der Knochenszintigraphie
Nuklearmediziner **23**, 105-115
- 57) *Gratz S, Becker W* (2000)
Ergebnisse zur Immunszintigraphie der Osteomyelitis (LeukoScan®)
Nuklearmediziner **23**, 117-132
- 58) *Gratz S, Dörner J, Fischer U, Behr TM, Béhé M, Altenvoerde G, Meller J, Grabbe E, Becker W* (2002)
¹⁸F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis
Eur J Nucl Med **29**, 516-524
- 59) *Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, Reske SN* (1998)
Chronic Osteomyelitis: detection with FDG PET and correlation with histopathologic findings
Radiology **206**, 749-754

- 60) *Haller W* (1984)
Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung von Osteomyelitiden mit resorbierbaren biologischen antibiotikageprägten Arzneistoffträgern
Med. Diss., TU München
- 61) *Harms SE* (1999)
Musculoskeletal tumors
in: Stark DD, Bradley WG (Ed.), Magnetic resonance imaging, Vol. II, 3rd edition, Mosby, St. Louis - Baltimore – Boston – Carlsbad – Chicago – Minneapolis – New York – Philadelphia – Portland – London – Milan – Sydney – Tokyo – Toronto.
S. 931-976.
- 62) *Heinegard D, Oldberg A* (1989)
Structure and biology of cartilage and bone matrix noncollagenous macromolecules
Fed Am Soc Exp Biol J 3, 2042-2051
- 63) *Heinzerling J* (1994)
Grundlagen
in: Stichnoth FA (Hrsg.), MR-Tomographie. Technische Grundlagen und klinische Aspekte
Blackwell, Berlin S. 3-22
- 64) *Henze E, Kaiser HJ, Knapp WH, Meyer GJ, Müller S, Wagenknecht G* (1999)
Prinzipien der Diagnostik
in: Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O (Hrsg.), Nuklearmedizin, 3. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 113-142
- 65) *Hör G, Frey KW, Keyl W, Hertel E* (1969)
Vergleich von Szintigraphie und Röntgendiagnostik bei Osteomyelitis
Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed **110**, 708-716
- 66) *Hosten N* (1994)
Knochenmark
in: Felix R, Heshiki A, Hosten N, Hricak H (Hrsg.), Magnevist® – Eine Monographie, Blackwell, Berlin, S. 175-181
- 67) *Hotze AL, Briele B, Overbeck B, Kropp J, Gruenwald F, Mekkawy MA, von Smekal A, Moeller F, Biersack HJ* (1992)
Technetium-99m-labeled anti-granulocyte antibodies in suspected bone infections
J Nucl Med **33**, 526-531
- 68) *Hounsfield GN, Ambrose J, Perry J* (1973)
Computerized transverse axial scanning (tomography). I. Description of system
Brit J Radiol **46**, 1016-1022

- 69) *Hundeshagen H, Creutzig H* (1973)
Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc -Polyphosphat und Strontium-Radionukliden
Fortschr Röntgenstr **119**, 560-568
- 70) *Israel O, Gips S, Jerushalmi J, Frenkel A, Front D* (1987)
Osteomyelitis and soft-tissue infection: differential diagnosis with 24 hour/4 hour ratio
of Tc-99m MDP uptake
Radiology **163**, 725-726
- 71) *Ivanèviæ V, Perka C, Hasart O, Sandrock D, Munz DL* (2002)
Imaging of low-grade bone infection with a technetium-99m labeled monoclonal anti-
NCA-90 Fab' fragment in patients with previous joint surgery
Eur J Nucl Med **29**, 547-551
- 72) *Jee WSS* (1983)
The skeletal tissues
in: Weiss L (Ed.), Histology – Cell and tissue biology, 5th ed, Macmillan Press,
S. 200–255
- 73) *Jordan K, Knoop BO* (1999)
Meßtechnik
in: Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O (Hrsg.),
Nuklearmedizin, 3. Aufl.
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 47-78
- 74) *Kälicke T, Schmitz A, Risse JH, Arens S, Keller E, Hansis M, Schmitt O, Biersack HJ,
Grünwald F* (2000)
Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in infectious bone disease: results of histologically
confirmed cases
Eur J Nucl Med **27**, 524-528
- 75) *Kaim A, Maurer T, Ochsner P, Jundt G, Kirsch E, Mueller-Brandt J* (1997)
Chronic complicated osteomyelitis of the appendicular skeleton: diagnosis with
technetium-99m labeled monoclonal antigranulocyte antibody-immunoscintigraphy
Eur J Nucl Med **24**, 732-738
- 76) *Karamoschos K* (1982)
Klinische Erfahrungen in der Therapie der posttraumatischen Osteomyelitis
Klinikerzt **11**, 526-534
- 77) *Kinzl L* (1986)
Entzündliche Knochen- und Gelenkerkrankungen
in: Jäger M, Wirth CJ (Hrsg.), Praxis der Orthopädie, Georg Thieme, Stuttgart – New
York, S. 618-638

