

Aus dem Bundeswehrkrankenhaus Berlin
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Stellenwert der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und
Anti-Granulozyten-Szintigraphie zur Diagnostik von
Infektionen des Bewegungsapparates nach Kriegstraumata

Value of three-phase bone scintigraphy and antigranulocyte
scintigraphy in diagnosing combat-related infections of the
musculoskeletal system

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Lössel

aus Wolmirstedt

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung.....	10
Abstract	12
1. Einleitung	14
1.1 Infektionen des muskuloskelettalen Systems.....	14
1.1.1 Definition von Knocheninfektionen	14
1.1.2 Kriegsassoziierte Extremitätenverletzungen	16
1.1.3 Bildgebung bei Knocheninfektionen	17
1.2 Nuklearmedizin und Militär im historischen Kontext.....	22
1.3 Nuklearmedizin im militärmedizinischen Kontext.....	23
1.4 Ziel	25
2. Methodik	27
2.1 Patientengut	27
2.2 Studiendesign und Statistik.....	28
2.3 Szintigraphische Diagnostik.....	29
2.3.1 Drei-Phasen-Skelettszintigraphie	30
2.3.2 Anti-Granulozyten-Szintigraphie.....	32
2.4 Computertomographie	32
2.5 Befundung.....	33
3. Resultate	47
3.1 Mikrobiologie	47
3.2 Drei-Phasen-Skelettszintigraphie.....	48
3.3 Anti-Granulozyten-Szintigraphie	51
3.4 Computertomographie	53
3.5 Klinische Untersuchung.....	54
3.6 Labormedizinische Parameter.....	55
3.7 Potenzielle Einflussfaktoren	56
3.8 Vergleich der bildgebenden Untersuchungsverfahren	56

4. Diskussion	58
4.1 Posttraumatische muskuloskelettale Infektionen.....	58
4.1.1 Definition und Diagnosekriterien	58
4.1.2 Bildgebung kriegsassoziierter Extremitäteninfektion.....	62
4.1.3 Muskuloskelettale Infektionen in Militär- und Zivilmedizin.....	74
4.2 Nuklearmedizin in der Militärmedizin.....	77
4.2.1 Wehrmedizinische Begutachtung und klinische Medizin	77
4.2.2 Gefahrenabwehr und Katastrophenmedizin	80
4.3 Limitationen der Studie	84
5. Schlussfolgerung	86
6. Literaturverzeichnis	88
7. Eidesstattliche Versicherung	97
8. Anteilserklärung	98
9. Auszug aus der Journal Summary List	99
10. Publikation	108
11. Lebenslauf	119
12. Publikationsliste	123
Danksagung	124

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Charakteristika der eingeschlossenen Patienten.....	27
Tab. 2:	Übersicht und Häufigkeitsverteilung (n) pathogener Erreger mit 3- bzw. 4-MRGN-Klassifikation.....	48
Tab. 3:	Kreuztabelle zwischen Ergebnissen von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).	49
Tab. 4:	Ergebnisse der semiquantitativen Analyse (L/R-Ratio) in der Patientengruppe mit und ohne mikrobiologische Infektionsdiagnose zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie.....	50
Tab. 5:	Kreuztabelle zwischen Ergebnissen von Anti-Granulozyten-Szintigraphie und mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).	51
Tab. 6:	Ergebnisse der semiquantitativen Analyse (L/R-Ratio) in der Patientengruppe mit und ohne mikrobiologische Infektionsdiagnose zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten der Anti-Granulozyten-Szintigraphie.....	53
Tab. 7:	Kreuztabelle zwischen Ergebnissen von Computertomographie und mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).	54
Tab. 8:	Kreuztabelle zwischen Ergebnissen von klinischer Untersuchung und mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).	54
Tab. 9:	Kreuztabelle zwischen Leukozyten und Ergebnissen von mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).	55
Tab. 10:	Kreuztabelle zwischen CRP und Ergebnissen von mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).	55
Tab. 11:	Überblick statistischer Kenngrößen und in Klammern dazugehörige Konfidenzintervalle für ein Konfidenzniveau von 95% (1).....	57

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schematischer Aufbau eines Röhrenknochens am Beispiel des Femurs in Anlehnung an Schmidt et al. (8)..... 15
- Abb. 2: Semiquantitative Auswertung der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links (A-E). Regionale Aufnahmen in RVL-Sicht mit Bestimmung der L/R-Ratio in Perfusions- (A), Weichteil- (B) und Mineralisationsphase (C) über eine ROI im Frakturbereich des Unterschenkels links und als Referenz des distalen Unterschenkels rechts. Sequenzaufnahmen der Perfusionsphase zur Darstellung des Nuklideinstroms (D). Diagramm mit seitengetrennter Perfusionskurve, aufgetragen in Zählimpulsen (counts) über die Zeit (E), abgeleitet aus den Sequenzaufnahmen (D) mit einer ROI im Frakturbereich des Unterschenkels links und als Referenz des distalen Unterschenkels rechts. 38
- Abb. 3: Ganzkörperaufnahme der Mineralisationsphase (3 h p. i.) der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie in RVL- und LDR-Sicht ohne (A, B) und mit (C, D) automatisierter softwaregestützter Bildnachbearbeitung bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links..... 39
- Abb. 4: Semiquantitative Auswertung regionaler, statischer Aufnahmen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie 1,5 h p. i. (A, B) und 4,5 h p. i. (C, D) jeweils in RVL- und LDR-Sicht mit einer ROI im Frakturbereich des Unterschenkels links und als Referenz des distalen Unterschenkels rechts bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links..... 41
- Abb. 5: SPECT-Aufnahmen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie 4,5 h p. i. in axialer (oberer Abschnitt), sagittaler (mittlerer Abschnitt) und coronarer Rekonstruktion (unterer Abschnitt) sowie MIP-Projektion (rechter Abschnitt) bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links. 42

Abb. 6: Ganzkörperaufnahme (1 h p. i.) der Anti-Granulozyten-Szintigraphie in RVL- und LDR-Sicht ohne (A, B) und mit (C, D) automatisierter softwaregestützter Bildnachbearbeitung bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links.....	43
Abb. 7: Ganzkörperaufnahme (4 h p. i.) der Anti-Granulozyten-Szintigraphie in RVL- und LDR-Sicht ohne (A, B) und mit (C, D) automatisierter softwaregestützter Bildnachbearbeitung bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links.....	44
Abb. 8: Linker distaler Unterschenkel mit Sprunggelenk in CT- (A), SPECT- (B) und Fusionsaufnahmen (C, D) bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links. CT- (A) und SPECT-Aufnahme (B) in coronarer Rekonstruktion. Fusionsbild in coronarer (C) und sagittaler Schichtung (D) aus Bilddatensätzen von CT (A) und SPECT (B).	45
Abb. 9: Übersicht und Häufigkeitsverteilung (n) pathogener Erreger aus der mikrobiologischen Untersuchung von intraoperativen Abstrichproben.	47
Abb. 10: Darstellung der L/R-Ratio in den verschiedenen Untersuchungsphasen der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie in Form von Box-Plot-Grafiken.....	49
Abb. 11: Darstellung der L/R-Ratio in den verschiedenen Untersuchungsphasen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie in Form von Box-Plot-Grafiken.	52

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BG ETEM	Berufsgenossenschaft Energie, Textil und Medienerzeugnisse
BG RCI	Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CO	Chronische Osteitis
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
d. h.	das heißt
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
Fab	fragment antigen binding
FOV	Field Of View
F-18-FDG	Fluor-18-Fluordesoxyglucose
Ga-67	Gallium-67
ggf.	gegebenenfalls
HAMA	Humane Anti-Maus-Antikörper
HDP	Hydroxymethylendiphosphonat
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
IAEA	International Atomic Energy Agency (Internationale Atomenergie-Organisation)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Helath Problems (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IED	Improvised Explosive Device
InstRadBioBw	Institut für Radiobiologie der Bundeswehr
In-111	Indium-111
keV	Kiloelektronenvolt

KHK	Koronare Herzkrankheit
KVP	Kasernierte Volkspolizei
LDR	Links Dorsal Rechts
LEHR	Low Energy High Resolution
L/R-Ratio	Läsion-Referenz-Ratio
LV/BV	Landes- und Bündnisverteidigung
MAA	Militärärztliche Akademie
MBq	Megabecquerel
MIP	Maximum Intensity Projection
Mo-99	Molybdän-99
MPS	Myokardperfusionsszintigraphie
MRSA	Methicillinresistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
NaI	Natriumiodid
NATO	North Atlantic Treaty Organization
NCA	Nonspecific Cross-reacting Antigen
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NVA	Nationale Volksarmee
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
p. i.	post injectionem
PPW	Positiver prädiktiver Wert
REMPAN	Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network
RN-Szenario	Szenario durch radiologische und nukleare Gefahren
ROI	Region Of Interest
RSZ	Regionales Strahlenschutzzentrum
RVL	Rechts Ventral Links
SGB	Sozialgesetzbuch
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)

SPECT/CT	Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie/Computertomographie)
StTARS	Software tools for Triage of the Acute Radiation Syndrome
StrlSchG	Strahlenschutzgesetz
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
Tc-99m	Technetium-99m
Tab.	Tabelle
TEP	Totalendoprothese
Vgl.	Vergleiche
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel

Zusammenfassung

Ziel: „Kriegsassozierte Extremitätenverletzungen bedingen regelhaft Langzeitkomplikationen wie chronische Infektionen, insbesondere Osteitiden. Eine Diagnosestellung ist sowohl mittels klinischer Untersuchung als auch Laborparametern meist nicht zuverlässig möglich. Demgegenüber ermöglichen bildgebende Verfahren zielführende Aussagen über Lokalisation und Ausdehnung einer Infektion des peripheren Bewegungsapparates. Nuklearmedizinische Verfahren werden hinsichtlich der Planung einer operativen und medikamentösen Sanierung kontrovers diskutiert. Ziel dieser Studie war die Eruierung des Stellenwertes von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und Anti-Granulozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab (Leukoscan®) in der Abklärung von Extremitäteninfektionen nach Kriegstraumata“ (Übersetzung durch den Autor) (1).

Methoden: Bei allen 27 Patienten, welche in diese retrospektive Auswertung eingeschlossen wurden, bestand klinisch der Verdacht auf eine Extremitäteninfektion in Folge einer kriegsbedingten Verletzung. Zur weiteren Abklärung und Lokalisationsdiagnostik erhielten alle Patienten eine Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und eine Anti-Granulozyten-Szintigraphie. Weiterhin wurde bei 26 Patienten eine CT der betroffenen Extremität durchgeführt. So konnte eine sekundäre Fusion mit dem SPECT-Datensatz der jeweiligen Szintigraphie erfolgen. Zur Validierung der Bildgebung wurde als Goldstandard die mikrobiologische Untersuchung aus intraoperativ entnommenen Proben herangezogen (1).

Ergebnisse: In der Anti-Granulozyten-Szintigraphie wurde bei 14 Patienten ein positiver Befund diagnostiziert. In Gegenüberstellung zum mikrobiologischen Ergebnis stellte sich dies bei 13 Patienten als richtig positiv und bei einem Patienten als falsch positiv heraus. Somit errechnete sich eine Sensitivität von 72%, eine Spezifität von 88%, ein PPW von 93%, ein NPW von 62% und eine Genauigkeit von 78%. In der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie fand sich durchweg ein positiver Befund. Hier wurden im Vergleich mit dem Goldstandard 18 Untersuchungen als richtig positiv und 9 Untersuchungen als falsch positiv bewertet, wodurch eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 0% und ein PPW von 67% besteht. Die CT weist eine Sensitivität von 39%, eine Spezifität von 63%, einen PPW von 70%, einen NPW von 31% und eine

Genauigkeit von 46% auf. Dies errechnete sich aus 7 richtig positiven, 3 falsch positiven, 5 richtig negativen und 11 falsch negativen Scans (1).

Schlussfolgerung: Mit der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie war bei keinem Patienten eine sichere Differenzierung zwischen infektionsbedingten und reaktiven Knochenstoffwechselsteigerungen möglich. Ein diagnostischer Nutzen dieser Methode konnte bei vorliegender Fragestellung somit nicht abgeleitet werden. Die Anti-Granulozyten-Szintigraphie erwies sich hingegen, bei guten Korrelationen zum Goldstandard, als geeignetes Verfahren. Die CT besitzt als morphologisches Pendant einen festen Stellenwert im Diagnostikalgorithmus und wirkt synergistisch zur funktionellen Bildgebung.

Abstract

Aim: „Combat-related extremity injuries are regularly associated with long-term complications such as chronic infection, especially osteomyelitis. Clinical examination and laboratory parameters do not usually allow reliable diagnosis. In contrast, imaging techniques enable constructive assertions to be made about the location and extent of an infection of the peripheral musculoskeletal system. The aim of this study was therefore to determine diagnostic reliability of three-phase bone scanning and anti-granulocyte scintigraphy using Tc-99m-sulesomab (Leukoscan®) in the diagnostic clarification of infections associated with combat-related extremity injuries” (1).

Methods: All 27 patients „with suspected combat-associated infections of the extremities were included in this retrospective analysis” (1). For further clarification and localization diagnosis, all patients received a three-phase bone scintigraphy followed by an anti-granulocyte scintigraphy. „A CT scan of the affected limb was” (1) also carried out at 26 patients. This allowed a „secondary fusion with the SPECT data set” (1) of the respective scintigraphy. The microbiological analysis of samples taken intraoperatively was used as the gold standard to validate the imaging (1).

Results: Anti-granulocyte scintigraphy was found to be positive in 14 patients. In contrast to the microbiological result, this turned out to be true positive in 13 patients and false positive in one patient. This resulted in a sensitivity of 72%, a specificity of 88%, a PPW of 93%, an NPW of 62% and an accuracy of 78%. The three-phase bone scintigraphy consistently found positive results. In comparison to the gold standard, 18 examinations were rated as correctly positive and 9 examinations as false positive, resulting in a sensitivity of 100%, a specificity of 0% and a PPW of 67%. CT has a sensitivity of 39%, a specificity of 63%, a PPW of 70%, an NPW of 31% and an accuracy of 46%. This was calculated from 7 true positive, 3 false positive, 5 true negative and 11 false negative scans (1).

Conclusion: Three-phase bone scintigraphy was not able to differentiate reliably between infection-related and reactive alterations. A diagnostic benefit of this method could not be derived in the present question. Anti-granulocyte scintigraphy, on the other hand, proved to be a suitable method with good correlations with the gold

standard. As a morphological counterpart, CT has a fixed place in the diagnostic algorithm and works synergistically with functional imaging.

1. Einleitung

1.1 Infektionen des muskuloskelettalen Systems

1.1.1 Definition von Knocheninfektionen

Infektionen der Extremitäten können in verschiedenen Ausprägungen auftreten und dabei sowohl das Weichgewebe als auch den Knochen betreffen. Eine Einteilung des jeweiligen Krankheitsbildes ist unter anderem nach der Ätiologie und dem Verlauf möglich. Diese Einteilungen können um Kriterien wie beispielsweise Anatomie, Pathophysiologie und Spezifität des Erregers ergänzt werden (2, 3).

So werden hinsichtlich der Infektionsdauer akute und chronische Formen unterschieden, wobei eine genaue Trennung zwischen den beiden Intervallen schwierig ist, da fließende Übergänge bestehen (2-4). Klinische Symptome sind für eine zeitliche Unterscheidung wesentlich, wobei diese nicht immer unmittelbar mit dem Infektionsbeginn zusammenfallen (3). Regelmäßig wird von einer chronischen Verlaufsform gesprochen, wenn die Infektion oder klinischen Symptome länger als sechs Wochen persistieren (5). Andere Publikationen ziehen die Grenze zwischen akutem und chronischem Verlauf bei einer Dauer von acht Wochen, teils auch erst nach drei Monaten, wobei diese Einteilung auf einen lokalen Prozess nach Operationen oder Traumata eingeschränkt wird (2). Demgegenüber sehen andere Autoren einen chronischen Verlauf erst bei Nachweis avitalen Knochengewebes sowie reaktiven Reparaturvorgängen, beispielsweise in Form einer Totenlade (4). Insgesamt zeigt sich hinsichtlich der zeitlichen Trennung eine willkürliche Einteilung (2). Metsemakers et al. sprechen sich sogar für eine einheitliche Definition frakturassoziierter Infektionen ohne Differenzierung zwischen einem akuten und chronischen Verlauf aus (6).

Bezüglich der Ätiologie ossärer Infektionen bestehen mehrere Unterscheidungen, die sich im deutschen Sprachraum in die Osteomyelitis und Osteitis gliedern (5, 6). Als Osteomyelitis wird eine Infektion unter Einbeziehung des Knochenmarks bezeichnet (4). Bei der hämatogenen Osteomyelitis besteht ein primärer Befall des Myelons bzw. der Markhöhle durch eine Keimverschleppung einer anderweitig im Körper vorhandenen Infektion. Es liegt ein zentrifugaler Infektionsweg vor, der sich auf alle Knochenbestandteile (Vgl. Abb. 1) ausdehnen kann. Knocheninfektionen als Folge eines Traumas oder einer Operation werden hingegen als sekundäre Osteomyelitiden

bezeichnet. Hier liegt eine zentripetale Infektion vor, die zuerst in der Kortikalis lokalisiert ist und dann die weiteren Knochenbestandteile befällt. Sofern im Zusammenhang mit einer lokalen Verletzung keine Markraumbeteiligung besteht, liegt eine Osteitis vor (3, 7). Die benannten Bestandteile eines Knochens sind schematisch in Abb. 1 dargestellt. Ätiologisch können Knocheninfektionen anhand endogener oder exogener Noxen unterschieden werden. Dabei ist der endogene Infektionsweg ausschließlich der hämatogenen Osteomyelitis zuzuordnen. Demgegenüber können exogene Noxen eine Osteitis oder sekundäre Osteomyelitis verursachen (4).

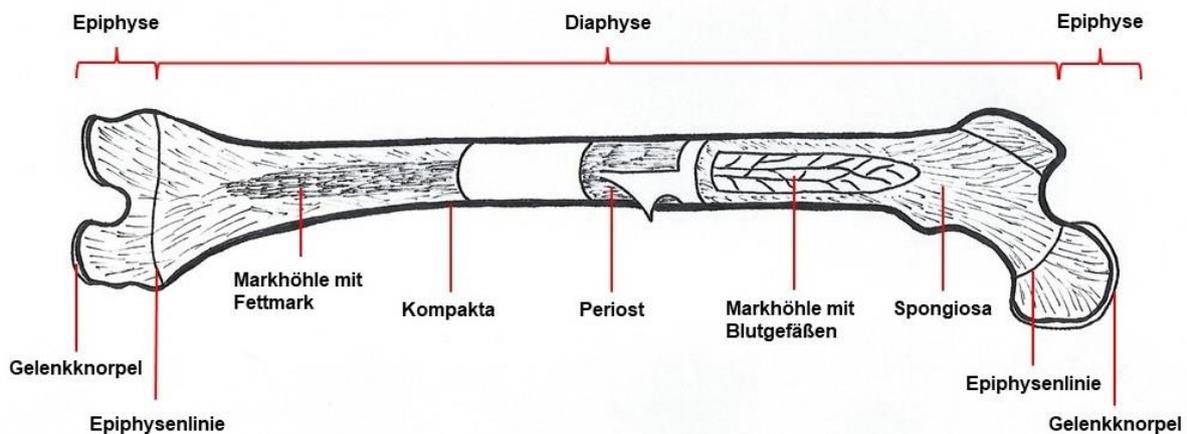


Abb. 1: Schematischer Aufbau eines Röhrenknochens am Beispiel des Femurs in Anlehnung an Schmidt et al. (8).

Im Weiteren existieren auch Definitionen, die sich ausschließlich auf den Begriff der Osteitis stützen und diesen anhand der Ätiologie sowie des Verlaufes weiter spezifizieren. So wird zwischen posttraumatischen bzw. postoperativen, hämatogenen und spezifischen Osteitiden unterschieden.

Dabei wird eine akute, posttraumatische bzw. postoperative Osteitis als „bakterielle Infektion des Weichgewebes, des Implantatlagers und des „heilenden“ Knochens innerhalb von acht Wochen nach Trauma und operativer Versorgung“ (2) bezeichnet. „Als chronische (postoperative) Osteitis bezeichnet man eine bakteriologisch gesicherte Infektion eines Knochens, wenn zwischen auslösendem Ereignis und klinischem Erscheinen der Infektion mehr als acht Wochen vergangen sind“ (2). In diesem Zusammenhang werden folgende Formen der CO unterschieden:

- „chronischer Knocheninfekt bei stellungsgerecht ausgeheilte Fraktur,
- chronischer Infekt bei Ausheilung in Frakturstellung,
- infizierte Pseudarthrose“ (2).

Die hämatogene Osteitis wird als „primäre Infektion des Markraumes mit sekundärer Ausdehnung auf den Knochen und das Periost“ (2) definiert. Unter den spezifischen Osteitiden werden z. B. Knocheninfektionen nach einer Tuberkulose gefasst (2).

Im angloamerikanischen Sprachraum werden Knocheninfektionen unter dem Begriff der Osteomyelitis subsumiert. Die Unterscheidung gegenüber einer Osteitis ist dort nicht gebräuchlich (6, 9-11).

Es zeigt sich somit, dass keine einheitliche Definition bzw. Klassifizierung von Knocheninfektionen besteht. Im Rahmen dieser Arbeit wird die dargestellte Einordnung von Schmelz et al. anhand der Osteitis verwendet (2).

1.1.2 Kriegsassozierte Extremitätenverletzungen

Im Rahmen der „andauernden Beteiligung der Bundeswehr an friedenserhaltenden, stabilisierenden und friedenserzwingenden Missionen“ (12) seit der deutschen Wiedervereinigung ist der Sanitätsdienst „unmittelbar mit kriegstypischen Verletzungsmustern konfrontiert“ (12).

In den kriegerischen Auseinandersetzungen der heutigen Zeit werden vor allem Kleinwaffen wie Pistolen und Maschinengewehre sowie „Explosivmunition wie Granaten, Landminen und eigenfabrizierte Sprengstoffapparaturen“ (13) verwendet.

Die Extremitäten sind dabei mit 60-90% in der Verteilung überlebter Verletzungen überdurchschnittlich häufig betroffen, wie sich in einer Auswertung der multinationalen Einsätze in Afghanistan und dem Irak aus dem Jahr 2010 zeigte; Verletzungen von Kopf bzw. Körperstamm wurden mit 15-30% bzw. 10-35% beziffert (12).

Kriegsassozierte Verletzungen gehen regelhaft mit offenen und kontaminierten Frakturen der Extremitäten einher (14-16). Die Kriege der letzten Jahrzehnte sind durch eine veränderte Kriegsführung wie den Einsatz von improvisiert hergestellten Sprengladungen (IED) geprägt. Beispielsweise wurden im Irakkrieg „im Jahr 2005 ca. 70% aller Kriegsoffer durch die Einwirkung von IEDs“ (12) verwundet. Im Vergleich dazu waren es 26% im Jahr 2004 (12).

In militärisch geführten Auseinandersetzungen kann häufig erst zeitverzögert eine definitive Versorgung erfolgen, wodurch bei den Betroffenen eine Prädisposition für Wundheilungsstörungen und chronische Infektionen als entsprechende Langzeitkomplikationen besteht (16, 17). Aus schwerwiegenden Infektionsverläufen ergeben sich darüber hinaus auch Amputationen bis hin zur Mortalität (18). Die

Infektionsausbreitung hängt u. a. von der Anzahl und Virulenz der Keime, von der Resistenz des Individuums sowie von lokalen Bedingungen wie dem Ausmaß des Weichteilschadens, Durchblutungsstörungen, dem Stadium des Heilungsprozesses und eingetragenen bzw. eingebrachten Fremdmaterialien in Form von Munitionsteilen oder Osteosynthesematerial ab (2, 19).

Zudem bedingt der Einsatz von IEDs eine Veränderung der Verletzungsmuster zu „schwerwiegenderen Weichteilverletzungen“ (12) sowie einem „primär hohen Kontaminationsgrad der Wunden“ (12). Den Sprengladungen sind häufig metallische Fremdkörper wie „Stahlnägel, eingebettet in menschlichen Kot“ (12), beigefügt, „um die Wahrscheinlichkeit für Sekundärinfektionen zu erhöhen“ (12). „Mikrobiologische Analysen zeigen, dass diese Fälle auch mit einer sehr hohen Anzahl an antibiotikaresistenten Infektsituationen einhergehen“ (12), wie beispielsweise durch „methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter baumannii*“ (12). Die Infektionsrate von kriegsassozierten Extremitätenverletzungen, welche notfallmäßig einer knöchernen Stabilisierung bedurften, wird mit 40%, die Rate an Osteomyelitiden mit 10% angegeben. In über 90% der Fälle waren infektiöse Komplikationen Folge eines Explosionstraumas, der *blast injury* (12).

Die Kompetenzen in der Diagnostik und Versorgung von Verletzungen moderner Kriege sind nicht nur für die Militärmedizin essenziell, sondern werden auch zunehmend für die Zivilmedizin wichtiger. Hierauf wird in der Diskussion dieser Arbeit näher eingegangen.

1.1.3 Bildgebung bei Knocheninfektionen

Die sichere Diagnose der Knochen- oder Weichteilinfektion stellt eine Grundvoraussetzung zur adäquaten Planung einer operativen oder medikamentösen Sanierung dar. In der entsprechenden Diagnostik bilden die mikrobiologische und histologische Untersuchung von Abstrich- bzw. Gewebeproben nach wie vor den Goldstandard (2, 20). Prinzipiell werden im Rahmen der orthoplastischen Rekonstruktion der betroffenen Extremität möglichst wenige Teileingriffe angestrebt. Der non-invasiven Diagnostik kommt daher ein besonderer Stellenwert zu. In diesem Zusammenhang bieten klinische Untersuchungsmethoden oder laborchemische Verfahren regelhaft nur unspezifische Veränderungen oder weisen gar einen

Normalbefund auf, insbesondere bei chronischen Osteitiden (2, 4, 7, 21-24). Ein Ausmaß über die lokale Ausdehnung einer Infektion ist mit laborchemischen Methoden gar unmöglich. Daher liegt ein besonderer Fokus auf der bildgebenden Diagnostik, welche richtungsweisende Aussagen in der Abklärung von Infektionen der Extremitäten liefern kann (5, 22). Hier stehen sowohl nuklearmedizinische als auch radiologische Verfahren zur Verfügung, deren Stellenwert jedoch insbesondere bei posttraumatischen Infektionen teils kontrovers diskutiert wird (10, 22, 23, 25, 26). So wird beispielsweise beschrieben, dass „bildgebende Verfahren in der Diagnostik der akuten posttraumatischen Osteitis keine entscheidende Bedeutung“ (2) besitzen, da klinische Zeichen wie „erhöhte Körpertemperatur, Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung und Sekretion aus der Wunde“ (2) führend sind. Bei chronischen Osteitiden hingegen wird auf die bildgebende Diagnostik zur Bestimmung von Lokalisation, Ausdehnung und Aktivität des Infektfokus zurückgegriffen (2).

Als Basisdiagnostik wird in zahlreichen Publikationen eine konventionelle Röntgenaufnahme empfohlen, um zunächst eine Übersichtsdarstellung der betroffenen Extremität zu erhalten (5, 7, 18, 21, 22, 27). Zudem können in der Röntgenaufnahme „devitale, nekrotische Knochenareale, sogenannte Sequester“ (2), in Form einer Totenlade abgegrenzt werden (2, 18). In der frühen Phase einer Knocheninfektion ist die konventionelle Röntgenaufnahme jedoch nicht aussagekräftig, da röntgenologisch fassbare Veränderungen wie Osteolysen, Sklerosierungen oder periostale Reaktionen erst mit einer Zeitverzögerung von mehreren Wochen auftreten (18). Zur weiteren Therapieplanung ist routinemäßig der Einsatz von Schnittbildverfahren wie CT und MRT etabliert, um eine überlagerungsfreie Darstellung zu ermöglichen und so beispielsweise Sequester besser abzugrenzen. Im Allgemeinen ist mit der MRT regelhaft eine präzise Infektionslokalisierung möglich. Im Vergleich zur CT lässt sich mit der MRT zudem „die Ausdehnung der Infektion in die Weichteile“ (2) besser abgrenzen. Überdies ist die CT „zur Darstellung der Aktivität einer chronischen Osteitis nicht geeignet“ (2). In der MRT treten posttraumatisch bzw. postoperativ jedoch häufig Suszeptibilitätsartefakte auf, die eine eindeutige Abgrenzung zu septischen Prozessen erschweren. Neben dieser diagnostischen Einschränkung besteht für die MRT insbesondere bei Patienten mit kriegsassozierten Traumata aufgrund eingesprengter ferromagnetischer Fremdkörper, in Abhängigkeit von deren Lage, sogar eine Kontraindikation. Sowohl MRT als auch CT erfahren hinsichtlich Ihrer Aussagekraft zudem wesentliche

Einschränkungen aufgrund von Artefakten durch Osteosynthesematerial oder metallische Fremdkörper (2, 5, 7).

Im Gegensatz zu diesen morphologisch orientierten Verfahren basieren nuklearmedizinische Diagnostikmethoden auf metabolischen Veränderungen, beispielsweise durch Umbauprozesse oder Nachweis entzündungsspezifischer Prozesse im Gewebe. Die Bildakquisition erfolgt durch Emissionsaufnahmen nach Applikation eines Radiopharmakons, dem Tracer, welcher die Darstellung bestimmter Stoffwechselprozesse im zeitlichen Verlauf erlaubt (5, 7, 18).

Als Aufnahmegерäte für die von radioaktiven Stoffen abgegebene Energie in Form von Gammastrahlung dienen Gammakameras. Diese sind mit einem oder mehreren Detektorköpfen ausgestattet. Die wesentlichen Elemente des Detektors sind ein Kollimator, Szintillationskristalle aus NaI sowie Photomultiplier. Der Kollimator stellt eine mit zahlreichen Bohrungen durchzogene Bleiplatte dar, welche die nicht nahezu senkrecht auftreffenden Photonen absorbiert (Parallellochkollimator). Im Szintillationskristall entsteht durch die Photonen ein Lichtblitz, welcher proportional zu deren Energie ist. Die Photomultiplier greifen das Lichtsignal ab und verstärken es. Anschließend erfolgt über die Kameraelektronik u. a. die Berechnung des Auftreffsortes des Photons und daraus die Ableitung des Szintigramms. Die szintigraphischen Aufnahmen können in verschiedenen Formen erfolgen. Bei planaren bzw. regional-statischen Aufnahmen erfolgt keine Bewegung des Kamerakopfes. Für Ganzkörperaufnahmen bewegt sich der Detektor bzw. der Untersuchungstisch entlang der Längsachse des Patienten. Sequenzielle Aufnahmen beschreiben die Datenakquisition in statischer Position in kurzen, aneinander anschließenden Zeitabständen. Neben planaren Aufnahmen können auch Schnittbildaufnahmen in Form der SPECT angefertigt werden, bei welcher die Detektoren um den Patienten rotieren. Auf diese Weise erfolgt die Akquisition szintigraphischer Schnittbildaufnahmen (28, 29).

Eine Artefaktbildung wie in der CT oder MRT ist bei nuklearmedizinischen Methoden nahezu nicht zu verzeichnen, da bei den Aufnahmen keine direkte Interaktion mit den in vivo befindlichen Fremdkörpern besteht. Es können lediglich geringe Strahlungsschwächungen auftreten (5, 30).

Im Rahmen eines diagnostischen Stufenschemas stellt die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie im Bereich der Nuklearmedizin seit Langem die Basisuntersuchung zur Abklärung einer ossären Infektion dar (9, 18, 22, 27). Für das

Verfahren werden Tc-99m-markierte Phosphate intravenös appliziert. Unmittelbar daran anschließend, in der Perfusionsphase, erfolgen frühe dynamische Aufnahmen über eine Minute zur Darstellung der arteriellen Anflutung des Radiopharmakons im Untersuchungsgebiet. Entzündliche Prozesse gehen mit einem gesteigerten arteriellen Blutfluss einher, welcher sich szintigraphisch in einer entsprechend hyperämischen Anflutung des Radiopharmakons abbildet. In der folgenden Weichteil- oder Blutpoolphase findet bei einer gestörten Gefäßpermeabilität, wie sie beispielsweise bei einer Infektion vorliegt, eine vermehrte Umverteilung des Tracers von intra- nach extravasal statt. Modellierungsprozesse des Knochens, beispielsweise durch Konsolidierung nach Frakturen, Infektionen oder teils auch bei Metastasen, führen zu einer gesteigerten Aktivität der Osteoblasten und somit zu einem erhöhten Umsatz amorpher Knochensubstanz. Auch das Tc-99m-markierte Phosphat lagert sich in der sogenannten Mineralisationsphase im Rahmen der Umverteilung im Knochen und dabei insbesondere in Arealen mit einer vermehrten Osteoblastenaktivität an. In dieser dritten Phase werden die szintigraphischen Aufnahmen zwei bis drei Stunden nach Injektion des Radiopharmakons durchgeführt; zudem erfolgen regelhaft auch Schnittbildaufnahmen in Form der SPECT (9).

Die Darstellung der (patho-)physiologischen Prozesse, welche der Skelettszintigraphie zugrunde liegen, zeigt, dass die Methode auf mannigfaltige Knochenstoffwechseleränderungen anspricht, welche vorzugsweise mit einer gesteigerten Osteoblastenaktivität einhergehen. Dies bedingt jedoch ein unspezifisches Ansprechen und somit auch falsch positive Befunde (28, 31). „Die Szintigraphie weist eine hohe Sensitivität, aber unzureichende Spezifität zur Detektion einer Osteitis auf“ (2). Ein negatives Ergebnis der Skelettszintigraphie schließt „eine Infektion mit Sicherheit aus, ein positives Ergebnis hilft dagegen diagnostisch nicht weiter“ (2).

Bei einem Verdacht auf eine knöchernen Infektion und positivem Befund in der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie wird im nächsten Schritt eine Entzündungsszintigraphie in Form einer Leukozyten- bzw. Anti-Granulozyten-Szintigraphie empfohlen (5). Die Entzündungsszintigraphie setzt pathophysiologisch am zellulären Immunsystem sowie der Migration von dessen Komponenten zum Infektionsfokus an. Die Leukozytenszintigraphie basiert auf autologen, in vitro mit Tc-99m markierten Leukozyten sowie anschließender Reinjektion. Die Anti-Granulozyten-Szintigraphie

nutzt eine in vivo Markierung von Granulozyten mit einem Radiopharmakon aus Tc-99m und einem Antikörper bzw. Antikörperfragment (32).

In den bestehenden Diagnostikalgorithmien zur Abklärung von Infektionen des peripheren muskuloskelettalen Systems stellt die MRT einen Grundpfeiler dar (5, 9, 22, 30). Bei Patienten mit kriegsassozierten Verletzungsmustern steht diese Methode, bedingt durch die beschriebenen Limitationen, nicht zur Verfügung. Der bestehende Algorithmus ist daher nur begrenzt anwendbar, wodurch es zusätzliche Herausforderungen hinsichtlich einer adäquaten Diagnostik zu bewältigen gilt. Das Ziel einer bestmöglichen orthoplastischen Rekonstruktion der betroffenen Extremität sollte dabei ohne Einschränkungen verfolgt werden, um eine Amputation zu vermeiden.

Im Gegensatz zur MRT bestehen im diagnostischen Algorithmus keine grundsätzlichen Einschränkungen zur Anwendung nuklearmedizinischer Verfahren. Bereits vorangegangene Studien wiesen eine gute bis sehr gute Aussagekraft der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und der Anti-Granulozyten-Szintigraphie mit einem NCA-90-Anti-Granulozyten-Antikörper-Fab'-Fragment (Sulesomab) bzw. einem NCA-95-Anti-Granulozyten-Antikörper (Besilesomab) bei suszipierten Gelenk- oder Protheseninfektionen, Osteitis-Verdacht im Rahmen eines diabetischen Fußsyndroms oder auch posttraumatischen Knocheninfektionen mit einer Sensitivität von bis zu 86% und einer Spezifität von bis zu 94% nach (18, 24, 25, 33-36). Aufgrund der dargestellten Einschränkungen der MRT sowie in Anlehnung an die Ergebnisse aus der Zivilmedizin wurde in der Publikation, welcher dieser Arbeit zugrunde liegt, die Anwendung etablierter nuklearmedizinischer Verfahren (Drei-Phasen-Skelettszintigraphie, Anti-Granulozyten-Szintigraphie) sowie deren Inklusion in einen diagnostischen Algorithmus zur Abklärung chronischer posttraumatischer Osteitiden als Folge kriegerischer Auseinandersetzungen betrachtet (1).

Über die konventionellen nuklearmedizinischen Verfahren hinaus wird auch die PET zunehmend zur „Detektion von entzündlichen Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems“ (2) eingesetzt. Die Detektion gelingt über den „Glukosestoffwechsel mit Hilfe von F-18-FDG“ (2), welcher „bei Entzündungsprozessen in neutrophilen Granulozyten und Makrophagen erhöht ist“ (2). Die PET bzw. PET/CT konnte im Hinblick auf das Patientenkollektiv dieser Arbeit jedoch nicht einbezogen werden, da im Rahmen der retrospektiven Auswertung keine entsprechenden Daten vorlagen.

1.2 Nuklearmedizin und Militär im historischen Kontext

Die Nuklearmedizin stellt unter den medizinischen Fachgebieten eine noch junge Disziplin dar. Die ersten geschichtlichen Meilensteine der Strahlenmedizin im Allgemeinen begründen sich am Ende des 19. Jahrhunderts mit der Entdeckung ionisierender Strahlung in Form der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Konrad Röntgen (1895) und der Radioaktivität durch Henry Becquerel (1896). Die Beschreibung des Tracerprinzips durch George de Hevesy (1911) bildete die Grundlage für die Anwendung von radioaktiven Stoffen am Menschen zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken. In Europa begann die wesentliche Entfaltung des Fachgebietes nach dem Zweiten Weltkrieg. Die Entwicklung der Nuklearmedizin war und ist auch heute noch durch interdisziplinäre Leistungen aus Medizin, Chemie, Physik, Pharmazie und Ingenieurwissenschaften geprägt (37-40).

Einen erheblichen Anteil an der weiteren Entwicklung der Nuklearmedizin besaß die Rede „*Atoms for Peace*“ (Atome für den Frieden) des US-amerikanischen Präsidenten Dwight D. Eisenhower im Dezember 1953 vor der UN-Vollversammlung. Eisenhower legte darin seine Vorstellungen zur friedlichen Nutzung kerntechnischer Verfahren dar, ohne welche maßgebliche Fortschritte in der Nuklearmedizin nicht möglich gewesen wären (40-42).

Beispielhaft sei hierzu Tc-99m erwähnt, welches sich ab den 1960er Jahren durch seine physikochemischen Eigenschaften als wichtigstes Radioisotop zur Durchführung von Szintigraphien etablierte und für einen Innovationsschub neuer Radiopharmaka sorgte. Dessen sichere Verfügbarkeit über Molybdän-99/Techne-99m-Generatoren wäre ohne die Herstellung des Mutternuklides Mo-99 durch Kernspaltung nicht gewährleistet (43, 44).

In Folge von Eisenhowers Rede wurde 1957 in Wien die IAEA gegründet. Die eigentliche Aufgabe der IAEA, die Überwachung der Uranverteilung, geriet aus verschiedenen Gründen zunächst in den Hintergrund. Dadurch widmete sich die IAEA der Unterstützung „anderer friedlich bezogener Anwendungen der Kernenergie“ (40) und diesbezüglich „insbesondere der Nutzung von radioaktiven Isotopen“ (40). Zunächst als Nebenaufgabe begonnen, entwickelte sich dieser Bereich für zwei Jahrzehnte zur Kernaufgabe der IAEA. Die eigens gegründete „Abteilung für medizinische Isotopen-Anwendungen (Medical Applications Section)“ (40) förderte u. a. die Fortbildung von Nuklearmedizinern (40, 42).

Die letztlich durch die Rede Eisenhowers politisch geebneten Wege zur medizinischen Nutzung von Radioisotopen wurden, wie von der Zivilmedizin, auch in militärmedizinischen Einrichtungen aufgegriffen. So etablierten beispielsweise die US-amerikanischen Streitkräfte in den 1950er Jahren ein nuklearmedizinisches Weiterbildungsprogramm. Hierzu wurde am Bethesda Naval Hospital, jetzt Walter Reed National Military Medical Center (Bethesda, Maryland, Vereinigte Staaten von Amerika), ein Grundlagenkurs in Nuklearmedizin und Isotopentechniken konstituiert (41).

In den Nachkriegsjahren wurden durch die Sanitätsdienste der beiden deutschen Staaten, der BRD und der DDR, eigene militärmedizinische Einrichtungen für stationäre und auch ambulante Behandlungen der Streitkräfte aufgebaut (45, 46).

In der BRD begann man im Jahr 1957 mit der Aufstellung von Lazaretten in den Städten Gießen, Koblenz, Glückstadt, Amberg und Detmold. Bereits im Jahr 1962 erfolgte am Zentrallazarett Koblenz, dem heutigen Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, die Indienstellung einer eigenständigen Abteilung für Nuklearmedizin (45). Auch die DDR errichtete mehrere Behandlungseinrichtungen für die Angehörigen der NVA bzw. deren Vorgängerorganisation, der KVP. Hierzu wurde bis 1954 in Bad Saarow das Zentralkrankenhaus der KVP errichtet, welches nach mehreren Umstrukturierungen im Jahr 1981 in der MAA aufging. Mit der Überführung in die MAA wurde 1981 eine eigenständige Abteilung für Nuklearmedizin etabliert, wobei nuklearmedizinische Untersuchungen bereits ab 1976 im Institut für Radiologie erfolgten (46).

Die zeitlich differente Etablierung der Nuklearmedizin in Ost- und Westdeutschland erklärt sich durch die Beschränkungen der Alliierten zur Anwendung kernphysikalischer Verfahren. In der DDR unterlagen zunächst auch nuklearmedizinische Verfahren dieser Beschränkung, wohingegen eine solche Beschränkung in der BRD nicht bestand (40, 47).

1.3 Nuklearmedizin im militärmedizinischen Kontext

Die zurückliegenden Jahrzehnte prägten das Aufgabenspektrum der Bundeswehr durch internationale Einsätze mit dem Schwerpunkt von Konfliktverhütung und Krisenbewältigung (48, 49). In diesem Zusammenhang besteht „derzeit ein auf Internationales Krisenmanagement optimierter Sanitätsdienst der Bundeswehr“ (50). Veränderte politische Rahmenbedingungen haben zwischenzeitlich zu einer

Refokussierung der Streitkräfte auf die Landes- und Bündnisverteidigung geführt. Auch die Konzeption und Kompetenzen des Sanitätsdienstes sind dadurch in Teilen einer Restrukturierung unterworfen (50).

Als militärisches Gesundheitssystem umfasst der heutige Sanitätsdienst sektorenübergreifend nahezu die gesamten fachlichen Versorgungsmöglichkeiten wie das zivile Gesundheitswesen (50).

In diesem System nimmt die Militär- bzw. Wehrmedizin mit ihren spezifischen Aspekten hinsichtlich physischer und psychischer Anforderungen, Belastungen und Erkrankungen durch den Dienst in den Streitkräften eine Zentralstellung ein. „Dazu bedarf sie des Zusammenwirkens der verschiedensten medizinischen Spezialfächer, denn ihre Thematik und damit ihre Aufgabenstellung reicht in nahezu alle medizinischen Fachgebiete hinein“ (51).

So existieren auch für die Nuklearmedizin spezifische militärmedizinische Aspekte, die sich im Gegensatz zu anderen Fachgebieten, wie beispielsweise der Einsatzchirurgie, nicht auf Anhieb erschließen. Zur adäquaten Darstellung und Diskussion bedarf es daher zunächst einer Betrachtung des sanitätsdienstlichen Aufgabenspektrums.