- 78) *Klemm K* (1982)
Die kombinierte operativ-antibiotische Behandlung der chronischen Osteomyelitis mit Septopal®-Ketten.
in: Schlegel, K.F. (Hrsg.): Buchreihe für Orthopädie und orthopädische Grenzgebiete, Bd. 6
Med. Lit. Verlagsgesellschaft, Uelzen, S. 191-198
- 79) *Klümper A* (1982)
Knochenerkrankungen
8. Entzündliche Knochenerkrankungen
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S.102-133
- 80) *Köchli VD, Marincek B* (1998)
Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, 2. Aufl.
Springer, Berlin – Heidelberg – New York, S. 1-58
- 81) *Krznicaric E, De Roo M, Verbruggen A, Stuyck J, Mortelmans L* (1996)
Chronic osteomyelitis: diagnosis with technetium-99m-d,l-hexamethylpropylene amine oxime labeled leucocytes
Eur J Nucl Med **23**, 792-797
- 82) *Kühnel G, Börner AR, Döhring J, Weckesser E, Knapp WH* (2000)
¹⁸F-FDG-Positronenemissionstomographie in der Entzündungsdiagnostik
Nuklearmedizin **23**, 97-103
- 83) *Kurz W* (1970)
Komplikationen bei Küntschernagelungen
Zentralbl Chir **95**, 1009-1017
- 84) *Lauffer RB* (1996)
MRI contrast agents: basic principles
in: Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB (ed.), Clinical magnetic resonance imaging, Vol. I, 2nd edition
W.B. Saunders, Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo,
S. 177-191
- 85) *Laurell H* (1927)
Über die Röntgensymptome bei einem Fall von intra- und retroperitonealer Entzündung und über frühe röntgenologische Zeichen der akuten Osteomyelitis
Acta Radiol Stockholm **8**, 289-302
- 86) *Lauterbur PC* (1973)
Image formation by induced local interactions: examples employing NMR.
Nature **242**, 190-191