Der Kernauftrag des Sanitätsdienstes der Bundeswehr besteht in der Gewährleistung der Gesundheitsversorgung für die Soldaten. Diese Aufgabe lässt sich im Wesentlichen in die Teilaspekte der medizinischen Versorgung im Einsatz bzw. im Heimatland, der wehrmedizinischen Begutachtung sowie der Aus-, Fort- und Weiterbildung des Sanitätspersonals gliedern (52, 53).

Im Hinblick auf die medizinische Versorgung deutscher Soldaten im Auslandseinsatz gilt die Maxime, dass „die präklinische Behandlung, der qualifizierte Patiententransport und die akute innerklinische Versorgung ergebnisgleich zu einer inländischen, nicht-einsatz assoziierten Behandlung“ (54) erfolgen soll. Zur Umsetzung dieser Vorgabe ist daher u. a. eine „optimale Versorgungs-/Rettungskette von erkrankten oder verletzten Soldaten“ (55) notwendig. Hierzu gliedert die NATO die Patientenbehandlung in vier Versorgungsstufen (Role 1 - 4), welche „entsprechend des medizinisch-zeitlichen Fortgangs“ (54) aufeinander aufbauen, wobei nicht jede Stufe zwingend durchlaufen werden muss (54, 55).

Die erste Stufe (Role 1) entspricht der „allgemein- bzw. notfallmedizinischen Erstversorgung“ (55). In der zweiten Ebene (Role 2) erfolgt in kleineren medizinischen Einrichtungen, wie dem Rettungszentrum, die primäre notfallchirurgische Behandlung. Die dritte Ebene (Role 3) befindet sich beispielsweise in Form eines Einsatzlazarets

noch im Einsatzland, in welcher die klinische Akutversorgung vorgenommen wird. Nach der Repatriierung wird der Patient zur definitiven Versorgung sowie Rehabilitation in Behandlungseinrichtungen des Heimatlandes überführt, welche der Versorgungsebene 4 (Role 4) entsprechen (55).

Die Nuklearmedizin ist im Hinblick auf die dargestellten Versorgungsebenen primär in Behandlungseinrichtungen des Heimatlandes, d. h. in der Role 4, vertreten. Lediglich in speziellen Szenarien wie einer Exposition gegenüber atomaren Kampfstoffen ist eine Unterstützung der Einsatzkräfte vor Ort denkbar. Darauf sowie auf die weiteren Teilaspekte sanitätsdienstlicher Aufgaben in der Nuklearmedizin wird im Diskussionsteil dieser Arbeit näher eingegangen.

1.4 Ziel

Die aktuelle weltpolitische Situation sowie die damit verbundenen kriegerischen Auseinandersetzungen bedingen eine Zunahme kriegsassoziierter Traumata. Diese betreffen sowohl offizielle Militärangehörige, staatliche paramilitärische Organe wie Polizeitruppen als auch nichtstaatliche paramilitärische Gruppierungen wie Milizen, Rebellen oder Guerillas. Weiterhin erleiden ebenso Angehörige der Zivilbevölkerung teils erhebliche Verletzungen in entsprechenden Konflikten.

Die in diesem Zusammenhang auftretenden Verletzungsmuster stellen sich vielfältig dar. Regelmäßig sind die Extremitäten betroffen bzw. diese sind beteiligt, häufig in Form von Trümmerfrakturen und offenen Fraktursituationen. Die teils verzögerte Versorgungskette am Konfliktort bzw. unzureichende chirurgische Versorgung prädisponiert für Langzeitkomplikationen wie Osteitiden und Weichteilinfektionen, insbesondere in Form von chronischen Verläufen. Ausgeprägte funktionelle Einschränkungen der betroffenen Extremität sind die Folge.

Im Rahmen der weiteren medizinischen Versorgung gilt es zur Planung einer optimalen, in erster Linie chirurgischen Therapie, mögliche Infektionsherde sicher zu identifizieren. Die entsprechende Diagnostik ist mit fortbestehenden Herausforderungen verbunden, da insbesondere chronische Osteitiden komplex in ihrer eindeutigen Erfassung sind. Die MRT als übliche Methode der Wahl in der Abklärung von Extremitäteninfektionen ist bei Personen mit kriegsassozierten Traumata überwiegend kontraindiziert, da eingesprengte ferromagnetische Fremdkörper nicht ausgeschlossen werden können. Nuklearmedizinische Verfahren

werden zur Abklärung von muskuloskelettalen Infektionen bereits langjährig erfolgreich eingesetzt.

In Bezug auf die Diagnostik bei kriegsassozierten Extremitäteninfektionen fand sich in der einschlägigen Literatur bisher keine Untersuchung hinsichtlich der Aussagekraft nuklearmedizinischer Verfahren, insbesondere nicht bei flächendeckend verfügbaren Methoden wie der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie oder der Anti-Granulozyten-Szintigraphie.

Die Schwerpunktversorgung von Patienten mit kriegsassozierten Traumata im Bundeswehrkrankenhaus Berlin veranlasste zur Durchführung der im Februar 2019 in der Fachzeitschrift *Journal of the Royal Army Medical Corps*, jetzt *BMJ Military Health*, zunächst vorab online veröffentlichten und im Februar 2021 in der benannten Fachzeitschrift publizierten Studie unter dem Titel „*Value of antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab in diagnosing combat-related infections of the musculoskeletal system*“ (1).

Die Ausführungen im hiesigen Manteltext sollen die Publikation von Loessel et al. ergänzen und die Thematik zur Verbesserung des diagnostischen Algorithmus vertiefend darstellen. Dabei gilt es die Aussagekraft der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und Anti-Granulozyten-Szintigraphie in der Abklärung von Extremitäteninfektionen nach Kriegstraumata zu bewerten und deren Stellenwert im breiten Feld der bildgebenden Diagnostik einzuordnen.

Zudem erfolgt in Ergänzung und zur Einrahmung des Dissertationsthemas eine nähere Betrachtung spezifischer Aspekte der Nuklearmedizin innerhalb der Militärmedizin im Vergleich zum zivilen Gesundheitswesen.

2. Methodik

Der folgende Abschnitt leitet sich in Teilen aus der bereits publizierten und dieser Promotionsschrift zugrunde liegenden Arbeit von Loessel et al. ab (1). Die wesentlichen Aspekte der Methodik können durch die allgemeinen Rahmenbedingungen der Untersuchung nicht anderweitig dargestellt werden, wobei in Teilen jedoch eine vertiefte Darlegung von Thematik und Ergebnissen erfolgt.

2.1 Patientengut

In die vorliegende Auswertung wurden 27 männliche Erwachsene mit kriegsassozierten Extremitätenverletzungen und dem Verdacht auf eine chronische Osteitis eingeschlossen, welche im Zeitraum von April 2013 bis September 2017 stationär in der Abteilung für Orthopädie, Unfallchirurgie und Septisch-Rekonstruktive Chirurgie des Bundeswehrkrankenhauses Berlin behandelt wurden. Das mittlere Alter betrug 33,9 Jahre. Die Patienten waren ausländische Staatsbürger, stammten aus Libyen, Syrien, Jordanien bzw. der Ukraine und wurden allesamt in kriegerischen Auseinandersetzungen verwundet. Es handelte sich nicht um Angehörige der deutschen Streitkräfte.

Patientenanzahl	27
Mittleres Alter in Jahren (Altersbreite)	33,9±10 (21-60)
Geschlecht (männlich/weiblich)	27/0
Lokalisation der Verletzungen	
Oberarm	1
Unterarm	2
Oberschenkel	9
Unterschenkel	12
Fuß	3

Tab. 1: Charakteristika der eingeschlossenen Patienten.

Die teils polytraumatischen Verletzungen wiesen mindestens eine Extremitätenverletzung auf (Vgl. Tab. 1). Dabei handelte es sich regelhaft um offene Trümmerfrakturen, welche u. a. durch Handfeuerwaffen, Mörser oder Granaten

verursacht wurden. Alle Patienten erfuhren unmittelbar posttraumatisch bereits eine chirurgische Versorgung außerhalb Deutschlands, z. B. in Form von Plattenosteosynthese, Marknagelung oder Stabilisierung mittels eines externen Fixateurs. Aufgrund eingetretener Komplikationen wie beispielsweise Wundheilungsstörungen oder ausbleibender knöcherner Konsolidierung bzw. der fehlenden Möglichkeit einer adäquaten Endversorgung erfolgte die Aufnahme im Bundeswehrkrankenhaus Berlin, welches im Rahmen eines multinationalen Engagements in die Behandlung von Patienten mit Komplexverletzungen nach Kriegstraumata eingebunden ist.

Die Verdachtsdiagnose einer chronischen Osteitis wurde anhand klinischer Kriterien für einen Infekt wie ausbleibende knöcherne Konsolidierung, Wundheilungsstörung, Fistelbildung, Rötung, Schwellung und Überwärmung der betroffenen Extremität gestellt. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten neben der klinisch-laborchemischen Routinediagnostik eine umfassende bildgebende Diagnostik aus Drei-Phasen-Skelettszintigraphie, Anti-Granulozyten-Szintigraphie und CT. Bei einem Patienten lag keine CT-Untersuchung vor. Intraoperativ gewonnenes Probenmaterial der betroffenen Extremität wurde einer mikrobiologischen Untersuchung zugeführt. Es handelte sich hierbei um Abstriche von Knochen, Osteosynthesematerial und Weichgewebe, d. h. um sogenannte tiefe Proben.

2.2 Studiendesign und Statistik

Für diese retrospektive Analyse wurden die Ergebnisse von klinischer Untersuchung, Laborparametern (Leukozytenzahl, CRP) sowie bildgebender Diagnostik in Form von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie, Anti-Granulozyten-Szintigraphie und CT im Hinblick auf eine Extremitäteninfektion systematisch in einer Tabelle erhoben. Als diagnostischer Goldstandard wurde das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung erfasst und den genannten Methoden jeweils gegenübergestellt.

Zur statistischen Auswertung dieser retrospektiven Studie lagen die Ergebnisse folgender Untersuchungsverfahren vor:

- klinische Untersuchung
- Leukozytenzahl (Blut)
- CRP (Blut)

- Drei-Phasen-Skelettszintigraphie
- Anti-Granulozyten-Szintigraphie
- CT
- mikrobiologische Untersuchung intraoperativ entnommener Abstriche

Die entsprechenden Daten der Untersuchungen wurden systematisch in einer Tabelle erhoben. Jedes der benannten Diagnostikverfahren wurde dem mikrobiologischen Befund, d. h. dem Goldstandard, gegenübergestellt. Dabei wurden wesentliche statistische Kenngrößen wie Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und Genauigkeit berechnet. Aufgrund der fehlenden CT-Untersuchung bei einem Patienten erfolgte die Berechnung der genannten statistischen Parameter für die CT auf Basis von 26 anstatt 27 Patienten.

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsverfahren lagen als dichotome Stichproben vor, indem hinsichtlich einer Infektion ein positives oder negatives Ergebnis definiert wurde. Dadurch bot sich die Anfertigung von Kreuztabellen an, um die diagnostische Aussagekraft der jeweiligen Methoden anhand positiver bzw. negativer Ergebnisse in einer direkten Gegenüberstellung darzustellen. Auf dieser Basis konnte zur Signifikanzanalyse der Chi-Quadrat-Test nach McNemar herangezogen werden.

Die statistische Analyse der semiquantitativen Auswertungen von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und Anti-Granulozyten-Szintigraphie erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Dabei wurden die L/R-Ratios der einzelnen Untersuchungsphasen in Gruppen mit nachgewiesener bzw. ohne Nachweis einer Infektion gegenübergestellt, welche auf Basis des Goldstandards, d. h. der mikrobiologischen Untersuchung, gebildet wurden.

Hinsichtlich des Signifikanzniveaus wurden sowohl für den McNemar-Test als auch den Mann-Whitney-U-Test 5% als signifikant, d. h. $p \leq 0,05$, und 1% als hochsignifikant d. h. $p \leq 0,01$, festgelegt.

2.3 Szintigraphische Diagnostik

Die szintigraphische Diagnostik erfolgte in der Sektion XV - Nuklearmedizin des Bundeswehrkrankenhauses Berlin. Die rechtfertigende Indikation wurde von einem für das Anwendungsgebiet fachkundigen Arzt im Strahlenschutz gestellt. Alle Bilddaten wurden an einer Doppelkopf-Gammakamera (BrightView, Philips, Hamburg,

Deutschland) unter Verwendung eines LEHR-Kollimators sowie in einem auf 140 keV \pm 5% zentrierten Energiefenster akquiriert. Bei sämtlichen statisch planaren Aufnahmen erfolgte eine simultane Aufzeichnung mit beiden Kameraköpfen, um entsprechend konträre Bilddatensätze zu erhalten. Die Ganzkörperaufnahmen erfolgten stets in anteriorer und posteriorer Sicht, die Teilkörperaufnahmen in gleicher Weise sowie in weiteren Ausrichtungen. Sowohl bei der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie als auch der Anti-Granulozyten-Szintigraphie wurde zudem eine Schnittbildgebung mittels SPECT durchgeführt. Hierbei fanden sämtliche Aufnahmen in Rückenlage statt.

Die Injektion des Radiopharmakons wurde in eine periphere Vene vorgenommen, wobei dies weder an der vom Trauma betroffenen Extremität selbst noch an der kontralateralen Extremität erfolgte; d. h. bei einem Infektionsverdacht der unteren Extremität fand die Applikation an der oberen Extremität statt und in umgekehrter Weise bei einem Infektionsverdacht an der oberen Extremität.

Vor Beginn der jeweiligen Aufnahmen wurden die Patienten aufgefordert, die Blase zu entleeren. Weiterhin wurden die Patienten auf eine ausreichende Trinkmenge hingewiesen, um die Ausscheidung des nicht am Zielorgan bzw. -gewebe gebundenen Radiopharmakons zu beschleunigen.

Sämtliche Szintigramme, d. h. sowohl bei der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie als auch der Anti-Granulozyten-Szintigraphie, wurden nach der technischen Akquisition durch einen fachkundigen Arzt nach StrlSchV auf eine adäquate Bildqualität überprüft, um die Auswertbarkeit der Aufnahmen sicherzustellen. Dabei wurden mögliche Fehlerquellen eruiert. Diesbezüglich sind beispielsweise Bewegungsartefakte oder eine Urinkontamination zu nennen, welche eine eingeschränkte Beurteilbarkeit bedingt hätten. Insgesamt entsprachen alle Aufnahmen den erforderlichen Qualitätsstandards.

2.3.1 Drei-Phasen-Skelettszintigraphie

Die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie erfolgte mit dem zugelassenen Radiopharmakon Tc-99m-HDP (Mallinckrodt Medical B.V., Petten, Niederlande) und wurde den Patienten intravenös mit einer mittleren Aktivität von 545 MBq (507 - 608 MBq) appliziert.

Der Aufbau der Skelettszintigraphie bestand aus drei Phasen (Perfusionsphase, Blutpool- bzw. Weichteilphase und Mineralisationsphase), welche sich zeitlich in der aufgelisteten Reihenfolge aneinander anschlossen.

Die Aufnahmen der Perfusionsphase begannen unmittelbar nach Injektion des Radiopharmakons. Die Aufnahmedauer betrug 120 Sekunden bei einer Frequenz von einem Bild pro drei Sekunden, d. h. insgesamt wurden 40 Bilder in der Perfusionsphase akquiriert. Die Aufnahmen wurden mit einer 64 x 64 Matrix sowie einem 1,0-fachen Zoom durchgeführt.

Unmittelbar daran schlossen sich die Aufnahmen der Blutpoolphase an. Hier erfolgten regionale statische Aufnahmen mit einer Akquisitionsdauer von 180 Sekunden, zunächst in gleicher Position wie in der vorangegangenen Perfusionsphase und ggf. noch zusätzlich in weiteren Kamerapositionen. Dabei wurde eine 256 x 256 Matrix und ein 1,0-facher Zoom verwendet. Der Untersuchungsaufbau beinhaltete in dieser Phase ebenfalls Ganzkörperaufnahmen, welche mit einer 1024 x 1024 Matrix und einem 1,1-fachen Zoom akquiriert wurden. Die Scangeschwindigkeit bei kontinuierlichem Tischvorschub betrug 40 cm pro Minute.

Die Aufnahmen der Mineralisationsphase folgten 2,5 - 3,0 h p. i. (*post injectionem*). Hier wurde mit der Akquisition der Ganzkörperaufnahmen in ventraler und dorsaler Sicht begonnen. Die Aufnahmeparameter waren mit einer 1024 x 1024 Matrix, einem 1,1-fachen Zoom und einer Scangeschwindigkeit von 12 cm pro Minute bei kontinuierlichem Tischvorschub festgelegt.

Zudem beinhalteten die technischen Einstellungen der Ganzkörperaufnahmen in Weichteil- und Mineralisationsphase eine automatische Konturanpassung.

Weiterhin wurde in der Mineralisationsphase eine SPECT im Frakturbereich der betroffenen Extremität angefertigt (360 Grad, 120 Winkelschritte, 6 Grad pro Winkelschritt, 15 Sekunden Aufnahmezeit pro Winkelschritt, *Step-and-Shot-Modus*, 128 x 128 Matrix, gesamtes FOV, nichtkreisförmiger Orbit bei automatischer Konturanpassung).

Der dargestellte Untersuchungsaufbau wurde an die aktuellen Leitlinien der EANM und DGN zur Skelettszintigraphie angelehnt (28, 56). Die applizierte Aktivitätsmenge richtete sich nach den diagnostischen Referenzwerten für nuklearmedizinische Untersuchungen des BfS vom 25.09.2012. Überschreitungen des darin angegebenen Höchstwertes von 550 MBq, beispielsweise aufgrund von Übergewicht oder Adipositas, wurden entsprechend Punkt 6.1.3 der Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (StrlSchV) dokumentiert.

2.3.2 Anti-Granulozyten-Szintigraphie

Die Anti-Granulozyten-Szintigraphie wurde mit dem zugelassenen Radiopharmakon Tc-99m-Sulesomab (Leukoscan®, Immunomedics GmbH, Rödermark, Deutschland) durchgeführt. Dies wurde den Patienten intravenös mit einer mittleren Aktivität von 843 MBq (736 - 1001 MBq) injiziert. Der zeitliche Abstand zur vorangegangenen Drei-Phasen-Skelettszintigraphie betrug mindestens 48 Stunden und maximal 15 Tage.

Die Bilddaten wurden in Form von Ganzkörper-, Teilkörper- und SPECT-Aufnahmen generiert. Dabei erfolgten die Ganzkörperaufnahmen sowie die regionalen statischen Aufnahmen (Teilkörperaufnahmen) zu zwei bis drei Zeitpunkten (1-2 h, 4-6 h und ggf. 20-24 h p. i.). Die Aufnahmen 1-2 h p. i. sind dabei als früh (*early*), 4-6 h p. i. als verzögert (*delayed*) und 20-24 h p. i. als spät (*late*) bezeichnet.

Die Ganzkörperaufnahmen wurden mit einer 1024 x 1024 Matrix, einem 1,1-fachen Zoom, einem kontinuierlichen Tischvorschub von 10 cm pro Minute und automatischer Konturanpassung durchgeführt. Bei den regionalen statischen Aufnahmen wurde eine 256 x 256 Matrix und ein 1,0-facher Zoom verwendet.

Bei den Aufnahmen 4-6 h p. i. wurde zudem eine SPECT-Untersuchung (360 Grad, 120 Winkelschritte, 6 Grad pro Winkelschritt, 20 Sekunden Aufnahmezeit pro Winkelschritt, *Step-and-Shot-Modus*, 128 x 128 Matrix, gesamtes FOV, nichtkreisförmiger Orbit bei automatischer Konturanpassung) angefertigt.

Die durch das BfS herausgegebenen diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen vom 25.09.2012 enthielten keine Angabe für die Anti-Granulozyten-Szintigraphie sowie die in diesem Zusammenhang verwendeten Radiopharmaka.

Der Untersuchungsaufbau nebst applizierter Aktivitätsmenge wurde daher Protokollen bereits publizierter Untersuchungen zu ähnlichen Fragestellungen angelehnt (34, 57-59).

2.4 Computertomographie

Die Patienten erhielten eine CT der betroffenen Extremität in der radiologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Berlin. Die Untersuchungen erfolgten an einem 64-Zeilen-Scanner (Aquilion, Toshiba, Tokyo, Japan) in Dual-Energy-Technik. Insgesamt lag Bildmaterial von 26 CT-Untersuchungen vor, wovon 25 Untersuchungen im Bundeswehrkrankenhaus Berlin durchgeführt wurden. Bei einem Patienten war die

CT bereits auswärtig erfolgt. Das Bildmaterial dieser Untersuchung wurde im zentralen Bildarchivierungssystem (PACS) eingelesen.

Die Bilddaten der CT wurden zur Sekundärfusion mit den SPECT-Datensätzen genutzt, um die szintigraphisch detektierten Infektlokalisationen anatomisch besser zuordnen zu können. Die Fusion wurde semiautomatisiert mit einer Bildverarbeitungssoftware (IntelliSpace Portal, Philips, Hamburg, Deutschland) durchgeführt.

Die schriftlichen Befunde der CT wurden im Hinblick das Vorliegen einer Extremitäteninfektion ausgewertet und die entsprechende Beurteilung in die hiesige Auswertung aufgenommen, um der funktionellen Bildgebung ein morphologisches Verfahren gegenüberzustellen.

2.5 Befundung

Wie in der vorliegenden Studie von Loessel et al. beschrieben, erfolgte die Beurteilung der jeweiligen Bildgebung im Rahmen der klinischen Routine (1). Die mikrobiologischen Ergebnisse waren zum Zeitpunkt der bildgebenden Diagnostik noch nicht erhoben bzw. den befundenden Ärzten nicht bekannt. Sowohl die nuklearmedizinische Diagnostik (Drei-Phasen-Skelettszintigraphie, Anti-Granulozyten-Szintigraphie) als auch die CT wurde auf Basis der im Bundeswehrkrankenhaus Berlin üblichen Befunderstellung durch zwei, jeweils nuklearmedizinisch bzw. radiologisch erfahrene Untersucher im Konsens ausgewertet, wovon mindestens einer die für die jeweilige Diagnostik entsprechende Facharztqualifikation besaß, d. h. im Hinblick auf die szintigraphischen Untersuchungen die Gebietsbezeichnung Nuklearmedizin bzw. bezüglich der CT die Gebietsbezeichnung Radiologie. Wie der Untersuchungsaufbau, erfolgte auch die Befundung in Anlehnung an die jeweiligen Leitlinien bzw. Empfehlungen der DGN sowie der EANM bzw. einschlägige Fachpublikationen (28, 32, 56).

Die Auswertung der erhobenen Bilddaten der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie erfolgte sowohl visuell als auch semiquantitativ, gegliedert nach Perfusions-, Weichteil- und Mineralisationsphase sowie in Zusammenschau des zeitlichen Verlaufes der Aktivitätsverteilung.

In die visuelle Auswertung wurden die planaren sowie die SPECT-Aufnahmen einbezogen. Die SPECT-Aufnahmen dienten dabei einer besseren räumlichen Differenzierung, um Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zu erhöhen (56). Ein

entzündungstypischer Befund war in der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie nicht auszuschließen, sofern sich umschriebene bzw. diffuse Mehrbelegungen mit Persistenz bzw. fortschreitender Anreicherung von der Weichteil- bis in die Mineralisationsphase zeigten, ggf. noch mit zusätzlicher Hyperämie in der Perfusionsphase. Eine abnehmende Aktivitätsbelegung von der Weichteil- zur Mineralisationsphase wurde als negativer Befund im Hinblick auf eine ossäre Infektion gewertet (60). Ebenso wurde auf das Auftreten umschriebener Minderanreicherungen, sogenannter *cold spots* bzw. *cold lesions*, geachtet, welche als Zeichen fehlender Perfusion bzw. ossärer Avitalität beispielsweise auf Abszesse oder Nekrosen hinweisen können. Somit sind auch *cold spots* als möglicher Anhalt für eine Knocheninfektion anzusehen (61, 62).

Der semiquantitativen Auswertung mittels L/R-Ratio wurden die regional statischen Aufnahmen zugrunde gelegt. Dazu wurde in der jeweiligen Untersuchungsphase zunächst eine ROI über der verletzten Extremität bzw. Region positioniert. Diese wurde anschließend gespiegelt und über einer Referenzlokalisierung platziert. Wenn möglich, erfolgte dies an der kontralateralen Extremität, sofern diese nicht amputiert war oder ebenfalls eine Verletzung erlitten hatte. Sofern keine Möglichkeit zur Verwendung eines kontralateralen Referenzpunktes bestand, wurde als alternative Referenz beispielsweise das Os sacrum verwendet. Auf diese Weise konnte zwischen den angelegten ROIs die sogenannte L/R-Ratio, u. a. über die mittleren Zählimpulse (*counts*) pro Pixel, gebildet werden (60).

In der Perfusionsphase wurde zudem der Nuklideinstrom im zeitlichen Verlauf (0 - 60 Sekunden p. i.) an der betroffenen Extremität, der kontralateralen Extremität bzw. bei Amputation an einer kontralateralen Referenzlokalisierung in Kurvenform, d. h. als sogenannte Perfusionskurve, dargestellt. Auch der Perfusionskurve wurden ROIs an den benannten Lokalisationen zugrunde gelegt, aus welchen semiautomatisiert die mittleren Zählimpulse ermittelt und anschließend zu einer Kurve aufgetragen wurden. Bei einem vermehrtem Nuklideinstrom an der betroffenen Extremität im Vergleich zur Referenz-ROI lag eine Hyperämie vor, welche durch einen entzündlichen Prozess, d. h. sowohl eine Infektion als auch eine Inflammation, bedingt sein konnte (63).

In der Weichteilphase stellte eine L/R-Ratio $>1,0$ eine asymmetrische Nuklidverteilung dar, bei welcher die betroffene Extremität eine vermehrte Aktivitätsbelegung aufwies. Dieses Verteilungsmuster wurde als Parameter einer erhöhten Gefäßpermeabilität und mögliches Zeichen entzündlicher Veränderungen an der betroffenen Extremität

gewertet. Hierbei galt es jedoch zu beachten, dass dieser Prozess sowohl bei Knochen- als bei Weichteilinfektionen auftreten kann. Darüber hinaus ist ein solches Nuklidverteilungsmuster „auch bei anderen Erkrankungen, insbesondere bei Tumoren wie dem Osteosarkom“ (64), möglich. Somit ist es für sich allein als unspezifisch im Hinblick auf eine ossäre Infektion anzusehen (64).

In der Mineralisationsphase bestand bei einer L/R-Ratio $>1,0$ ebenfalls eine asymmetrische Nuklidverteilung mit einer Mehranreicherung in der betroffenen Extremität. Dies deutete auf eine vermehrte Umverteilung des Radiopharmakons im entsprechenden Areal hin, da dort im Vergleich zum gesunden Gewebe verstärkt ossäre Umbauprozesse stattfanden und somit eine vermehrte Einlagerung des Radiopharmakons in die Knochenmatrix vorlag. Eine entzündliche Knochenerkrankung war insgesamt nicht auszuschließen, sofern eine Permeabilitätsstörung in der Weichteilphase und eine gesteigerte Osteoblastenaktivität, ggf. noch zusätzlich mit einer Hyperämie in der Perfusionsphase, nachweisbar waren (65, 66).

Die Auswertung der erhobenen Bilddaten der Anti-Granulozyten-Szintigraphie erfolgte ebenfalls visuell und semiquantitativ. Hier ist anzumerken, dass die entsprechende Leitlinie der EANM erst im Jahr 2018 und somit nach der durchgeführten Diagnostik veröffentlicht wurde (32). Retrospektiv betrachtet, stimmte die entsprechende Befundung jedoch mit den in der Leitlinie benannten Bewertungskriterien im Wesentlichen überein.

Es wurden auch bei dieser Untersuchungsmodalität die planaren und die SPECT-Aufnahmen in die Befundung einbezogen. Die Diagnose einer Infektion wurde im Vergleich der frühen (1-2 h p. i.) und verzögerten (4-6 h p. i.) bzw. ggf. späten (20-24 h p. i.) Aufnahmen getroffen. Dabei galten Aufnahmen der betroffenen Extremität als negativ, sofern sie keine umschriebene oder eine abnehmende Nuklidbelegung zeigten. Ein positiver Befund lag vor, wenn eine Aktivitätszunahme im Hinblick auf Größe oder Intensität bestand. Die in der Leitlinie als unklarer Befund benannte dritte Beurteilungsmöglichkeit, fand in der hiesigen Auswertung keine Anwendung, da bei der Befundung grundsätzlich auch eine semiquantitative Auswertung erfolgte, welche infektionstypische Befunde von einem unspezifischen Uptake zu differenzieren vermochte. Insgesamt erfolgte daher stets die Festlegung zugunsten eines positiven oder negativen Befundes (32).

Im Rahmen der semiquantitativen Auswertung der Anti-Granulozyten-Szintigraphie wurde in den planaren Aufnahmen zu den bereits dargestellten Untersuchungszeitpunkten eine ROI über der verletzten Extremität positioniert. Folgend wurde die angelegte ROI gespiegelt und über einer Referenzlokalisierung platziert. Primär erfolgte dies an der kontralateralen Extremität, sofern diese nicht amputiert war oder ebenfalls eine Verletzung erlitten hatte. Falls die Verwendung eines kontralateralen Referenzpunktes nicht möglich war, wurde als alternative Referenz beispielsweise das Os sacrum herangezogen. Analog zur Auswertung der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie wurde zwischen den ROIs die L/R-Ratio, u. a. über die mittleren Zählimpulse (*counts*) pro Pixel, gebildet. Sofern im zeitlichen Verlauf eine L/R-Ratio $\geq 10\%$ zu verzeichnen war, wurde dies als Hinweis für eine Infektion gewertet (32). Eine im Verlauf konstante oder abnehmende L/R-Ratio wurde von den Betrachtern als nicht infektionstypisch gewertet, sofern auch visuell keine umschriebenen Traceranreicherungen bestanden. In Abweichung davon wurde ein Befund hinsichtlich der visuellen Auswertung als infektionstypisch gewertet, sofern bei gleichbleibender oder nur minimal ansteigender L/R-Ratio ($< 10\%$) eine umschriebene Traceranreicherung, insbesondere in den SPECT-Aufnahmen, vorhanden war bzw. persistierte. In die Befundung wurde zudem nicht nur die in der Leitlinie benannte L/R-Ratio über die mittleren, sondern auch über die maximalen Zählimpulse einbezogen. Neben der Festlegung über das Vorhandensein einer Infektion der Extremitäten wurde mittels Schnittbildern aus SPECT bzw. Sekundärfusion von SPECT und CT auch eine Aussage über die Lokalisation des Infektionsherdes getroffen. Auf diese Weise war eine Unterscheidung möglich, ob ein Fokus im Knochen, im Weichgewebe oder in beiden Geweben bestand.

Im Rahmen der Auswertung wurden die Ergebnisse der CT hinsichtlich der Aussage einer Infektion ausschließlich anhand der schriftlichen Befunde einbezogen. Es erfolgte keine separate Befundung der CT bei der retrospektiven Datenerhebung. Eine Betrachtung der CT-Bilddaten fand jedoch im Rahmen der Fusionierung mit der SPECT aus der Anti-Granulozyten-Szintigraphie zur morphologischen Korrelation von Infektlokalisationen statt.

In der Studie von Loessel et al., welche diesem Manteltext zugrunde liegt, wurde aus Kapazitätsgründen auf eine detaillierte Erläuterung sowie Einfügung von Abbildungen

der semiquantitativen Auswertung der szintigraphischen Bilddaten der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und Anti-Granulozyten-Szintigraphie teils verzichtet (1). Zur ergänzenden Darstellung und Erläuterung der szintigraphischen Befunderhebung sind daher im Folgenden die semiquantitativen Analysen in den regionalen, planaren Aufnahmen der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie (Abb. 2) und Anti-Granulozyten-Szintigraphie (Abb. 4) bei einem Patienten aus dem untersuchten Kollektiv mit Osteitis bzw. infizierter Pseudarthrose der distalen Tibia links sowie korrespondierender Weichteilinfektion durch *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* nach einem Explosionstrauma durch eine Mine dargestellt. Es sind ebenfalls Ganzkörperaufnahmen der beiden szintigraphischen Verfahren abgebildet (Abb. 3, 6 und 7). Im Weiteren wurden auch die Übersicht der SPECT-Aufnahmen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie 4,5 h p. i. (Abb. 5) sowie exemplarisch Bilder der Sekundärfusion aus den CT- und SPECT-Datensätzen (Abb. 8) aufgenommen.

In Abb. 2 ist die semiquantitative Auswertung der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie in Perfusions-, Weichteil- und Mineralisationsphase gezeigt. Die Perfusionsphase ist dabei einerseits in Sequenzaufnahmen sowie als deren Summationsbild dargestellt. Im Summationsbild der Perfusionsphase sowie den statisch planaren Aufnahmen der Weichteil- und Mineralisationsphase wurde jeweils eine ROI im Frakturbereich des distalen Unterschenkels links sowie spiegelbildlich am distalen Unterschenkel rechts als Referenz-ROI platziert. Über die Zählimpulse der ROIs an beiden Unterschenkeln wurde für jede Untersuchungsphase die L/R-Ratio bestimmt. In sämtlichen Sequenzaufnahmen wurden ebenfalls ROIs, in beschriebener Weise, an beiden Unterschenkeln angelegt. Aus den entsprechenden Zählimpulsen konnte die Perfusionskurve abgeleitet werden.

Die Sequenzaufnahmen in Abb. 2 zeigen im Seitenvergleich sowohl visuell als auch in der daraus konfigurierten Perfusionskurve einen vermehrten Nuklideinstrom im distalen Unterschenkel links im Sinne einer Hyperämie. In der statisch planaren Aufnahme der Weichteilphase zeigt sich durch die vermehrte Nuklidanreicherung im Frakturbereich des linken Unterschenkels eine Permeabilitätsstörung des venösen Blutpools. Nicht zuletzt stellt sich in der Mineralisationsphase eine gesteigerte Nuklidanreicherung im unmittelbar proximal an die Fraktur angrenzenden Anteil der Tibia als Zeichen eines vermehrten Knochenbaus dar. Die semiquantitative Analyse weist eine kontinuierlich ansteigende ROI-Ratio von der Perfusions-, über die

Weichteil- bis zur Mineralisationsphase auf. Die Ganzkörperaufnahmen (Abb. 3) geben einen Überblick über etwaige anderweitige Umbauprozesse im Skelettsystem; in der aktuellen Abbildung beispielsweise in der Mandibula rechts im Bereich der Molaren. Im Rahmen der Beurteilung der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie kommen im Hinblick auf den linken Unterschenkel differentialdiagnostisch z. B. eine posttraumatische Osteitis sowie gelockertes Osteosynthesematerial in Betracht. Insgesamt ist ein septischer von einem aseptischen Prozess bei positivem Untersuchungsbefund in allen drei Phasen nicht sicher zu differenzieren, wodurch eine Knocheninfektion im Ergebnis der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie nicht ausgeschlossen werden kann.

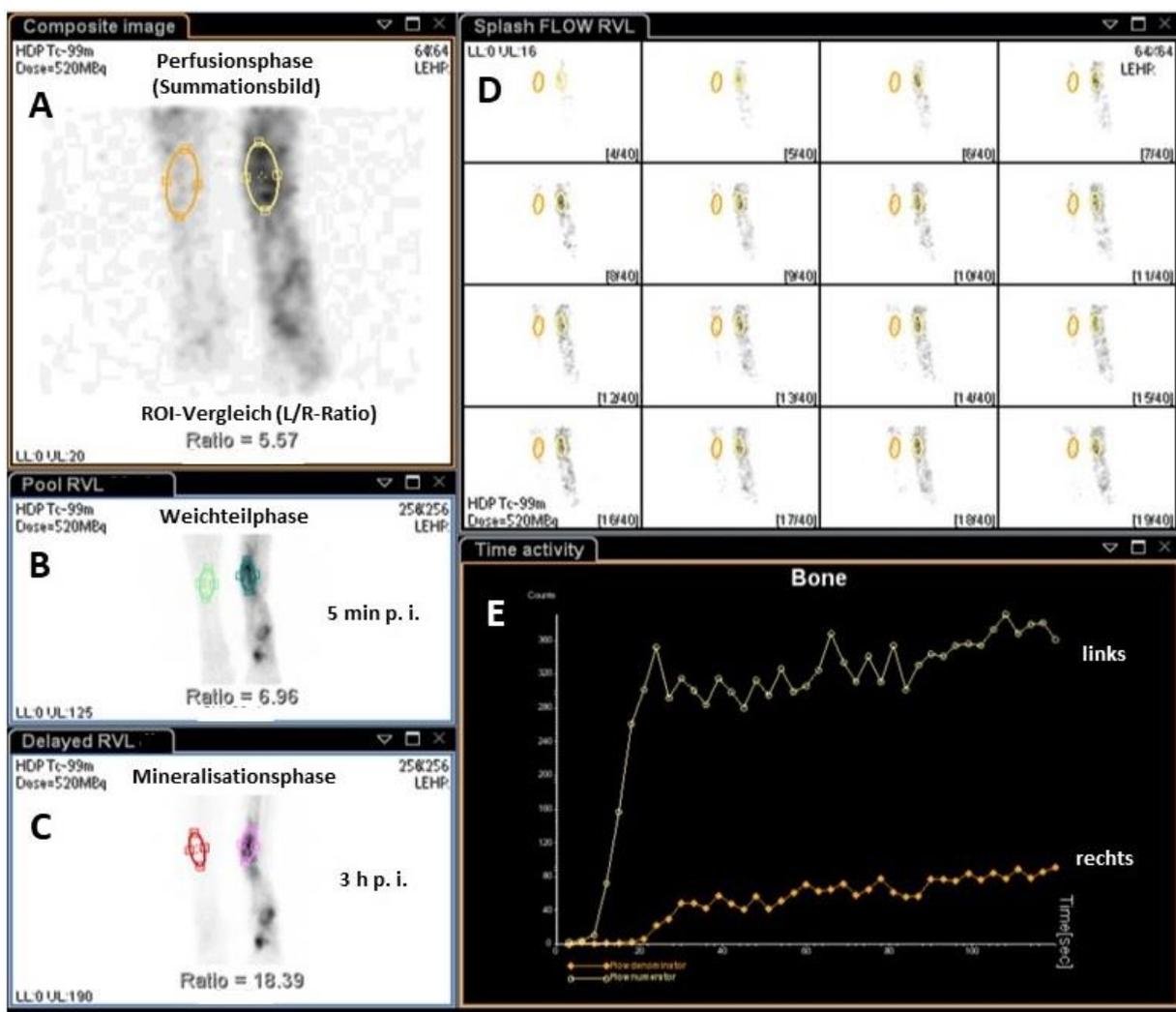


Abb. 2: Semiquantitative Auswertung der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links (A-E). Regionale Aufnahmen in RVL-Sicht mit Bestimmung der L/R-Ratio in Perfuisions- (A), Weichteil- (B) und Mineralisationsphase (C) über eine ROI im

Frakturbereich des Unterschenkels links und als Referenz des distalen Unterschenkels rechts. Sequenzaufnahmen der Perfusionsphase zur Darstellung des Nuklideinstroms (D). Diagramm mit seitengetrennter Perfusionskurve, aufgetragen in Zählimpulsen (*counts*) über die Zeit (E), abgeleitet aus den Sequenzaufnahmen (D) mit einer ROI im Frakturbereich des Unterschenkels links und als Referenz des distalen Unterschenkels rechts.

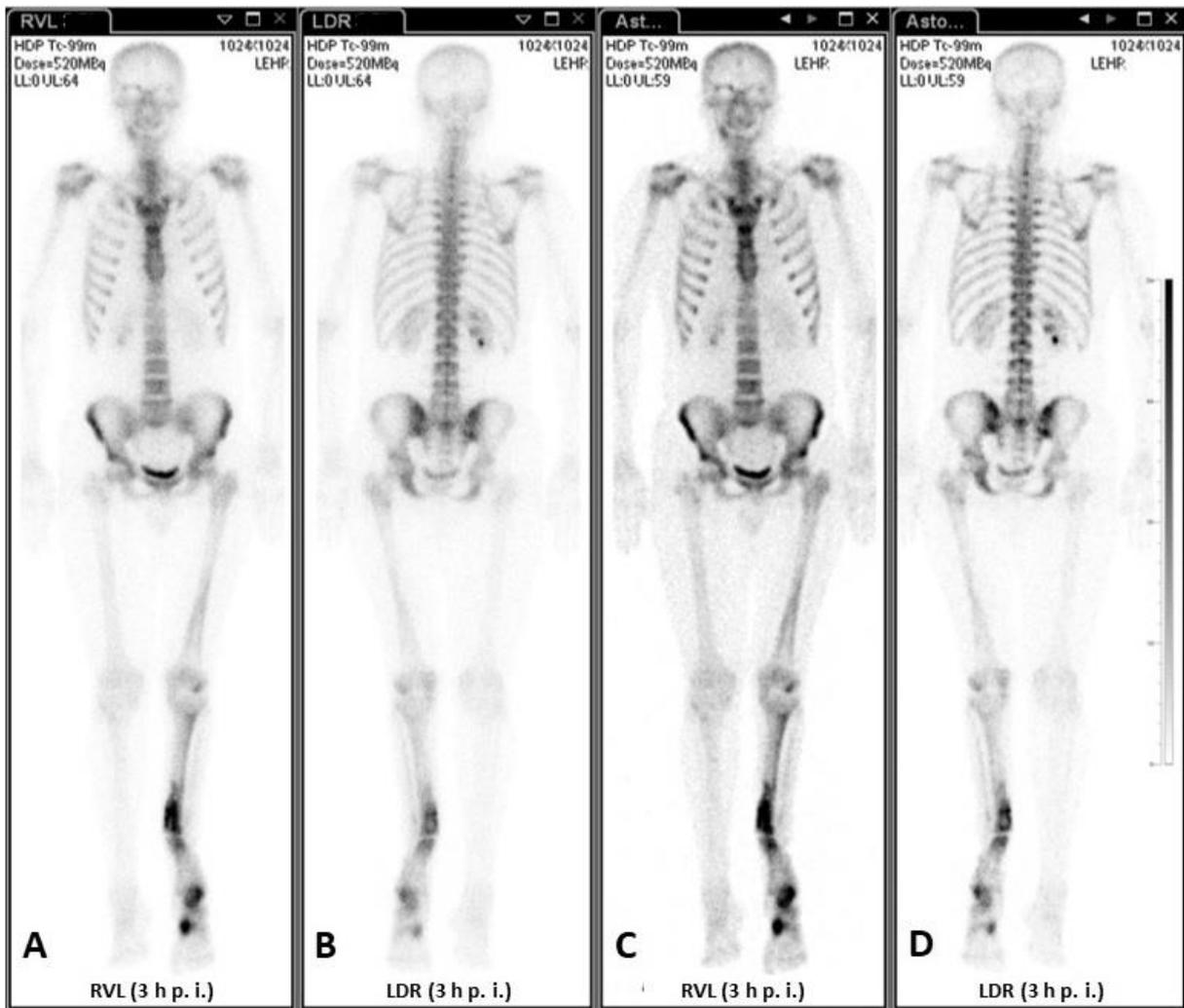


Abb. 3: Ganzkörperaufnahme der Mineralisationsphase (3 h p. i.) der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie in RVL- und LDR-Sicht ohne (A, B) und mit (C, D) automatisierter softwaregestützter Bildnachbearbeitung bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links.