- 87) *Magnuson JE, Brown ML, Hauser MF, Berquist TH, Fitzgerald RH, Klee GG* (1988)
In-111-labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection:
comparison with other imaging modalities
Radiology **168**, 235-239
- 88) *Mansfield P, Pyketh IL* (1978)
Biological and medical imaging by NMR
J Magn Reson **29**, 355
- 89) *Mason MD, Zlatkin MB, Esterhai JL, Dalinka MK, Velchik MG, Kressel HY* (1989)
Chronic complicated osteomyelitis of the lower extremity: evaluation with MR imaging
Radiology **173**, 355-359
- 90) *Matwiyoff NA, Brooks M* (1999)
Instrumentation
in: Stark DD, Bradley WG (Ed.), *Magnetic resonance imaging*, Vol. I, 3rd edition
Mosby, St. Louis - Baltimore - Boston - Carlsbad - Chicago - Minneapolis - New
York - Philadelphia - Portland - London - Milan - Sydney - Tokyo - Toronto.
S. 15-32
- 91) *Mazur JM, Ross G, Cummings J, Hahn GA, McCluskey WP* (1995)
Usefulness of magnetic resonance imaging for the diagnosis of acute musculoskeletal
infections in children
J Pediatr Orthop **15**, 144-147
- 92) *Meller J, Becker W* (2001)
Ergebnisse der Entzündungsdiagnostik mit [¹⁸F]Fluor-Deoxyglukose (FDG) und
Koinzidenz-Gammakameras
Nuklearmedizin **24**, 195-202
- 93) *Miller SC, Jee WSS* (1987)
The bone lining cell: a distinct phenotype?
Calcif Tissue Int **41**, 1-5
- 94) *Modic MT, Pflanze W, Feiglin DHI, Belhobek G* (1986)
Magnetic resonance imaging of musculoskeletal infections
Radiol Clin North Am **24**, 247-258
- 95) *Moore SG, Bisset III GS, Siegel MJ, Donaldson JS* (1991)
Pediatric musculoskeletal MR imaging
Radiology **179**, 345-360
- 96) *Morrison WB, Schweitzer ME, Bock GW, Mitchell DG, Hume EL, Pathria MN, Resnick
D* (1993)
Diagnosis of osteomyelitis: utility of fat-suppressed contrast-enhanced MR imaging
Radiology **189**, 251-257

- 97) *Morrison WB, Schweitzer ME, Wapner KL, Hecht PJ, Gannon FH, Behm WR* (1995)
Osteomyelitis in feet of diabetics: clinical accuracy, surgical utility, and cost-effectiveness of MR imaging
Radiology **196**, 557-564
- 98) *Niendorf HP, Balzer T* (1994)
Kontrastmitteluntersuchung
in: Stichnoth FA (Hrsg.), MR-Tomographie. Technische Grundlagen und klinische Aspekte
Blackwell, Berlin S. 29-44
- 99) *Peters AM* (1994)
The utility of (^{99m}Tc)HMPAO-leukocytes for imaging infection
Semin Nucl Med **24**, 110-127
- 100) *Purcell EM, Torrey HC, Pound RV* (1946)
Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid
Phys Rev **69**, 37
- 101) *Rahmouni A, Chosidow O, Mathieu D, Gueorguieva E, Jazaerli N, Radier C, Faivre J-M, Roujeau J-C, Vasile N* (1994)
MR imaging in acute infectious cellulitis
Radiology **192**, 493-496
- 102) *Ram PC, Martinez S, Korobkin M, Breiman RS, Gallis HR, Harrelson JM* (1981)
CT detection of intraosseous gas: a new sign of osteomyelitis
Am J Roentgenol **137**, 721-723
- 103) *Ramm B, Hofmann G* (1982)
Biomathematik und medizinische Statistik, 2. Aufl.
Ferdinand Enke, Stuttgart, S. 90-93
- 104) *Ramm B, Semmler W, Laniado M* (1986)
Einführung in die MR-Tomographie: Grundlagen und klinische Anwendung
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 1-58
- 105) *Reis ND, Lanir A, Benmair J, Hadar H* (1985)
Magnetic resonance imaging in orthopaedic surgery
J Bone Joint Surg [Br] **67**, 659-664
- 106) *Reiser M, Rupp N, Stetter E* (1983)
Erfahrungen bei der NMR-Tomographie des Skelettsystems
Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed **139**, 365-372