In Abb. 4 sind die regionalen, statischen Aufnahmen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie 1,5 h p. i. sowie 4,5 h p. i. mit Bestimmung der L/R-Ratio dargestellt. Hierzu wurde über dem Frakturbereich am distalen Unterschenkel links jeweils eine ROI sowie spiegelbildlich eine Referenz-ROI am distalen Unterschenkel rechts platziert. Visuell zeigt sich in den Aufnahmen 1,5 h p. i. im Seitenvergleich insgesamt eine vermehrte Nuklidbelegung des abgebildeten linken Unterschenkels und Fußes mit mehreren fokalen Betonungen bei punctum maximum unmittelbar im Frakturbereich bis in die angrenzende Tibia. Die Aufnahmen 4,5 h p. i. zeigen am linken Unterschenkel und Fuß eine insgesamt rückläufige Aktivitätsbelegung bei persistierendem Anreicherungsmaximum an benannter Lokalisation.

Semiquantitativ war im zeitlichen Verlauf in den Aufnahmen in RVL-Sicht ein Anstieg der L/R-Ratio über die mittleren Zählimpulse von 2,1 auf 2,6, d. h. von 24%, zu verzeichnen. In den Aufnahmen in LDR-Sicht bestand ein Anstieg der L/R-Ratio über die mittleren Zählimpulse von 1,6 auf 2,2, d. h. von 38%. Insgesamt lag somit bei einer Zunahme der L/R-Ratio von mehr als 10% ein infektionstypischer Befund in der Anti-Granulozyten-Szintigraphie vor.

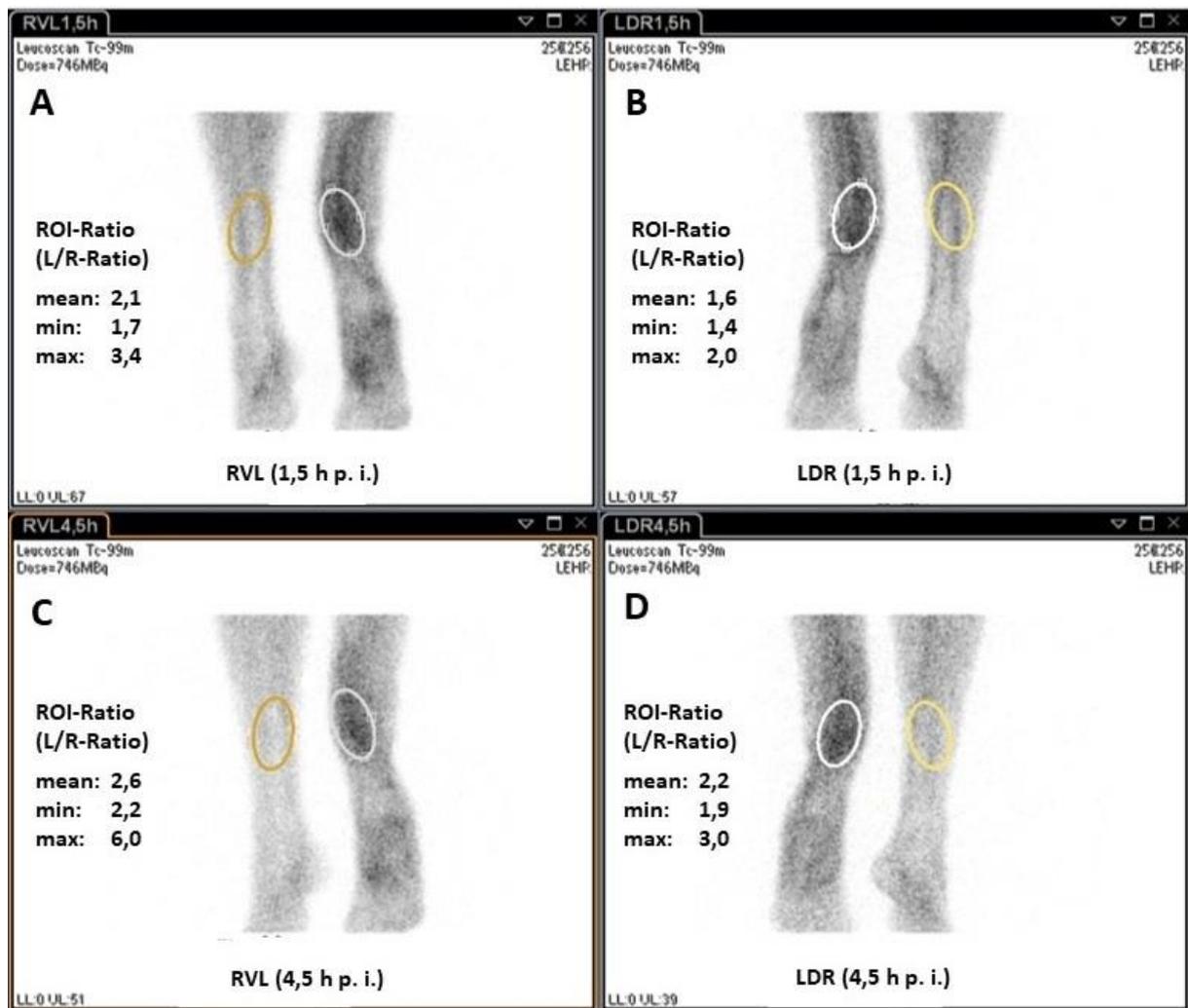


Abb. 4: Semiquantitative Auswertung regionaler, statischer Aufnahmen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie 1,5 h p. i. (A, B) und 4,5 h p. i. (C, D) jeweils in RVL- und LDR-Sicht mit einer ROI im Frakturbereich des Unterschenkels links und als Referenz des distalen Unterschenkels rechts bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links.

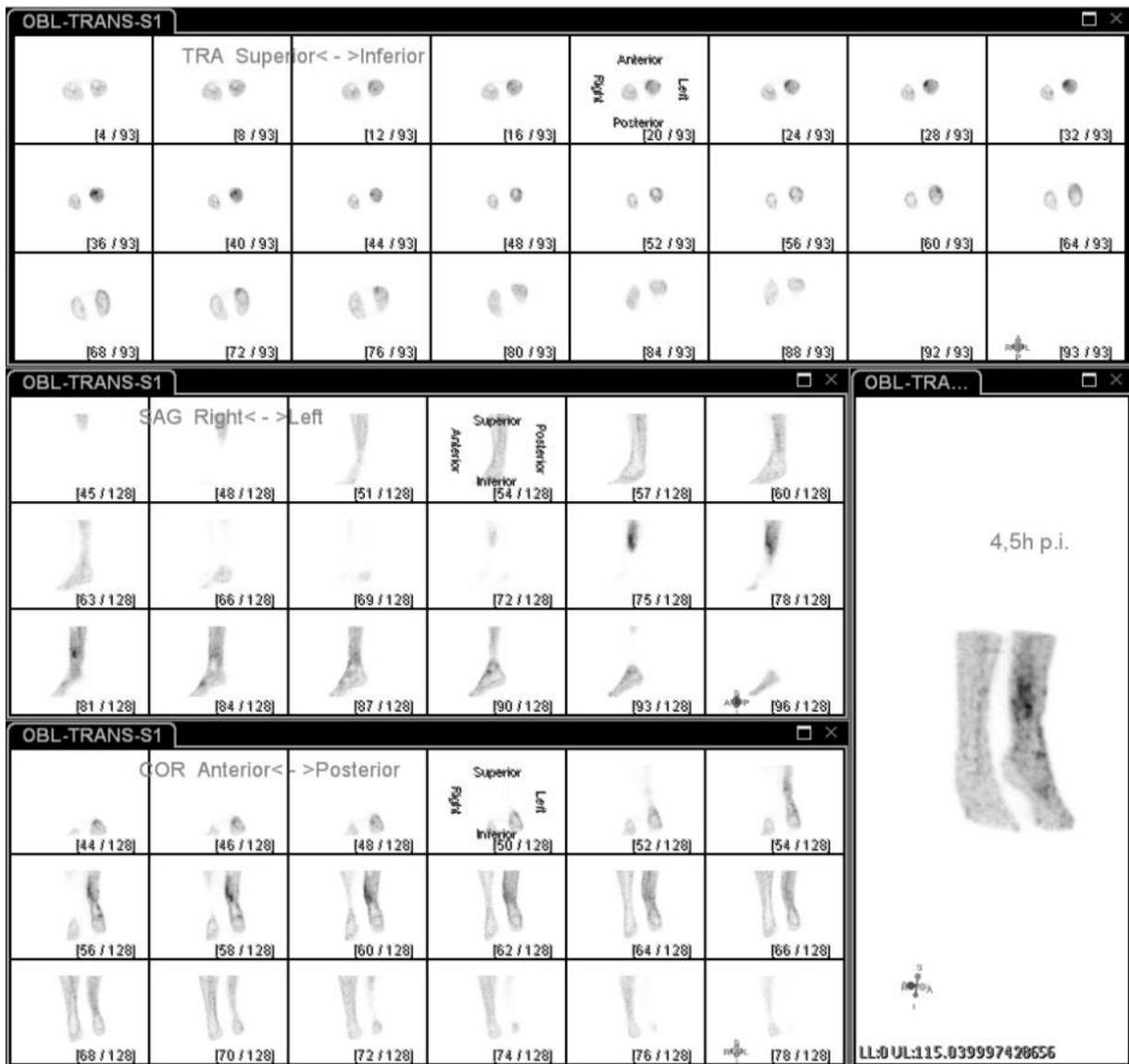


Abb. 5: SPECT-Aufnahmen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie 4,5 h p. i. in axialer (oberer Abschnitt), sagittaler (mittlerer Abschnitt) und coronarer Rekonstruktion (unterer Abschnitt) sowie MIP-Projektion (rechter Abschnitt) bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links.

In den SPECT-Aufnahmen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie 4,5 h p. i. (Abb. 5) ist die Lokalisation und Ausdehnung der Aktivitätsanreicherung vom Frakturbereich nach proximal durch die Darstellung in drei Ebenen (axial, coronar und sagittal) im Vergleich zu den planaren Aufnahmen (Vgl. Abb. 4) dezidierter abgrenzbar, wobei auch hier letztendlich nicht gänzlich zwischen Anreicherungen im Knochen und Weichgewebe und somit der exakten Lokalisation der Infektion zu unterschieden ist.

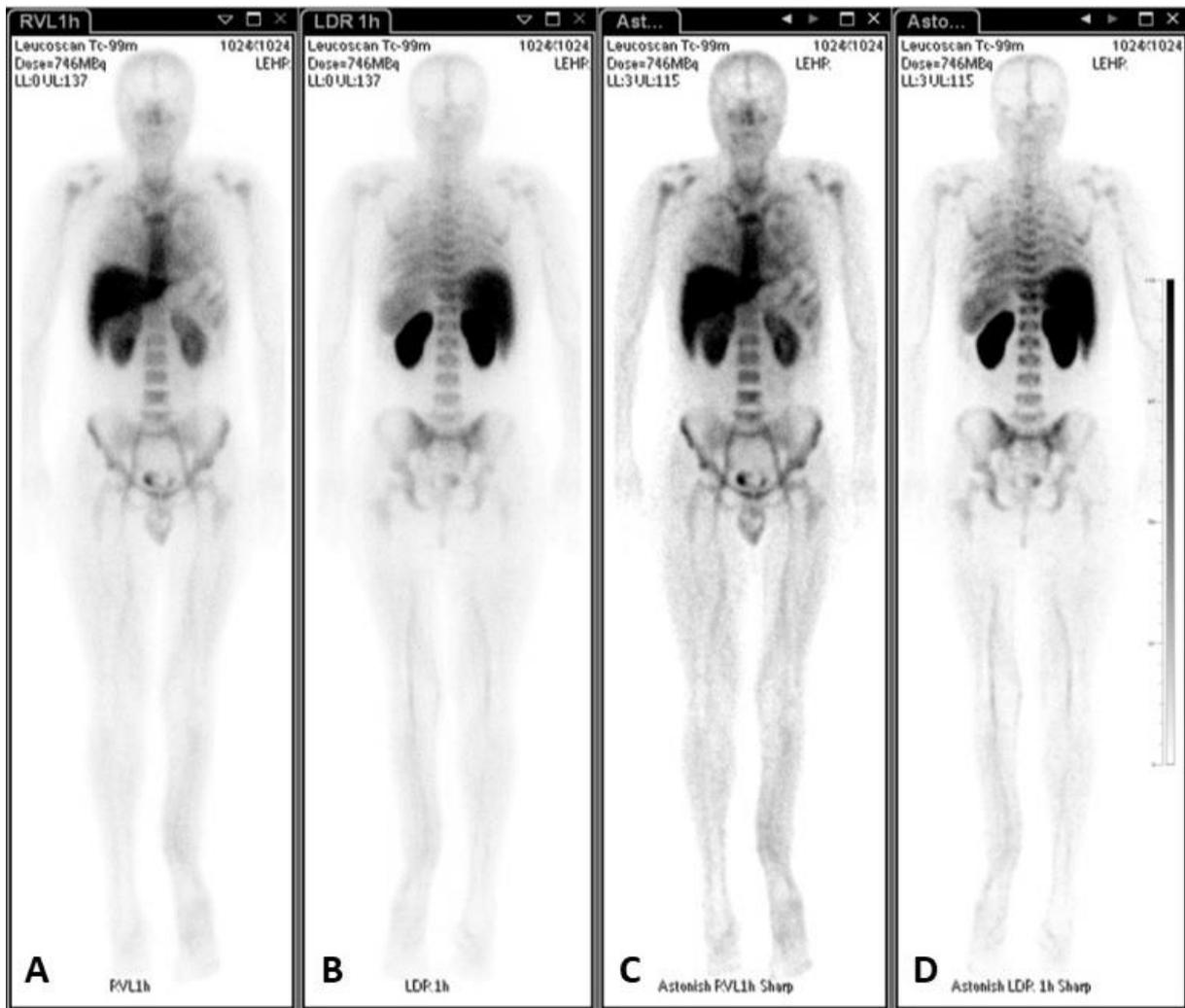


Abb. 6: Ganzkörperaufnahme (1 h p. i.) der Anti-Granulozyten-Szintigraphie in RVL- und LDR-Sicht ohne (A, B) und mit (C, D) automatisierter softwaregestützter Bildnachbearbeitung bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links.

In den Ganzkörperaufnahmen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie 1 h p. i. (Abb. 6) und 4 h p. i. (Abb. 7) stellt sich die beschriebene, im Verlauf zunehmende Aktivitätskontrastierung im Frakturbereich des linken Unterschenkels ebenfalls deutlich dar. Das Hauptaugenmerk dieser Aufnahmen liegt jedoch im Wesentlichen nicht auf der traumatisierten Region, sondern in der Detektion von etwaigen, anderen Infektionsherden, um einen orientierenden Überblick über den gesamten Körper zu erhalten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in diesen planaren Aufnahmen keine überlagerungsfreie Darstellung besteht und somit z. B. die Skelettabschnitte im Bereich des Oberbauches durch die kräftige Aktivitätsbelegung von Leber und Nieren

nur eingeschränkt beurteilt werden können. Zudem besitzt Tc-99m-Sulesomab zur Infektionsdetektion im Stammskelett aufgrund der Anreicherung im Knochenmark eine eingeschränkte Aussagekraft. Für die untersuchten Patienten stellten die Ganzkörperaufnahmen jedoch keine zusätzliche Strahlenbelastung dar und wurden daher, wie auch in der Leitlinie der EANM beschrieben, aufgrund eines potenziellen, zusätzlichen Informationsgewinns angefertigt (32).

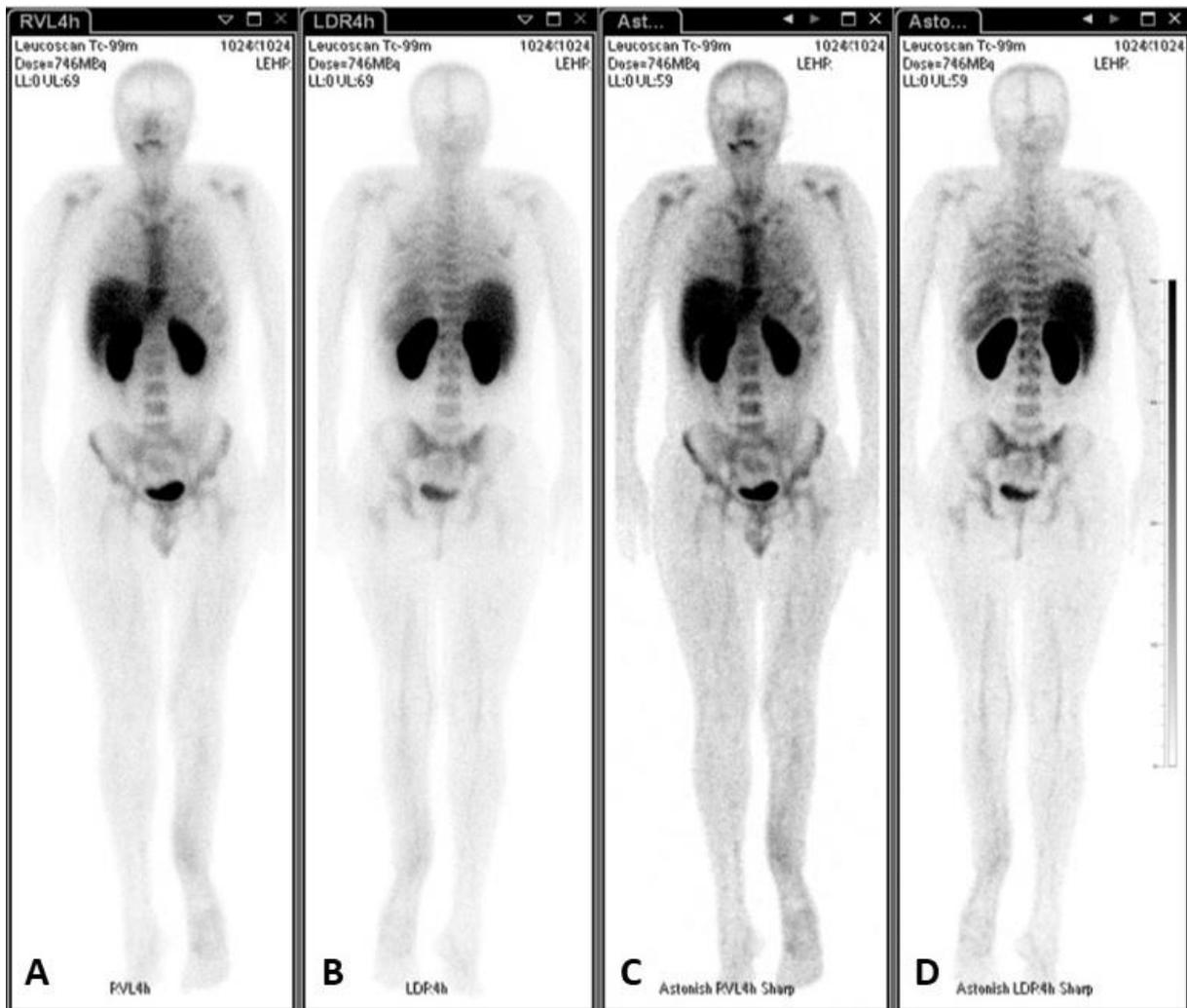


Abb. 7: Ganzkörperaufnahme (4 h p. i.) der Anti-Granulozyten-Szintigraphie in RVL- und LDR-Sicht ohne (A, B) und mit (C, D) automatisierter softwaregestützter Bildnachbearbeitung bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links.

Im dargestellten Fall (Vgl. Abb. 6 und 7) zeigten sich orientierend keine weiteren infektionsverdächtigen Herdbefunde. Im Hinblick auf die in der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie detektierte Knochenstoffwechselsteigerung in der rechten

Mandibula konnte ein dentogener Infektfokus ebenfalls entkräftet werden, da in dieser Lokalisation keine granulozytäre Anreicherung zu verzeichnen war.

In Ergänzung zu den SPECT-Aufnahmen ermöglichen die Fusionsaufnahmen (Abb. 8) aus den Bilddatensätzen von CT und SPECT durch die Verknüpfung funktioneller und morphologischer Informationen eine anatomisch präzise Zuordnung der Traceranreicherungen. Unter Berücksichtigung der semiquantitativen Auswertung (Vgl. Abb. 4) zeigt sich eine granulozytäre Migration in der Tibia, dem Frakturspalt und dem Weichgewebe im Sinne infektiöser Prozesse. Die bandförmige Aktivitätsbelegung im Weichgewebe lateral der Plattenosteosynthese (Abb. 8, C) ist dabei einer Weichgewebsinfektion zuzuordnen. Auch im Frakturspalt besteht eine nachweisbare Aktivitätsanreicherung (Vgl. Abb. 8, C und D), welche als infektiöser Prozess und somit infizierte Pseudarthrose zu werten ist. Nicht zuletzt zeigt sich im Schraubenlager der tibialen Plattenosteosynthese unmittelbar proximal des Frakturspaltes eine vermehrte Nuklidbelegung, die einer implantatassoziierten Osteitis entspricht.