- 107) *Reuland P, Winkler KH, Heuchert T, Ruck P, Müller-Schauenburg W, Weller S, Feine U* (1992)
Detection of infection in postoperative orthopedic patients with technetium-99m-labeled monoclonal antibodies against granulocytes
J Nucl Med **32**, 2209-2214
- 108) *Rink PA, Petersen SB, Meller RN* (1983)
NMR-Ganzkörpertomographie: Eine neue bildgebende Methode
Radiologie **23**, 341-346
- 109) *Rodeheaver GT, Rukstalis D, Bono M, Bellamy W* (1983)
A new model of bone infection used to evaluate the efficacy of antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate cement
Clin Orthop **178**, 303-311
- 110) *Roßmüller B, Bockisch A, Fischer S, Hahn K* (1997)
Knochenszintigraphie im Kindesalter
Nuklearmediziner **20**, 261-280
- 111) *Schätzl M* (1992)
Physikalische und technische Grundlagen spezieller Untersuchungsverfahren
in: Lissner J, Fink U (Hrsg.), *Radiologie I*, 4. Aufl.
Ferdinand Enke, Stuttgart, S. 90-105
- 112) *Schauwecker DS* (1989)
Osteomyelitis: diagnosis with In-111-labeled leukocytes
Radiology **171**, 141-146
- 113) *Scheunert A, Trautmann A* (1976)
Lehrbuch der Veterinärphysiologie, 6. Aufl.
Verlag Paul Parey, Hamburg, S. 702
- 114) *Schicha H, Wellner U* (1997)
Prinzipien der Nuklearmedizin
in: Schicha H, Schober O (Hrsg.), *Nuklearmedizin – Compactlehrbuch*, 3. Aufl.
Schattauer, Stuttgart, S. 1-6
- 115) *Schümichen C* (1997)
Szintigraphische Diagnostik entzündlicher Knochen- und Gelenkerkrankungen
Nuklearmediziner **20**, 231-243
- 116) *Sciuk J, Brandau W, Vollet B, Stöcker R, Erlemann R, Bartenstein P, Peters PE, Schober O* (1991)
Comparison of technetium-99m polyclonal human immunoglobulin and technetium-99m monoclonal antibodies for imaging chronic osteomyelitis
Eur J Nucl Med **18**, 401-407

- 117) *Sciuk J, Puskas C, Greitemann B, Schober O* (1992)
White blood cell scintigraphy with monoclonal antibodies in the study of the infected endoprosthesis
Eur J Nucl Med **19**, 497-502
- 118) *Slichter CP* (1963)
Principles of magnetic resonance
Harpers Row, New York, S. 1-50 und 137-183
- 119) *Spitz J* (1994)
Das szintigraphische Reaktionsmuster knöcherner Verletzungen
Nuklearmedizin **17**, 371-383
- 120) *Stäbler A, Reiser M* (1994)
Muskuloskeletale Infektionen und Neoplasien
in: Felix R, Heshiki A, Hosten N, Hricak H (Hrsg.), *Magnevist® – Eine Monographie*, Blackwell, Berlin, S. 159-167
- 121) *Steiner G, Uhlenbrock D* (1990)
Prinzipien der Bildinterpretation und Untersuchungstechnik
in: Uhlenbrock D (Hrsg.), *Kernspintomographie des Kopfes*
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 38-69
- 122) *Stemberger A, Ascherl R, Erhardt W, Haller W, Machka K, Blümel G* (1983)
Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung von Osteomyelitiden mit resorbierbaren biologischen Arzneistoffträgern
Langenbeck's Arch Chir Suppl Forum '83, 141-144
- 123) *Tang JSH, Gold RH, Bassett LW, Seeger LL* (1988)
Musculoskeletal Infection of the extremities: evaluation with MR imaging
Radiology **166**, 205-209
- 124) *Triffit JT* (1987)
The special proteins of bone tissue
Clin Sci **72**, 399-408
- 125) *Tumeh SS, Aliabadi P, Weissman BN, McNeil BJ* (1987)
Disease activity in osteomyelitis: role of radiography
Radiology **165**, 781-784
- 126) *Umek H, Stych H* (1971)
Knochenszintigraphie bei inzipienter hämatogener Osteomyelitis
Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed **115**, 397-399
- 127) *Unger E, Moldofsky P, Gatenby R, Hartz W, Broder G* (1988)
Diagnosis of osteomyelitis by MR imaging
Am J Roentgenol **150**, 605-610