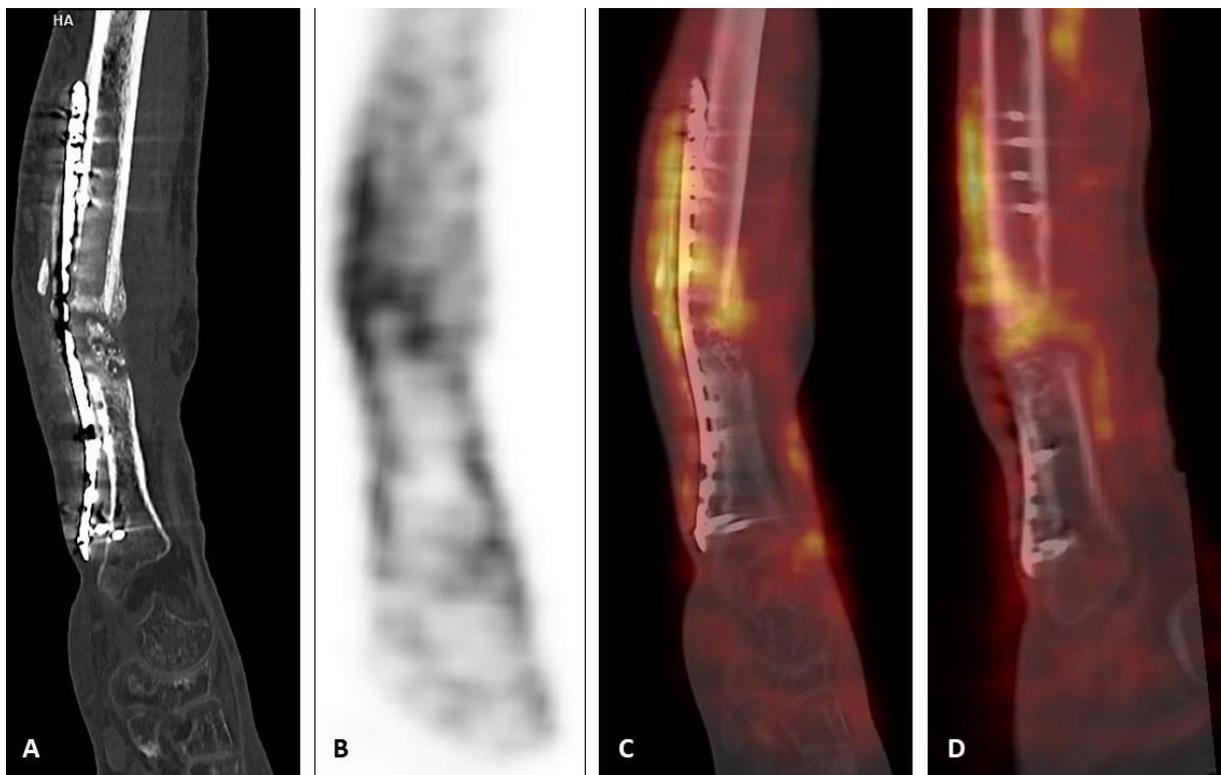


Abb. 8: Linker distaler Unterschenkel mit Sprunggelenk in CT- (A), SPECT- (B) und Fusionsaufnahmen (C, D) bei Verdacht auf posttraumatische Osteitis bzw. infizierte Pseudarthrose der distalen Tibia links. CT- (A) und SPECT-Aufnahme (B) in coronarer

Rekonstruktion. Fusionsbild in coronarer (C) und sagittaler Schichtung (D) aus Bilddatensätzen von CT (A) und SPECT (B).

3. Resultate

Auch für den folgenden Abschnitt ist anzuführen, dass sich dieser zur transparenten Darstellung teilweise vom entsprechenden Abschnitt der Arbeit von Loessel et al. ableitet, da die Resultate unveränderlich sind (1).

3.1 Mikrobiologie

Im Einschlusszeitraum wurden 27 männliche Patienten mit kriegsassozierten Traumata des Bewegungsapparates aus Krisenregionen behandelt. Intraoperativ entnommene Proben, u. a. tiefe Abstrichproben, bestätigten bei 67 % der Patienten (18/27) eine Erregerbesiedlung des Knochens und somit eine chronische Osteitis. In dieser Gruppe bestand in drei Fällen zudem eine oberflächliche Wundinfektion und in sechs Fällen eine Weichteilinfektion. Unter Berücksichtigung der EUCAST-Kriterien lag bei sieben Patienten eine 3MRGN- und bei vier Patienten eine 4MRGN-Infektion vor, d. h. eine Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen mit Resistenz gegen drei bzw. vier der vier Antibiotikagruppen (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3./4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone) (67).

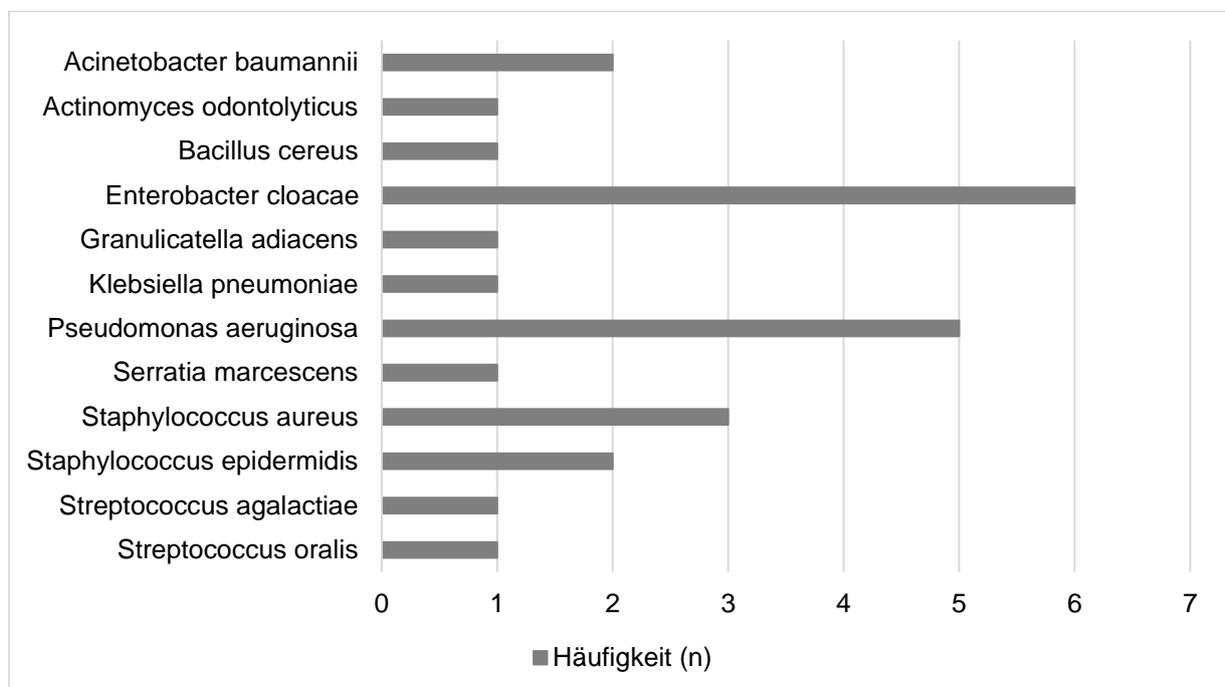


Abb. 9: Übersicht und Häufigkeitsverteilung (n) pathogener Erreger aus der mikrobiologischen Untersuchung von intraoperativen Abstrichproben.

Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der pathogenen Erreger gibt das in Abb. 9 dargestellte Diagramm. Die Häufigkeit ist dabei in absoluten Fällen angegeben. Teils wurden auch mehrere Erreger bei einem Patienten diagnostiziert, wodurch sich diesbezüglich eine höhere Fallzahl von Erregern als Patienten ergibt.

Als multiresistente Erreger wurden in der mikrobiologischen Untersuchung *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* identifiziert.

Enterobacter cloacae war beispielsweise bei insgesamt sechs Patienten für eine Osteitis verantwortlich bzw. in Kombination mit weiteren Erregern beteiligt. Gleichzeitig besaß *Enterobacter cloacae* in allen sechs Fällen auch eine 3- bzw. 4-MRGN-Klassifikation. Die gesamte Häufigkeitsverteilung der multiresistenten Erreger ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Erreger	3MRGN-Klassifikation [n]	4-MRGN-Klassifikation [n]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3

Tab. 2: Übersicht und Häufigkeitsverteilung (n) pathogener Erreger mit 3- bzw. 4-MRGN-Klassifikation.

3.2 Drei-Phasen-Skelettszintigraphie

Alle Patienten wiesen in der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie ein positives Untersuchungsergebnis auf. Retrospektiv konnten im Vergleich mit dem mikrobiologischen Befund 67% (18/27) als richtig positiv und 33% (9/27) als falsch positiv klassifiziert werden (Vgl. Tab. 3). Bei keinem Patienten zeigten sich umschrieben verminderte Tracerverteilungen (*cold spots*), sodass kein Verdacht auf avitale Knochenareale bestand.

	Drei-Phasen-Skelettszintigraphie positiv	Drei-Phasen-Skelettszintigraphie negativ	Gesamt
Mikrobiologie positiv	18	0	18
Mikrobiologie negativ	9	0	9
Gesamt	27	0	27

Tab. 3: Kreuztabelle zwischen Ergebnissen von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).

Die semiquantitative Auswertung mittels ROI-Technik sowie Ableitung der L/R-Ratio ergab bei zusammenfassender Betrachtung aller 27 Patienten die im folgenden Boxplot-Diagramm (Abb. 10) dargestellten Resultate.

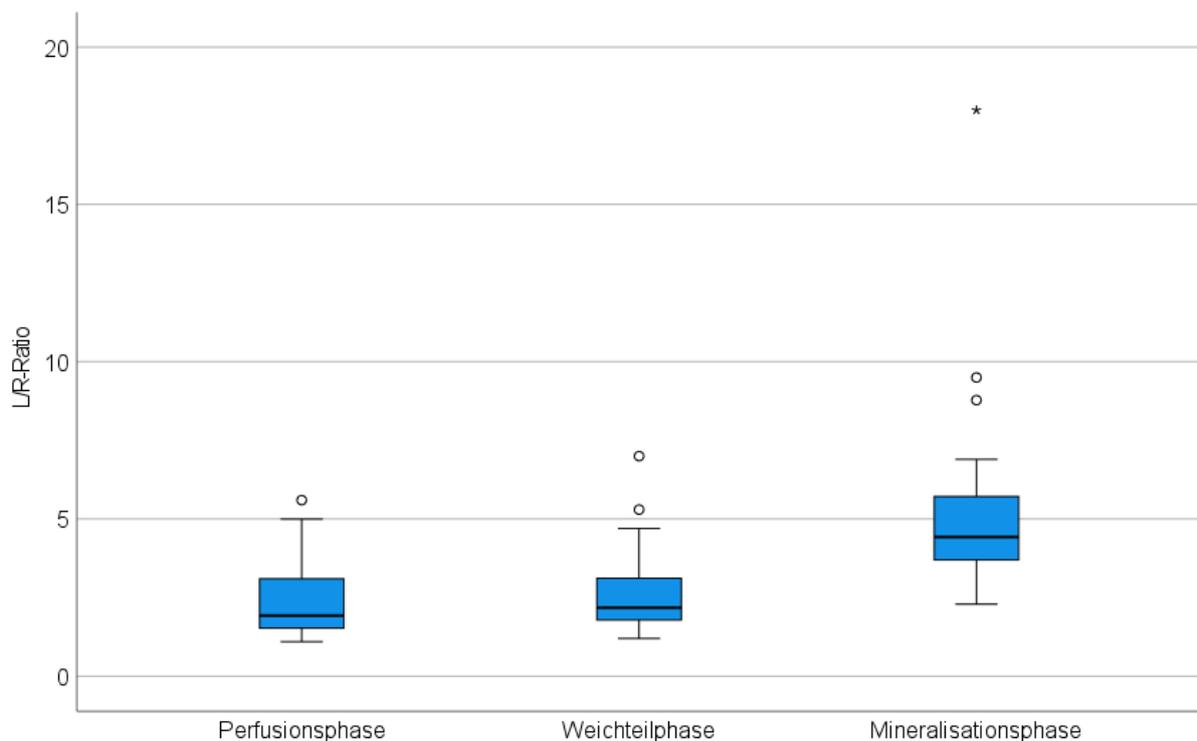


Abb. 10: Darstellung der L/R-Ratio in den verschiedenen Untersuchungsphasen der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie in Form von Box-Plot-Grafiken.

Der Mittelwert der L/R-Ratio aller 27 Patienten betrug in der Perfusionsphase 2,28, in der Weichteilphase 2,52 und in der Mineralisationsphase 4,94. Gleichzeitig wurde auch der gegenüber Ausreißern robustere Median bestimmt, welcher für die Perfusionsphase bei 1,93, für die Weichteilphase bei 2,18 und für die Mineralisationsphase bei 4,43 lag. Damit bestand sowohl beim Mittelwert als auch beim Median ein kontinuierlicher Anstieg der Aktivitätsbelegung im Untersuchungsverlauf.

In der folgenden Tabelle ist eine weitergehende Analyse der L/R-Ratio in den verschiedenen Untersuchungsphasen zwischen der Patientengruppe mit und ohne Infektionsdiagnose entsprechend der mikrobiologischen Untersuchung dargestellt.

Patienten- gruppe (n)	L/R-Ratio Perfusionsphase		L/R-Ratio Weichteilphase		L/R-Ratio Mineralisationsphase	
	Median (M)	Inter- quartils- abstand (Q)	Median (M)	Inter- quartils- abstand (Q)	Median (M)	Inter- quartils- abstand (Q)
Infektion (18)	2,16	1,51	2,05	0,96	4,25	1,95
Keine Infektion (9)	1,72	2,09	2,83	2,49	4,97	2,93
Z	-0,051		-0,772		-0,232	
p	0,98		0,46		0,82	

Tab. 4: Ergebnisse der semiquantitativen Analyse (L/R-Ratio) in der Patientengruppe mit und ohne mikrobiologische Infektionsdiagnose zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie.

Die mittels Mann-Whitney-U-Test berechneten und in Tab. 4 dargestellten p-Werte weisen für alle Untersuchungsphasen einen Wert größer als 0,05 auf. Damit wird deutlich, dass die L/R-Ratio des jeweiligen Untersuchungszeitpunktes keinen

signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Infektionsnachweis besitzt.

3.3 Anti-Granulozyten-Szintigraphie

In der Anti-Granulozyten-Szintigraphie bestand bei 52% (14/27) der Patienten ein positiver Befund, wovon 93% (13/14) als richtig positiv klassifiziert werden konnten. Bei 48% (13/27) negativen Ergebnissen stellten sich 62% (8/13) als richtig negativ heraus (Vgl. Tab. 5).

	Anti-Granulozyten-Szintigraphie positiv	Anti-Granulozyten-Szintigraphie negativ	Gesamt
Mikrobiologie positiv	13	5	18
Mikrobiologie negativ	1	8	9
Gesamt	14	13	27

Tab. 5: Kreuztabelle zwischen Ergebnissen von Anti-Granulozyten-Szintigraphie und mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).

Die semiquantitative Auswertung mittels ROI-Technik sowie Ableitung der L/R-Ratio ergab bei zusammenfassender Betrachtung aller 27 Patienten die im folgenden Boxplot-Diagramm (Abb. 11) dargestellten Resultate.

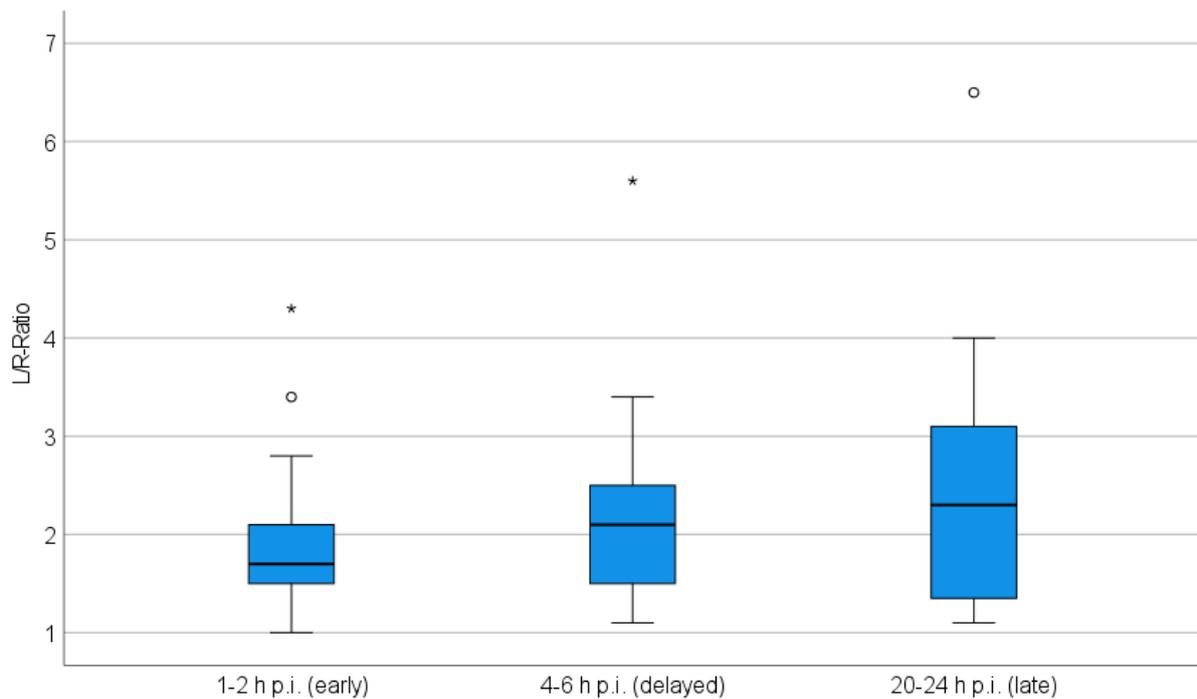


Abb. 11: Darstellung der L/R-Ratio in den verschiedenen Untersuchungsphasen der Anti-Granulozyten-Szintigraphie in Form von Box-Plot-Grafiken.

Die weitere Auswertung der L/R-Ratio aller 27 Patienten ergab einen Mittelwert von 1,90 (1-2 h p. i.), 2,19 (4-6 h p. i.) und 2,40 (20-24 h p. i.). Im Hinblick auf die Störanfälligkeit des Mittelwertes gegenüber Ausreißern wurde auch bei der Anti-Granulozyten-Szintigraphie der jeweilige Wert für den Median bestimmt; dieser lag bei 1,70 (1-2 h p. i.), 2,10 (4-6 h p. i.) bzw. 2,30 (20-24 h p. i.). Somit bestand bei beiden Parametern im Untersuchungsverlauf ein kontinuierlicher Anstieg.

Zum Vergleich der L/R-Ratio der einzelnen Untersuchungszeitpunkte zwischen der Patientengruppe mit und ohne Infektionsdiagnose entsprechend des Goldstandards ist in der folgenden Tabelle (Tab. 6) eine weitergehende statistische Auswertung dargestellt.

Patienten- gruppe (n)	L/R-Ratio 1-2 h p. i. (<i>early</i>)		L/R-Ratio 4-6 h p. i. (<i>delayed</i>)		L/R-Ratio 20-24 h p. i. (<i>late</i>)	
	Median (M)	Inter- quartils- abstand (Q)	Median (M)	Inter- quartils- abstand (Q)	Median (M)	Inter- quartils- abstand (Q)
Infektion (18)	2,00	0,83	2,40	0,68	2,95	1,50
Keine Infektion (9)	1,50	0,20	1,40	0,30	1,30	0,30
Z	-2,142		-3,743		-3,866	
p	0,032		<0,001		<0,001	

Tab. 6: Ergebnisse der semiquantitativen Analyse (L/R-Ratio) in der Patientengruppe mit und ohne mikrobiologische Infektionsdiagnose zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten der Anti-Granulozyten-Szintigraphie.

Die p-Werte aus Tab. 6, welche mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet wurden, weisen allesamt signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit und ohne Infektionsnachweis auf. Zum Untersuchungszeitpunkt 1-2 h p. i. lag bei einem p-Wert von 0,032 ein signifikanter Unterschied, 4-6 h p. i. und 20-24 h p. i. bei einem p-Wert <0,001 sogar ein hochsignifikanter Unterschied vor.

3.4 Computertomographie

Die Computertomographie erbrachte bei 38% (10/26) einen positiven Befund. Davon konnten in Gegenüberstellung zum mikrobiologischen Befund 70% (7/10) als richtig positiv und 30% (3/10) als falsch positiv identifiziert werden. Für 62% (16/26) bestand ein negatives Untersuchungsergebnis, wovon 31% (5/16) als richtig negativ erkannt wurden (Vgl. Tab. 7).

	Computertomographie positiv	Computertomographie negativ	Gesamt
Mikrobiologie positiv	7	11	18
Mikrobiologie negativ	3	5	8
Gesamt	10	16	26

Tab. 7: Kreuztabelle zwischen Ergebnissen von Computertomographie und mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).

3.5 Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung imponierte bei 30% (8/27) der Patienten ein auffälliger Befund zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in Form von Rötung, Schwellung, Schmerzen, Functio laesa oder Fistelbildung. Diese Patienten wiesen allesamt einen positiven mikrobiologischen Befund auf. Die negative klinische Untersuchung bei 70% (19/29) der Patienten erwies sich bei 47% (9/19) als richtig negativ (Vgl. Tab. 8).

	Klinische Untersuchung positiv	Klinische Untersuchung negativ	Gesamt
Mikrobiologie positiv	8	10	18
Mikrobiologie negativ	0	9	9
Gesamt	8	19	27

Tab. 8: Kreuztabelle zwischen Ergebnissen von klinischer Untersuchung und mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).

3.6 Labormedizinische Parameter

Das durchgeführte Entzündungslabor wies bei 26% (7/27) der Patienten eine geringe Leukozytose von $9,39-10,26 \times 10^9/l$ (Referenzbereich: $4,23-9,07 \times 10^9/l$) auf, welche in 71% (5/7) mit einer mikrobiologisch nachgewiesenen Osteitis korrelierte. Der Patientenanteil von 74% (20/27) mit normwertigen Leukozyten wies in 35% (7/20) der Fälle einen richtig positiven Befund auf (Vgl. Tab. 9).

Durchschnittlich lag ein gering erhöhtes CRP von 17,1 mg/l (Referenzbereich: 0-5,0 mg/l) vor. Insgesamt wiesen 63% (17/27) der Patienten ein erhöhtes CRP auf, welches sich bei 88% (15/17) als richtig positiv erwies. Das normwertige CRP bei 37% (10/27) konnte zu 70% (7/10) als richtig negativ klassifiziert werden (Vgl. Tab. 10).