- 128) *Vahlensieck M, Seelos K, Träber F, Gieseke J, Reiser M* (1993)
Magnetresonanztomographie mit schneller STIR-Technik: Optimierung und Vergleich mit anderen Sequenzen an einem 0,5-Tesla-System
Fortschr Röntgenstr **159**, 288-294
- 129) *Vahlensieck M, Layer G* (1997)
11. Knochenmark
in: MRT des Bewegungsapparates, Vahlensieck M, Reiser M (Hrsg.), Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 289-312
- 130) *Vilsmeier B* (1985)
Experimentelle Untersuchungen über Gentamycingetränkte Kollagenschwämme – ihre lokale und systemische Verträglichkeit sowie Bioverfügbarkeit des Aminoglykosids
Med. Diss., TU München
- 131) *Wahlig H, Buchholz HW* (1972)
Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Freisetzung von Gentamycin aus einem Knochenzement
Chirurg **43**, 441-445
- 132) *Wahlig H, Dingeldein E, Bergmann R, Reuss K* (1979)
Experimentelle und pharmakokinetische Untersuchungen mit Gentamycin-PMMA-Kugeln
Zbl Chir **104**, 923-933
- 133) *Waldvogel FA, Medoff G, Swarth MN* (1971)
Osteomyelitis
Charles C. Thomas, Springfield, S. 1-282
- 134) *Wannske M, Trentz O, Schenck RD, Weiss C* (1976)
Abgabe von Antibiotika aus Knochenzement in infizierte Corticalis im Tierversuch
Arch Orthop Unfall-Chir **85**, 139-149
- 135) *Weidenmaier W* (1990)
Grundlagen der MR-Tomographie
in: Uhlenbrock D (Hrsg.), Kernspintomographie des Kopfes
Georg Thieme, Stuttgart – New York, S. 2-37
- 136) *Weinmann HJ* (1994)
Eigenschaften von Gd-DTPA-Dimeglumin
in: Felix R, Heshiki A, Hosten N, Hricak H (Hrsg.), Magnevist® – Eine Monographie
Blackwell, Berlin, S. 7-17

- 137) *Weisskoff RM, Edelman RR* (1996)
Basic principles of MRI
in: Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB (ed.), *Clinical magnetic resonance imaging*,
Vol. I, 2nd edition
W.B. Saunders, Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo,
S. 3-51
- 138) *Wellner U* (1997)
Meßtechnik
in: Schicha H, Schober O (Hrsg.), *Nuklearmedizin – Compactlehrbuch*, 3. Aufl.
Schattauer, Stuttgart, S. 54-78
- 139) *Willenegger H, Roth W* (1962)
Die antibakterielle Spül drainage chirurgischer Infektionen
Dtsch Med Wschr **87**, 1485-1492
- 140) *Wing VW, Jeffrey RB, Federle MP, Helms CA, Trafton P* (1985)
Chronic osteomyelitis examined by CT
Radiology **154**, 171-174
- 141) *Young IR, Clarke GJ, Bailes DR, Pennock JM, Doyle FH, Bydder GM* (1981)
Enhancement of relaxation rate with paramagnetic contrast agents in NMR imaging
J Comput Tomogr **5**, 543-547
- 142) *Young IR, Bailes DR, Burl M, Collins AG, Smith DT, McDonnell MJ, Orr JS, Banks LM, Bydder GM, Greenspan RH, Steiner RE* (1982)
Initial clinical evaluation of a whole body nuclear magnetic resonance (NMR) tomograph
J. Comput Assist Tomogr **6**, 1-18
- 143) *Zeitler E* (1984)
Kernspintomographie: Einführung für Ärzte und Medizinstudenten
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 5-49
- 144) *Zeitler E, Ganssen A* (1981)
Erste klinische Erfahrungen mit der Kernspintomographie (KST)
Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed **135**, 517-523
- 145) *Zum Winkel K* (1990)
Nuklearmedizin, 2. Aufl.
Springer, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo – Hongkong –
Barcelona, S. 1-55