	Leukozyten positiv	Leukozyten negativ	Gesamt
Mikrobiologie positiv	5	13	18
Mikrobiologie negativ	2	7	9
Gesamt	7	20	27

Tab. 9: Kreuztabelle zwischen Leukozyten und Ergebnissen von mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).

	CRP positiv	CRP negativ	Gesamt
Mikrobiologie positiv	15	3	18
Mikrobiologie negativ	2	7	9
Gesamt	17	10	27

Tab. 10: Kreuztabelle zwischen CRP und Ergebnissen von mikrobiologischer Untersuchung in absoluten Häufigkeiten (n).

3.7 Potenzielle Einflussfaktoren

Zwischen Operation und Anti-Granulozyten-Szintigraphie lagen durchschnittlich 35,7 Tage (3-155 Tage). Hinsichtlich dieser Betrachtung fiel auf, dass bei zwei Patienten mit einem falsch negativen Befund in der Anti-Granulozyten-Szintigraphie ein größerer Zeitabstand von 138 bzw. 155 Tagen zur Operation und somit auch zur Probengewinnung vorlag.

In der Patientengruppe mit einem infektionstypischen Befund in der Anti-Granulozyten-Szintigraphie (n=14) bestand zwischen benannter Untersuchung und operativer Probenentnahme ein durchschnittlicher Zeitabstand von 14,3 Tagen (3 - 35 Tage). Bei 30% (8/27) der Patienten erfolgte bereits vor der Szintigraphie ein operativer Eingriff nebst Probengewinnung, welcher den nuklearmedizinischen Befund jedoch nicht beeinflusste.

Eine parenterale antibiotische Therapie vor bzw. unter der Anti-Granulozyten-Szintigraphie bestand bei 15% (4/27) der Patienten. Bei keinem führte dies zu einem fehlerhaften Befund in der Anti-Granulozyten-Szintigraphie.

3.8 Vergleich der bildgebenden Untersuchungsverfahren

Der Vergleich der Untersuchungsmethoden ergab zwischen Anti-Granulozyten-Szintigraphie und Drei-Phasen-Skelettszintigraphie hinsichtlich der Spezifität einen hochsignifikanten Unterschied bei einem p-Wert von 0,008, wohingegen bei der Sensitivität hinsichtlich eines p-Wertes von 0,06 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Auch in der Gegenüberstellung von Anti-Granulozyten-Szintigraphie und CT ergab sich bei einem p-Wert von 0,07 kein eindeutig signifikanter Unterschied. Im absoluten Vergleich von Anti-Granulozyten-Szintigraphie und CT ist anzuführen, dass bei Patienten mit gesicherter posttraumatischer Osteitis in 33% (6/18) der Fälle beide Verfahren die Infektion richtig erkannten. Ein positives Untersuchungsergebnis in der Anti-Granulozyten-Szintigraphie und negativer Befund in der CT lag bei 39% (7/18) der mikrobiologisch positiven Patienten vor, sodass in diesen Fällen allein der szintigraphische Befund wegweisend war. Die umgekehrte Situation hinsichtlich eines Nachweises in der CT und negativen Befundes in der Anti-Granulozyten-Szintigraphie lag nur in einem Fall, d. h. 6% (1/18) vor. Beide

bildgebenden Verfahren stellten sich in 22% (4/18) der Fälle als negativ heraus, entgegen des Infektionsnachweises durch die Mikrobiologie.

Die Gegenüberstellung von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und CT ergab hinsichtlich der Sensitivität einen hochsignifikanten Unterschied bei einem p-Wert von 0,001.

Insgesamt konnte im absoluten Vergleich zwischen den untersuchten bildgebenden Verfahren der überwiegende Anteil richtig positiver Befunde mittels Anti-Granulozyten-Szintigraphie klassifiziert werden.

Eine Übersicht wesentlicher statistischer Kenngrößen der eingesetzten diagnostischen Methoden sowie der dazugehörigen Konfidenzintervalle, welche für ein Konfidenzniveau von 95% berechnet wurden, ist in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Diagnostische Methode	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	PPW [%]	NPW [%]	Genauigkeit [%]
Klinische Untersuchung	44 (22 - 69)	100 (66 - 100)	100 (63 - 100)	47 (24 - 71)	63 (43 - 81)
Leukozytenzahl	28 (10 - 53)	78 (40 - 97)	71 (29 - 96)	35 (15 - 59)	44 (25 - 65)
CRP	83 (59 - 96)	78 (40 - 97)	88 (64 - 99)	70 (35 - 93)	81 (62 - 94)
Drei-Phasen-Skelettszintigraphie	100 (81 - 100)	0 (0 - 34)	67 (46 - 83)	---	---
Anti-Granulozyten-Szintigraphie	72 (47 - 90)	88 (52 - 100)	93 (66 - 100)	62 (32 - 86)	78 (58 - 91)
CT	39 (17 - 64)	63 (24 - 91)	70 (35 - 93)	31 (11 - 59)	46 (27 - 67)

Tab. 11: Überblick statistischer Kenngrößen und in Klammern dazugehörige Konfidenzintervalle für ein Konfidenzniveau von 95% (1).

4. Diskussion

Der folgende Abschnitt beinhaltet neben der Diskussion der szintigraphischen Infektionsdiagnostik bei kriegsassozierten Extremitätenverletzungen sowie deren Bedeutung für die Militär- und Zivilmedizin zusätzlich auch einen ergänzenden Aspekt. Hierbei handelt es sich um die vertiefte Darstellung der Aufgaben des Gebiets Nuklearmedizin in der Militärmedizin, um den wehrmedizinischen Stellenwert des Faches sowie dessen querschnittliche Einsatzmöglichkeiten zu betrachten.

4.1 Posttraumatische muskuloskeletale Infektionen

4.1.1 Definition und Diagnosekriterien

Muskuloskeletale Infektionen bilden eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder, die in Abhängigkeit von Manifestation, Komplexität, Konstitution und Versorgung teils schwerwiegende Verläufe bedingen. Die Diagnostik und Therapie von Infektionen des Bewegungsapparates wird insgesamt als herausfordernd angesehen. Eine zentrale Problematik besteht darin, dass keine einheitliche Definition existiert und dadurch eine sichere Diagnosestellung erschwert ist. Eine zentrale Stellung nimmt dabei die Abgrenzung zwischen septischen und aseptischen Knochenveränderungen ein, insbesondere bei Verdacht auf chronische posttraumatische Osteitiden. Aufgrund der interdisziplinären Diagnostik und Behandlung dieses Krankheitsbildes sind klare Handlungsalgorithmen bzw. -empfehlungen notwendig, um eine optimale Versorgung zu etablieren und dabei eine bestmögliche orthoplastische Rekonstruktion unter Vermeidung einer Amputation der betroffenen Extremität zu ermöglichen (2, 6, 68, 69). Die Problematik zur einheitlichen Definition von Infektionen nach einer Frakturversorgung griffen Metsemakers et al. im Jahr 2018 auf und stellten in einem entsprechenden Review unter Einbeziehung ausschließlich randomisiert kontrollierter Studien dar, dass über 70% der Studien keine entsprechende Definition zugrunde gelegt hatten. Demgegenüber standen 28% der Studien, welche anhand unterschiedlicher Parameter eine eigene Definition erarbeitet hatten (70). Die Publikation von Metsemakers et al. umreißt die Problematik zur Definition posttraumatischer Knocheninfektionen gut und wirft so die Frage auf, wie eine

adäquate Diagnostik ohne eine einheitliche Definition überhaupt zielführend möglich sein kann.

Hieraufhin erarbeitete eine Expertengruppe, ebenfalls um Metsemakers et al., ein Konsensuspapier, welches auch im Jahr 2018 veröffentlicht wurde. Darin werden für die Diagnose einer frakturassoziierten Knocheninfektion Kriterien benannt, welche als sichere Infektionszeichen bzw. als Anhalt mit Notwendigkeit einer weitergehenden Abklärung angesehen werden. Der chirurgischen Exploration werden zunächst die Anamnese sowie die klinische Untersuchung vorangestellt (6). Dies folgt dem allgemeinen Grundsatz, dass non-invasive zunächst invasiven Maßnahmen vorzuziehen sind.

Metsemakers et al. zählen Fisteln („*fistula*“), Höhlen („*sinus*“), Wunddehiszenz („*wound breakdown*“) oder Pus („*purulent drainage or presence of pus*“) zu den sicheren Zeichen einer frakturassoziierten Infektion (6). Beim Patientenkollektiv dieser Arbeit bestanden bei acht Patienten diese sicheren Zeichen einer posttraumatischen Infektion, wodurch die Diagnose nach dem Algorithmus manifestiert wäre. Die mikrobiologische Untersuchung als Verifikationsmethode war in diesen acht Fällen ebenfalls positiv. Die korrekte Diagnose ist für die Behandlung grundlegend, jedoch kann in chirurgischer Hinsicht mit der Diagnose allein keine adäquate Behandlung erfolgen. Im Hinblick auf frakturassoziierte Infektionen gilt es überdies Lokalisation und Ausdehnung zur Planung des Debridements zu berücksichtigen.

Das Konsensuspapier von Metsemakers et al. benennt unter den Kriterien, die auf eine Infektion hindeuten („*suggestive criteria*“), u. a. radiologische Charakteristika wie Osteolysen, Implantatlockerung, Sequesterbildung, Pseudarthrosen und periostale Knochenneubildungen. Insgesamt wird in der Publikation hinsichtlich der bildgebenden Diagnostik ausschließlich auf die Anwendung radiologischer Kriterien verwiesen. Diese werden sogar als ausschlaggebend in der diagnostischen Abklärung bezeichnet (6).

Nuklearmedizinische Verfahren werden hingegen explizit aus der Definition diagnostischer Kriterien von frakturassoziierten Infektionen ausgeschlossen, da keine ausreichende Anzahl an entsprechenden Studien verfügbar sei. Diesbezüglich wird unter Verweis auf eine Publikation von Govaert et al. aus dem Jahr 2016 aufgeführt, dass zwar umfassende Daten zur Leukozytenszintigraphie bei Endoprotheseninfektionen und peripheren Osteitiden verfügbar seien, jedoch nicht hinsichtlich frakturassoziiertter Infektionen. Die Expertengruppe um Metsemakers et al.

führt lediglich an, dass nuklearmedizinische Verfahren zusätzlich eingesetzt werden können, sofern zukünftig eine weitergehende Evaluation in prospektiven Studien erfolgt (6, 71).

Grundsätzlich stellen die von Metsemakers et al. dargelegten Diagnosekriterien sowie der diesbezügliche Algorithmus eine gute Grundlage zur Abklärung von frakturassoziierten Infektionen dar. Im Hinblick auf den Ausschluss nuklearmedizinischer Verfahren aus den Diagnosekriterien zeigt sich jedoch eine Betrachtungsweise, welche die zum Veröffentlichungszeitpunkt bestehende Studienlage nicht umfassend betrachtet und dadurch den Stellenwert der funktionellen Bildgebung mindert. So verweisen Metsemakers et al. ausschließlich auf eine einzige Publikation zur nuklearmedizinischen Bildgebung bei posttraumatischen Osteitiden, auf deren Grundlage die Expertenentscheidung fußt. Diese Publikation von Govaert et al. stellt, im Gegensatz zu den Ausführungen von Metsemakers et al., sogar die hohe Sensitivität (96%) und Spezifität (91%) der F-18-FDG-PET/CT bei posttraumatischen Osteitiden heraus. Die F-18-FDG-PET/CT wird im Konsensuspapier von Metsemakers et al. hingegen nicht erwähnt. Zudem wird in der Publikation von Govaert et al. ausschließlich die Entzündungsszintigraphie mittels autologen, in vitro markierten Leukozyten betrachtet. Diese gilt zwar als szintigraphisches Verfahren der Wahl, jedoch existiert auch ein breiter Einsatz der Anti-Granulozyten-Szintigraphie mit monoklonalen Antikörpern bzw. -fragmenten, welcher nicht dargestellt wird (6, 71).

Auch die Aussage von Metsemakers et al., dass keine hinreichenden Daten zu nuklearmedizinischen Verfahren bei frakturassoziierten Infektionen vorhanden seien, muss zumindest hinterfragt werden (6). Beispielsweise publizierten Horger et al. im Jahr 2003 eine prospektive Studie an 27 Patienten zur Abklärung einer posttraumatischen Osteitis mittels Anti-Granulozyten-Szintigraphie unter Einsatz der SPET/CT (*Single-Photon Emission Tomography/Computed Tomography*). Als Radiopharmakon wurde Tc-99m-Besilesomab (Scintimmun®) eingesetzt. Die Sensitivität für die SPET wurde mit 100% angegeben, die Spezifität mit 78%, welche durch die SPET/CT auf 89% gesteigert werden konnte (72).

Auch für die F-18-FDG-PET/CT existieren Daten aus prospektiven Studien. So veröffentlichten Goebel et al. im Jahr 2007 eine Auswertung von 50 Patienten „mit der Verdachtsdiagnose einer chronischen Osteitis des Extremitätenskeletts“ (20). Dem Befund der F-18-FDG-PET/CT wurde der mikrobiologische Befund intraoperativ

entnommener Proben als Goldstandard gegenübergestellt. Die PET/CT erbrachte eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 69% (20).

Metsmakers et al. stellen zwar korrekt heraus, dass zukünftig verstärkt prospektive Untersuchungen erfolgen müssen, um die Aussagekraft nuklearmedizinischer Verfahren bei frakturassoziierten Infektionen weiter zu validieren, jedoch erscheint der grundsätzliche Ausschluss aus den bildgebenden Kriterien unter Berücksichtigung der dargestellten Publikationen nicht gerechtfertigt (6). Zudem wurden radiologische und nuklearmedizinische Verfahren zurückliegend überwiegend separiert betrachtet. Durch den technischen Fortschritt und die wachsende Bedeutung der Hybridbildgebung werden zunehmend Synergien zwischen den einzelnen Schnittbildverfahren deutlich, d. h. durch die Verknüpfung funktioneller und morphologischer Bildgebung wird eine höhere Aussagekraft erzielt.

Im Weiteren stellen Metsmakers et al. in ihrer Publikation dar, dass die Definition von frakturassoziierten Infektionen aus chirurgischer Sicht das Vorhandensein der Infektion selbst, nicht jedoch die Ausdehnung, Lokalisation oder Klassifikation enthalten sollte. Diese Differenzierung falle in die Behandlungskonzepte (6). Der Ansatz einer übersichtlichen Definition mit Verlagerung weitergehender Differenzierungen in die Therapiealgorithmen ist teils schlüssig, birgt jedoch auch Nachteile und rechtliche Komplikationen. So würde die Diagnose „Frakturassoziierte Infektion“ keine differenzierte Betrachtung dieses komplexen Krankheitsbildes widerspiegeln. Es sollte zumindest eine Betrachtung zwischen Weichteil- und Knocheninfektion erfolgen, um hier bereits in der Diagnose ein differenziertes Bild der Erkrankung zu vermitteln. Damit wird auch der Verschlüsselung von Diagnosen nach dem global anerkannten System der ICD Rechnung getragen, welche auch in Deutschland für die ambulante und stationäre Versorgung gesetzlich verankert ist (Vgl. §§ 295 und 301 SGB V).

Unter diesen Aspekten wird deutlich, dass radiologische Kriterien im Kontext der bildgebenden Verfahren nicht allein zur Festlegung von Ausdehnung und Lokalisation einer Extremitäteninfektion ausreichend sind. Nuklearmedizinische Verfahren konnten diesbezüglich bereits zurückliegend zielführend eingesetzt werden (20, 69, 71, 72). Die Publikation von Loessel et al. macht zudem deutlich, dass die Differenzierung zwischen Weichteil- und Knocheninfektion bzw. Beteiligung beider Kompartimente auch bei kriegstraumaassoziierten Extremitäteninfektionen gelingt. So konnte in neun Fällen neben der posttraumatischen Osteitis auch eine Weichteil- bzw. Wundinfektion

mittels Anti-Granulozyten-Szintigraphie nachgewiesen werden. Die CT erkannte bei diesen Patienten die Osteitis in vier Fällen; aus den zugrunde gelegten Befunden ist nicht sicher zu erkennen, ob zusätzlich auch die Weichteil- bzw. Wundinfektion erkannt wurde. Dies ist jedoch für die chirurgische Therapie, d. h. die Planung des Debridements, wesentlich. Zumindest ist davon auszugehen, dass die Weichgewebsinfektion in fünf Fällen (56%) durch die CT nicht erkannt wurde. Damit wäre bei alleiniger Anwendung der CT als bildgebendes Diagnostikverfahren die Ausgangslage für die operative Planung nicht korrekt eingeschätzt worden (1).

Insgesamt ist weiterhin keine einheitliche Definition nebst Diagnosekriterien von posttraumatischen bzw. frakturassoziierten Infektionen vorhanden, wie sich auch in den dargelegten Aspekten dieses Diskussionspunktes zeigt. Die in der Publikation von Metsemakers et al. definierten Kriterien können jedoch als gute Grundlage genutzt werden. Sie leiten den klinisch tätigen Arzt anhand eines übersichtlichen Stufenschemas durch die zahlreichen diagnostischen Merkmale dieses komplexen Krankheitsbildes. Im Hinblick auf die bildgebende Diagnostik und insbesondere bezüglich nuklearmedizinischer Verfahren sollte eine Anpassung der diagnostischen Charakteristika erfolgen, um die hier dargelegte Studienlage einzubeziehen. Nichtsdestotrotz wird deutlich, dass der Stellenwert nuklearmedizinischer Diagnostik eine bessere evidenzbasierte Grundlage benötigt, um auch zukünftig in einer zunehmend reglementierten Medizin einen Beitrag in der Patientenversorgung leisten zu können. In diesem Punkt sollte der Anregung von Metsemakers et al. gefolgt werden, zukünftig prospektive Studien aufzusetzen. Im Weiteren ist grundlegend die Etablierung einer einheitlichen Definition von muskuloskelettalen Infektionen sowie deren Ausprägungen notwendig, um klare Algorithmen für Diagnostik und Therapie zu etablieren. Hier sind zukünftig insbesondere die entsprechenden medizinischen Fachgesellschaften gefordert, da über diese die notwendige interdisziplinäre Gremienarbeit etabliert werden kann.

4.1.2 Bildgebung kriegsassoziierter Extremitäteninfektion

Die Datenlage zur bildgebenden Infektionsdiagnostik von kriegsassozierten Traumata der Extremitäten ist bislang wenig umfassend. Vor diesem Hintergrund sowie der aktuellen weltpolitischen Lage mit zahlreichen Krisenherden stellt diese Arbeit einen Schritt zur Verbesserung des diagnostischen Algorithmus dar. Die vorliegende Auswertung bietet dabei Hinweise zur Anwendung bildgebender Diagnostik, hier

insbesondere etablierter nuklearmedizinischer Verfahren, um eine sichere sowie zügige Infektionsabklärung zu gewährleisten und übermäßige diagnostische Schritte, auch unter Berücksichtigung der Strahlenexposition des Patienten, zu vermeiden. Die Erweiterung aktueller Standards auf Basis von klinischen, laborchemischen und bildgebenden Untersuchungen unterstützt Patienten und behandelnde Ärzte in einer bestmöglichen Versorgung mit möglichst wenigen operativen Eingriffen.

Der bisherige Ansatz einer Stufendiagnostik aus Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und bei positivem Befund anschließender Entzündungsszintigraphie erwies sich für das Patientengut der Auswertung von Loessel et al. unter Berücksichtigung einer Eingrenzung auf wesentliche diagnostische Schritte als nicht praktikabel (1, 27, 73).

In einer Metaanalyse von Zhang et al. aus dem Jahr 2020 zur Wertigkeit nuklearmedizinischer Verfahren bei Verdacht auf frakturassoziierte Infektionen stellte sich heraus, dass der Einsatz der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie lediglich bei geringem Infektionsverdacht angezeigt ist. In dieser Auswertung lag die gepoolte Sensitivität der Skelettszintigraphie bei 94%, die Spezifität bei 34% (74). Grundsätzlich ist ein Selektionieren der Patienten anhand der Wahrscheinlichkeit einer Infektion sinnvoll, um einen diagnostischen Zugewinn unter Nutzung der Vortest-Wahrscheinlichkeit zu erhalten. Klinisch erscheint dieses Vorgehen jedoch schwierig, da keine eindeutigen Kriterien existieren, wann ein Infektionsverdacht als gering bzw. hoch einzustufen ist. Zur Etablierung eines solchen Vorgehens müssen daher zunächst Vortest-Wahrscheinlichkeiten einer ossären Infektion ermittelt und kategorisiert werden. Als Orientierung hinsichtlich einer entsprechenden Systematik sei an dieser Stelle auf die Vortest-Wahrscheinlichkeiten für eine KHK verwiesen, welche z. B. in die Indikationsstellung für eine Myokardperfusionsszintigraphie Eingang gefunden haben (75). In unserer Auswertung konnten wir zeigen, dass die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie bei persistierenden bzw. unzureichend versorgten Frakturen in Verbindung mit offenen Verletzungen durch kriegsassozierte Fremdkörper szintigraphisch stets eine erhöhte Osteoblastenaktivität aufweist. Diese Beobachtung zeigte sich sowohl in der visuellen als auch semiquantitativen Auswertung der Bilddaten. Statistisch konnte durch den Vergleich der L/R-Ratio zwischen der Patientengruppe mit und ohne mikrobiologischen Infektionsnachweis gezeigt werden, dass die L/R-Ratio zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,82$) aufweist. Daneben wiesen ebenso die L/R-Ratios der

Perfusions- und Weichteilphase zwischen beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,98$ bzw. $0,46$) auf.

Trotz insgesamt ansteigender L/R-Ratio im Untersuchungsverlauf war in der Skelettszintigraphie keine Differenzierung zwischen septischem und aseptischem Befund durch die fehlende Abgrenzung der beiden Patientengruppen möglich. Ein diagnostischer Zugewinn bestand somit nicht. Die Unterscheidung zwischen infektiösen-, inflammations- bzw. reaktiv bedingten Knochenstoffwechselprozessen ist jedoch im Rahmen der Abklärung einer posttraumatischen Osteitis die zentrale Fragestellung an die bildgebende Diagnostik.