- 146) *zum Winkel K, Dreyer H, Herb R, Herbst H, Georgi M, Maier-Borst W* (1971)
Szintigraphie von Knochen- und Gelenkaffektionen mit Fluor-18 im Vergleich zur
Röntgendiagnostik
in: Glauner, R. (Hrsg.): *Angiologie und Szintigraphie bei Knochen- und
Gelenkerkrankungen*
Georg Thieme, Stuttgart, S. 115-118
- 147) *Zynamon A, Jung T, Hodler J, Bischof T, v. Schulthess GK* (1991)
Das Magnetresonanzverfahren in der Diagnostik der Osteomyelitis. Stellenwert und
Vergleich mit der Skelettszintigraphie
Fortschr Röntgenstr **155**, 513-518

8 Abkürzungsverzeichnis

-	negativ
+	positiv
#	ausgeschieden
o	nicht durchgeführt
%	Prozent
Å	Angström
Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
B ₀	äusseres Magnetfeld
Bakt.	Bakteriologie
bzw.	beziehungsweise
C	Kohlenstoff
°C	Grad Celsius
¹¹ C	Kohlenstoff-11
cm	Zentimeter
Cr	Chrom
CT	Computertomographie
Cu	Kupfer
ΔE	Energiedifferenz
d.h.	das heisst
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTPA	Diäthylentriaminpentaessigsäure
E	Energie
e.g.	for example
et al.	et alii
Eu	Europium
¹⁸ F	Fluor-18
FDG	Fluor-Deoxyglukose
Fe	Eisen
FN	falsch negativ

Abkürzungsverzeichnis

FP	falsch positiv
γ	gyromagnetisches Verhältnis
^{67}Ga	Gallium-67
Gd	Gadolinium
ges.	gesamt
Gx	x-Gradient
Gy	y-Gradient
Gz	z-Gradient
H	Wasserstoff
h	Planck-Wirkungsquant
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
Hist.	Histologie
HMPAO	Hexamethylpropylenaminoxim
^{111}In	Indium-111
i.v.	intravenös
IR	Inversion-Recovery
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
LD	Letaldosis
M	Magnetfeld
m	Meter
mA	Milliampere
mAs	Milliamperesekunde
M_0	Ausgangsmagnetisierungsvektor
MDP	Methylendiphosphonat
Megl.	Meglumin
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol

Abkürzungsverzeichnis

Mn	Mangan
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
m	Meter
m.	mit
ms	Millisekunde
msec	Millisekunde
mT	Millitesla
Mxy	Magnetisierungsvektor in xy-Ebene
Mz	Magnetisierungsvektor in z-Ebene
N	Stickstoff
n	Anzahl
NaCl	Kochsalz
NaJ	Natriumjodid
Neg. präd. Wert	Negativ prädiktiver Wert
Ni	Nickel
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
O	Sauerstoff
o.	ohne
p	positiver Nachweis
PET	Positronen Emissions Tomographie
p.I.	nach Infektion
PMMA	Polymethylmetacrylat
pop	post operationem
Pos. präd. Wert	Positiv prädiktiver Wert
prae Inf.	vor Infektion
PRE	Proton Relaxation Enhancement
PVC	Polyvinylchlorid
R C S M	Röntgen CT Szintigraphie MRT
RN	richtig negativ
Rö	Röntgen

RP	richtig positiv
s	Signal
SE	Spinecho
SFR	Stabile Freie Radikale
SR	Saturation-Recovery
SPECT	Single photon emission computed tomography
SSFP	Steady State Free Precession
STIR	Short-Tau Inversion-Recovery
Sz	Szintigraphie
Szintigr.	Szintigraphie
T	Tesla
T ₁	T ₁ -Relaxationszeit
T ₂	T ₂ -Relaxationszeit
T ₂ *	T ₂ *-Relaxationszeit
Tab.	Tabelle
^{99m} Tc	Technetium-99m
TE	Echozeit
t _e	Ausleseverzögerung
t _e /2	halbe Ausleseverzögerung
TI	Inversionszeit
Tl	Thallium
TR	Repetitionszeit
UKW	Ultrakurzwelle
US	United States
W	Watt
W _L	Larmor-Frequenz
x	x-Richtung
y	y-Richtung
xy	xy-Ebene
z.B.	zum Beispiel

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. Titel	Seite
1: Einteilung der Osteomyelitis (nach COTTA)	9
2: Kreiselmodell: Vergleich zwischen Kern mit Spin im Magnetfeld und Kreisel im Gravitationsfeld der Erde (nach WEIDENMAIER)	22
3: Aufspaltung der Spins in zwei Energieniveaus bei Anlegen eines äusseren Magnetfelds (nach WEIDENMAIER)	23
4: T ₁ -Relaxation. Zeitliches Verhalten der Längsmagnetisierung bei kurzem und langem T ₁ (nach WEIDENMAIER)	25
5: T ₁ - und T ₂ -Relaxation. Exponentieller Abfall der Längs- und Quermagnetisierung (nach WEIDENMAIER)	26
6: Zerfall der Quermagnetisierung durch das Auseinanderlaufen des Magnetisierungsvektors in der xy-Ebene (nach WEIDENMAIER)	26
7: Schematische Darstellung der Inversion-Recovery-Pulssequenz (nach HEINZERLING)	28
8: Spinecho-Pulssequenz (nach RAMM et al)	29
9: Schematische Darstellung der Komponenten eines Kernspintomographen (nach KÖCHLI und MARINCEK)	38
10: Einfluss der paramagnetischen Substanz Gadolinium-DTPA auf die Signalintensität in Abhängigkeit von der Konzentration (nach NIENDORF und BALZER)	40
11: Chemische Formel des Gadolonium-DTPA-Komplexes (nach LAUFFER)	41
12: Schema des Hauptversuches	49
13: Lagerungsgerät	50
14: Halteblock	50
15: Schema zur Aufteilung des Femur in Untersuchungsebenen	51
16: Röntgenaufnahme 11 Tage nach Infektion	57
17: Szintigramm 11 Tage nach Infektion	58
18: MR-Tomogramm IR nativ axial 4 Tage nach Infektion	59
19: MR-Tomogramm T1-gewichtet mit Gadolinium axial 4 Tage nach Infektion	59
20: H.E.-Schnitt 4 Tage nach Infektion	63
21: Prozentualer Anteil positiver Tiere in den bildgebenden Verfahren	64
22: Sensitivität der angewandten bildgebenden Verfahren	68
23: Spezifität der angewandten bildgebenden Verfahren	69
24: Testgenauigkeit der angewandten bildgebenden Verfahren	69

Abbildungsverzeichnis

25:	Positive Befunde in den bildgebenden Verfahren – Ebene A	72
26:	Positive Befunde in den bildgebenden Verfahren – Ebene B	72
27:	Positive Befunde in den bildgebenden Verfahren – Ebene C	73
28:	Positive Befunde in den bildgebenden Verfahren – Ebene D	73

10 Tabellenverzeichnis

Tab.	Titel	Seite
1:	Humanklinische Studie zur Häufigkeit der Erregerarten bei der Keimbesiedelung bei über 1000 Osteitis-Fällen (nach BURRI)	11
2:	Therapiemethoden der posttraumatischen Osteomyelitis (nach BERTL)	13
3:	Vergleich der Suszeptibilitäten der verschiedenen Magnetismustypen (nach LAUFFER)	20
4:	Pulssequenz in der MR-Tomographie und gemessene Parameter (nach RAMM et al)	27
5:	Die Abhängigkeit der MR-Signalintensität von Geräte- und Gewebeparametern (nach REISER)	31
6:	Wassergehalt verschiedener Gewebe (nach SCHEUNERT und TRAUTMANN)	33
7:	Wassergehalt menschlichen Gewebes (nach MANSFIELD und PYKETH)	33
8:	T ₁ -Relaxationszeiten menschlichen Gewebes in Sekunden (nach DAMADIAN)	34
9:	Vergleich verschiedener Magnetsysteme im Kernspintomographen (nach KÖCHLI und MARINCEK sowie MATWIYOFF und BROOKS)	36
10:	Funktionen der Komponenten eines Kernspintomographen (nach KÖCHLI und MARINCEK)	37
11:	Kontrastmittel in der MR-Tomographie (nach ZEITLER)	39
12:	Ergebnisse der einzelnen untersuchten Tiere – infizierte Seite	61
13:	Ergebnisse der einzelnen untersuchten Tiere – nicht infizierte Seite	62
14:	Vergleich der Ergebnisse der verwendeten Untersuchungsmethoden	65
15:	Auswertung der bildgebenden Diagnostik 3 bis 5 Tage nach Infektion	65
16:	Auswertung der bildgebenden Diagnostik 8 bis 12 Tage nach Infektion	66
17:	Auswertung der bildgebenden Diagnostik 16 bis 19 Tage nach Infektion	67
18:	Ergebnisse – Positive Befunde bezogen auf unterschiedliche Untersuchungsebenen	70

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. vet. W. Schmahl danke ich für die Übernahme der Arbeit an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. B. Gänsbacher und Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel (post mortem) für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München anfertigen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für stets gewährte hervorragende fachliche und organisatorische Unterstützung, die zur Durchführung der Arbeit maßgeblich beigetragen hat, und für die Durchsicht des Manuskripts. Da ich aus familiären und beruflichen Gründen die vorliegende Arbeit erst mit deutlicher zeitlicher Verzögerung fertigstellen konnte, möchte ich mich an dieser Stelle insbesondere vielmals für seine langewährende Geduld, sein freundliches Verständnis und seine große Hilfsbereitschaft bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. M. Reiser danke ich für die Anregung des Themas und die jederzeit gewährte fachliche Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. J.L. Spyra für die Durchsicht des Manuskripts und seine fachliche Beratung.

Einen herzlichen Dank auch an die Mitarbeiter des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, an die Mitarbeiter des Instituts für Diagnostische Radiologie der Technischen Universität München sowie an die Mitarbeiter der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München für ihre tatkräftige Unterstützung.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die viel Verständnis und Geduld für mich hatte.

12 Lebenslauf

Name	Hans-Artur Binder
Geburtsdatum	26.09.1953
Geburtsort	Schäßburg/Rumänien
Eltern	Sarah Binder, geb. Seiler Martin Binder
Familienstand	verheiratet, 4 Kinder
1960 – 1968	Volksschule in Elisabethstadt/Rumänien
Sept. 1968 – Juni 1973	landwirtschaftliches Gymnasium in Herrmannstadt/Rumänien
Sept. 1973 – Juni 1974	Berufsschule für Mechanik und LKW-Fahrer in Herrmannstadt/Rumänien
1974 – 1975	Wehrdienst/Rumänien, anschließend Aussiedelung nach Deutschland
Dez. 1975 – Aug. 1977	Laborant (MTA vet.) bei Bioscientia in Ingelheim/Rhein
Sept. 1977 – Juni 1978	Studienkolleg Darmstadt (Anerkennung deutsche Hochschulreife)
Nov. 1978 – Juli 1984	Studium der Tiermedizin an der Ludwig – Maximilians – Universität München
Juli 1984	Staatsexamen
26.09.1984	Approbation
Okt. 1984 – April 1987	Beschäftigung als tierärztl. Assistent in verschiedenen Tierarztpraxen
ab 01.05.1987	Niederlassung in Greding als selbständiger Tierarzt