Grundsätzlich besteht die Skelettszintigraphie durch ihre hohe Sensitivität bei Fragestellungen nach maligne oder benigne bedingten ossären Veränderungen, beispielsweise bei Skelettmetastasen, Insuffizienzfrakturen oder Endoprothesenlockerungen, aufgrund der frühen Visualisierung vorwiegend osteoblastenassoziierter pathologischer Knochenstoffwechselprozesse, welche in radiologischen Verfahren wie konventioneller Röntgendiagnostik oder CT erst mehrere Wochen, teils auch erst einige Monate später nachgewiesen werden können (28, 56, 74). Dieses häufig vorteilhafte, undifferenzierte Ansprechen auf Knochenstoffwechseleränderungen, sei es traumatisch, entzündlich oder neoplastisch, führt beim hier untersuchten Patientengut zu einer hohen Anzahl falsch positiver Befunde.

Pathophysiologisch besteht diese Situation durch die regelhaft auftretenden Knochenheilungsvorgänge, Pseudarthrosesituationen sowie teils auch durch gelockertes Osteosynthesematerial (26). Daneben führen ebenso Weichteilinfektionen in unmittelbarer Nähe zu Knochenstrukturen zu einem periostalen Reizzustand ohne tatsächlichen ossären Infektionsfokus und dementsprechend zu falsch positiven Ergebnissen (76). Selbst nach Ausheilung ossärer Infektionen können Modellierungsprozesse lebenslang persistieren und somit szintigraphisch auffällige Befunde verursachen (31). Der wesentliche Aspekt eines negativen Untersuchungsergebnisses in der Skelettszintigraphie und damit verbunden eines weitestgehenden Ausschlusses einer ossären Infektionssituation bestand bei keinem Patienten.

Einen positiven Untersuchungsbefund in der Skelettszintigraphie bei allen untersuchten Patienten formulierten auch Pakos et al., welche u. a. die Drei-Phasen-

Skelettszintigraphie an einem Kollektiv mit Verdacht auf eine Osteomyelitis oder Endoprotheseninfektion analysierten (35).

Daneben bestätigten auch Govaert et al. in einem Review zur Wertigkeit der bildgebenden Diagnostik bei posttraumatischen Infektionen des peripheren Skelettsystems, dass die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie mit einer Spezifität von 0 bis 10% bei dieser Fragestellung eine unzureichende Aussagekraft besitzt (77). Auch die häufig an die Skelettszintigraphie herangetragene Fragestellung eines Vitalitätsnachweises der Frakturrenden konnte hier nicht als Alleinstellungsmerkmal bewertet werden, da dies regelhaft durch den Chirurgen am intraoperativen Befund erfolgt (78, 79). In diesem Zusammenhang ist es jedoch denkbar, dass die non-invasive Diagnostik bei der Fragestellung nach ossärer Vitalität unterstützende Informationen und auf diese Weise einen diagnostischen Zugewinn in der Planung der orthoplastischen Rekonstruktion liefern kann.

Im Hinblick auf die Frage nach ossärer Vitalität finden sich in der Literatur einzelne Fallberichte zum Einsatz der Skelettszintigraphie, vornehmlich jedoch zur postoperativen Kontrolle und nicht zur präoperativen Evaluation. So beschrieben beispielsweise Jentzsch et al. die ossäre Vitalität mittels Skelettszintigraphie in Form der SPECT/CT nach einer Ballontibioplastie des Tibiaplateaus, um das Auftreten einer Osteonekrose zu betrachten (80).

Entsprechende Publikationen zur Untersuchung der ossären Vitalität bei posttraumatischen Knocheninfektionen fanden sich in der einschlägigen Literatur nicht. Im Rahmen der weiteren Evaluation diagnostischer Verfahren bei posttraumatischen Infektionen sollte daher zukünftig diskutiert werden, inwiefern die (intraoperative) Detektion non-vitaler Knochenareale zu einer Änderung des therapeutisch-operativen Vorgehens führt und ob eine präoperative Diagnostik hier die Operationsvorbereitung maßgeblich unterstützen kann.

Insgesamt konnte mit der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie kein diagnostischer Zugewinn hinsichtlich einer klaren Diagnosestellung bzw. differentialdiagnostischen Eingrenzung im untersuchten Kollektiv im Hinblick auf die Differenzierung zwischen septischen und aseptischen Knochenprozessen abgeleitet werden.

Letztlich besteht somit auch im Hinblick auf den Strahlenschutz kein hinreichender Nutzen der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie, welcher dem Risiko der Anwendung ionisierender Strahlung überwiegt (Vgl. § 119 Abs. 1 StrlSchV). Die rechtfertigende

Indikation bei der Fragestellung nach posttraumatischer Osteitis von Kriegsversehrten muss daher aktuell eher verneint werden. Zukünftig können sich diesbezüglich jedoch wiederum andere Aspekte ergeben, sofern beispielsweise in einer prospektiven Untersuchung ein diagnostischer Zugewinn hinsichtlich der ossären Vitalität dargestellt werden kann.

Neben der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie gilt die Entzündungsszintigraphie in der Nuklearmedizin als etabliertes Verfahren der funktionellen Infektionsdiagnostik. Diese Untersuchungsmethode wurde, nach aktuellem Kenntnisstand, hier erstmalig bei kriegstraumaassoziierten Extremitätenverletzungen untersucht.

Im breiten Spektrum der anwendbaren Radiopharmaka für die Entzündungsszintigraphie sowie den sich daraus ableitenden, unterschiedlichen Untersuchungsprotokollen wurde eine bewusste Entscheidung für das zugelassene und zum Studienzeitpunkt noch verfügbare Tc-99m-Sulesomab (Leukoscan®) getroffen. Nach wie vor gilt zwar die Anwendung autologer Leukozyten, welche in einem In-vitro-Verfahren mittels In-111 oder Tc-99m markiert werden, als Methode der Wahl, jedoch bestehen hier vergleichend mehrere, wesentliche Nachteile. Insbesondere der Umgang gestaltet sich schwierig, da, unabhängig vom eingesetzten Nuklid, eine umfassende laborchemische Präparation und eine anschließende Retransfusion notwendig ist. Die entsprechende Anwendung ist im klinischen Alltag oftmals nur schwierig umsetzbar. Auch der Einsatz von In-111 wird nicht mehr favorisiert, da dieser mit einer vergleichsweise hohen Strahlenbelastung einhergeht und auch die Bildqualität gegenüber Tc-99m-basierten Radiopharmaka geringer ausfällt (76, 81, 82).

Eine weitere Alternative zum Leukoscan® ist der murine, monoklonale NCA-95-Anti-Granulozyten-Antikörper Besilesomab (BW250/183), welcher unter dem Handelsnamen Scintimun® zur Entzündungsdiagnostik im peripheren Knochen zugelassen und ebenfalls Tc-99m-basiert ist (33). Ein wesentlicher Nachteil dieser Substanz besteht jedoch in der möglichen Entwicklung humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA), wodurch sich ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen ergibt. Daher ist bei wiederholter Anwendung zunächst ein HAMA-Test notwendig, der mit zusätzlichen Kosten und Aufwand verbunden ist. Zudem besteht aufgrund der spärlichen Datenlage zur wiederholten Anwendung von Scintimun® seitens des Herstellers die Empfehlung, das Präparat nur einmalig im Leben anzuwenden. Bei

Patienten mit kriegsassozierten Traumata ist jedoch nicht auszuschließen, dass Wiederholungsuntersuchungen, beispielsweise bei erneutem Verdacht auf eine Osteitis oder ggf. zur Therapiekontrolle, notwendig werden können. Besilesomab erschien daher für das vorliegende Patientenkollektiv nicht geeignet. Im Gegensatz dazu findet bei Sulesomab als Antikörperfragment (Fab') gegen NCA-90-Oberflächen-Antigen keine HAMA-Bildung statt, wodurch ein wiederholter Einsatz problemlos möglich ist (32).

Im Weiteren wurden zurückliegend auch Radiopharmaka wie beispielsweise Ga-67-Citrat, Tc-99m-markierte Nanokolloide oder In-111-Biotin zur Entzündungsdiagnostik eingesetzt. Diese Substanzen sind jedoch entweder nicht mehr kommerziell verfügbar oder in der Anwendung obsolet. Beispielsweise ist der Einsatz von Ga-67-Citrat mit einer vergleichsweise hohen Strahlenexposition bis zu einer effektiven Dosis von 23 mSv verbunden, die räumliche Auflösung ist suboptimal und es besteht eine Untersuchungsdauer von 48 bis 72 Stunden (31, 83). Die Genauigkeit von Ga-67-Citrat bei der Diagnostik von Endoprotheseninfektionen wird zwischen 60 und 80% angegeben. Im Vergleich dazu besteht für Tc-99m-Sulesomab bei gleicher Indikation eine Genauigkeit um 80% (83).

Im Vergleich der zur Verfügung stehenden Substanzen fiel mit Leukoscan® die Wahl auf das Radiopharmakon mit den für das Patientenkollektiv vorteilhaftesten Eigenschaften.

Die diesem Manteltext zugrunde liegende Auswertung von Loessel et al. führt eine Sensitivität von 72%, eine Spezifität von 88% und eine Genauigkeit von 78% an (1). Damit steht diese Auswertung in Übereinstimmung mit der einschlägigen Literatur zum Einsatz der Anti-Granulozyten-Szintigraphie mit dem Fab'-Fragment Sulesomab, beispielsweise in der Abklärung von Gelenk- oder Endoprotheseninfektionen sowie suszipierter Osteitiden durch Ulcera bei diabetischem Fußsyndrom (35, 57, 58, 73, 84). So ergab eine Studie von Pakos et al. in der Diagnostik von Endoprotheseninfektionen nach Hüftgelenkersatz (Hüft-TEP) nahezu identische Werte mit einer Sensitivität von 75%, einer Spezifität von 86% und einer Genauigkeit von 79% bei einer ähnlich großen Gruppe von 19 Patienten und Anwendung von Tc-99m-Sulesomab. Die Diagnosestellung wurde von dieser Arbeitsgruppe ebenfalls durch den Goldstandard einer mikrobiologischen Untersuchung aus dem vermuteten Infektionsgebiet vorgenommen. Die Prävalenz einer Protheseninfektion lag bei 63% (12/19) und ist mit dem Anteil mikrobiologisch positiver Befunde von 67% (18/27) des

Kollektivs, welches dieser Arbeit zugrunde liegt, fast identisch. Insgesamt besteht somit eine gute Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studie hinsichtlich von Untersuchungsaufbau und Auswertung (35).

Auch in der Betrachtung von Auswertungen mit größeren Fallzahlen wie bei Vicente et al. mit 117 Patienten bestätigt sich eine gute Aussagekraft der Anti-Granulozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab bei einer Sensitivität von 75% bzw. 80%, einer Spezifität von 95% bzw. 89% und einer Genauigkeit von 87% bei Verdacht auf Infektionen des Extremitätenskeletts in Form einer Osteomyelitis bzw. Endoprotheseninfektion. Eine Diagnosesicherung über eine mikrobiologische Kultur erfolgte hier jedoch nicht in allen Fällen, teils wurde eine Infektion anhand einer Kontrolluntersuchung nach einem Jahr über ein normwertiges CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit letztendlich ausgeschlossen (34).

Die gute Aussagekraft der Anti-Granulozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab lässt sich auch über die semiquantitative Auswertung der Bilddaten im Vergleich der L/R-Ratio unter den Patientengruppen, d. h. mit und ohne Infektionsnachweis, reproduzieren. In der Patientengruppe mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion zeigte sich eine im Untersuchungsverlauf kontinuierlich ansteigende L/R-Ratio zu den drei Untersuchungszeitpunkten (1-2 h, 4-6 h und 20-24 h p. i.). Im Gegensatz dazu wies die Patientengruppe ohne mikrobiologischen Infektionsnachweis im Verlauf eine abfallende L/R-Ratio auf. Dies spiegelt sich auch in der Signifikanzanalyse wider. Zu allen Untersuchungszeitpunkten wiesen die Patientengruppen signifikante Unterschiede bei einem p-Wert von 0,032 (1-2 h p. i.) bzw. hochsignifikante Unterschiede bei einem p-Wert $<0,001$ (4-6 h und 20-24 h p. i.) auf.

Insgesamt zeigt sich, dass die Anti-Granulozyten-Szintigraphie unter Nutzung visueller und semiquantitativer Befundungsmethoden sicher zwischen septischen und aseptischen Prozessen zu trennen vermag und damit einen diagnostischen Zugewinn in der Abklärung ossärer Infektionen beim untersuchten Patientenkollektiv erbringt. Damit erweitert sich das Einsatzspektrum des Verfahrens neben den etablierten Fragestellungen aus der Zivilmedizin auch auf die Infektionsdiagnostik nach kriegsassozierten Extremitätenverletzungen.

Im Vergleich mit anderen Studien zeigt sich Tc-99m-Sulesomab in der hiesigen Auswertung auch weiterhin konkurrenzfähig zu den übrigen verfügbaren Radiopharmaka, welche in der Infektionsdiagnostik angewendet werden. Für das ebenfalls zugelassene und routinemäßig eingesetzte Radiopharmakon Tc-99m-

Besilesomab (Scintimun®) konnten Horger et al. an einem Kollektiv aus 27 Patienten mit Extremitätenverletzung und Abklärung einer Knocheninfektion im Sinne einer posttraumatischen Osteitis zeigen, dass damit eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 89% erzielt werden kann. Im Vergleich zu den Ergebnissen unter Verwendung von Leukoscan® bestand hier eine bessere Aussagekraft, wobei nicht alle Patienten bei Horger et al. eine Diagnosesicherung mittels mikrobiologischer Untersuchung erfuhren (72). Die Möglichkeit einer HAMA-Bildung scheint für die Autoren kein Hindernis gewesen zu sein, welche in der hiesigen Arbeit bei etwaigen Folgeuntersuchungen als relative Kontraindikation ausgeschlossen werden sollte. Es ist daher in Erwägung zu ziehen, ob Patienten mit Verdacht auf eine kriegstraumaassoziierte Infektion des peripheren muskuloskelettalen Systems von einer Untersuchung mit Scintimun® profitieren und die diagnostische Aussagekraft somit noch weiter erhöht werden könnte. Dementsprechend wäre hier eine möglichst prospektive Folgestudie anzustreben.

Wie bei Vicente et al. erfolgte auch in der vorliegenden Auswertung eine Subanalyse hinsichtlich einer antibiotischen Therapie im zeitlichen Zusammenhang mit der Anti-Granulozyten-Szintigraphie, sofern diese klinisch nicht vermeidbar war. Eine Antibiotikagabe wird als Einflussfaktor für falsch negative Ergebnisse der Szintigraphie diskutiert. Diese Annahme besteht vor dem Hintergrund einer abfallenden Granulozytenanzahl im infizierten Gewebe durch die antibiotische Behandlung, wodurch die Zielstrukturen für die Bindung des Sulesomab nicht in hinreichender Anzahl für eine adäquate Kontrastierung in der Szintigraphie vorhanden sind. Falsch negative Untersuchungsergebnisse traten in der Studie von Vicente et al. bei fünf von sieben Patienten auf, welche eine antibiotische Medikation im zeitlichen Zusammenhang mit der Anti-Granulozyten-Szintigraphie erhielten (34). Diese Beobachtung war in der hiesigen Auswertung nicht nachvollziehbar. Insgesamt erhielten vier der kriegsversehrten Patienten eine antibiotische Medikation zum Zeitpunkt der Szintigraphie, wobei jedoch in keinem Fall ein falsch negatives Untersuchungsergebnis zu verzeichnen war. Bei zwei Patienten konnte, trotz resistenzgerechter Antibiose, ein Infektfokus detektiert werden. Nun handelt es sich in beiden Untersuchungen lediglich um eine kleinere Subgruppe, jedoch einen im diagnostischen Kontext nicht zu vernachlässigenden Punkt. Eine Erklärung kann mit der bestehenden Datenlage für die vorliegenden Fälle aus beiden Studien jedoch nicht getroffen werden.

Als weiterer Einflussfaktor auf das Ergebnis der Anti-Granulozyten-Szintigraphie wurde ein operativer Eingriff unmittelbar vor der Untersuchung in einer Subgruppe von acht Patienten betrachtet. Hier konnte ebenfalls keine Fehlinterpretation hinsichtlich eines falsch positiven oder falsch negativen Befundes eruiert werden.

Nuklearmedizinische Methoden gelten weithin als robust. Unter Berücksichtigung statistischer Einschränkungen aufgrund der minimalen Fallzahlen in den beiden benannten Subgruppen, scheint sich die Anti-Granulozyten-Szintigraphie hier als nicht fehleranfällig gegenüber externen Einflussfaktoren zu zeigen. Auch hier wäre eine weitergehende Validierung in einer Folgeuntersuchung mit einer größeren Patientenanzahl wünschenswert.

Wie einleitend erwähnt, erfahren übliche Schnittbildverfahren wie MRT und CT hinsichtlich kriegsassoziierter Verletzungen wesentliche Einschränkungen. Insbesondere die MRT, sonst regelhaft Methode der Wahl, scheidet bei bestehender Kontraindikation durch eingesprengte bzw. nicht auszuschließende ferromagnetische Fremdkörper nahezu vollständig aus. Das Risiko lebensgefährlicher bzw. höhergradiger Verletzungen, welche durch eine MRT-Untersuchung bei in vivo befindlichen ferromagnetischen Fremdkörpern resultieren können, steht in keinem angemessenen Verhältnis zum Nutzen der Untersuchung. Wie in der Einleitung dargestellt, ist die Aussagekraft der MRT zudem durch posttraumatische bzw. postoperative Suszeptibilitätsartefakte, welche häufig nicht eindeutig von septisch assoziierten Signalveränderungen zu unterscheiden sind, begrenzt. Daher ist die MRT im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung zur Abklärung kriegsassoziierter Infektionen nur eingeschränkt einsetzbar. Hingegen ist die CT, abgesehen von möglichen Kontraindikationen bei der Applikation jodhaltigen Kontrastmittels, grundsätzlich durchführbar. In Ergänzung zur konventionellen Röntgenaufnahme erlaubt die CT mit multiplanaren Rekonstruktionen die morphologische Darstellung von Markraum- sowie Periostveränderungen. Im Vergleich mit der MRT erlaubt die CT eine bessere Abbildung kortikaler und medullärer Sequester. Zudem liefert die Methode präoperativ wichtige Informationen hinsichtlich des Vorhandenseins nekrotischer Fragmente oder Fistelgänge. Die Empfehlung der alleinigen CT in der Diagnosesicherung der chronischen Osteitis wird in der Literatur zurückhaltend betrachtet. Beispielsweise lag die Sensitivität der CT in einer Arbeit von Goebel et al. zur Diagnostik der chronischen Osteitis im Extremitätenskelett lediglich bei 47%, die Spezifität lag bei 60% (20).

In der Publikation von Loessel et al., welche dieser Arbeit zugrunde liegt, stellten sich mit einer Sensitivität von 39% und einer Spezifität von 63% für die CT ähnliche Werte wie in der benannten Veröffentlichung von Goebel et al. dar, wodurch auch für die Diagnostik kriegsassoziierter Extremitätentraumata keine Empfehlung für die alleinige Anwendung der CT in der Diagnostik abgegeben werden kann. Ähnlich wie bei Goebel et al. muss auch hier auf die eingeschränkte Beurteilbarkeit von Markraum und Weichgewebe durch metallassozierte Aufhärungsartefakte verwiesen werden (1, 20). In diesem Punkt liegt ein wesentlicher Vorteil der szintigraphischen Diagnostik, da nuklearmedizinische Methoden eine nahezu artefaktfreie Bildakquisition ermöglichen (5). Dies kann in der vorliegenden Untersuchung als ein Aspekt angesehen werden, welcher in absoluter Betrachtung zu einer besseren Sensitivität und Spezifität für die Anti-Granulozyten-Szintigraphie gegenüber der CT führte. Im direkten Vergleich ergab sich mit einem p-Wert von 0,07 kein eindeutig signifikanter Unterschied. Möglicherweise ist dies auf die aus statistischer Betrachtung geringe Patientenzahl zurückzuführen.

Die Auswertung der CT beschränkte sich in der vorliegenden Arbeit auf die schriftlichen Befundberichte. Es wurde daraus lediglich die Beurteilung entnommen, ob eine Infektion vorliegt oder nicht. Eine weitergehende Betrachtung von morphologischen Infektionszeichen wie beispielsweise Kortikalisverdickung, Spongiosareaktion, Osteolyse, Lufteinschlüsse oder Kontrastmittelenhancement erfolgte nicht. Ein Grund hierfür waren die teils spärlichen Ausführungen zu den beschriebenen Charakteristika im schriftlichen Befundbericht. Zudem standen die beiden nuklearmedizinischen Verfahren, Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und Anti-Granulozyten-Szintigraphie, im Vordergrund der Auswertung. Die CT wurde primär im Hinblick auf die anatomische Korrelation der szintigraphischen Befunde im Rahmen der Sekundärfusion in die Betrachtung aufgenommen. Dies stellt eine Einschränkung hinsichtlich der Auswertung der CT-Untersuchungen dar, welche in einer Folgestudie durch eine dezidierte (Zweit-)Befundung verbessert werden sollte. Primär wäre hier eine prospektive Studie unter Berücksichtigung und zum Vergleich einer möglichst breiten Auswahl diagnostischer Verfahren anzustreben. Trotz der beschriebenen Einschränkung der CT stellt diese einen wichtigen Bestandteil im diagnostischen Algorithmus der hiesigen Studie dar. Die SPECT-Aufnahmen aus der Anti-Granulozyten-Szintigraphie ermöglichen zwar eine überlagerungsfreie Beurteilung der Extremität, jedoch ist die genaue anatomische Zuordnung eines Infektfokus zum

Knochen oder Weichgewebe nicht immer einwandfrei möglich. Durch Hinzuziehung der CT und Fusion mit dem Schnittbilddatensatz aus der SPECT wird eine präzisere anatomische Zuordnung ermöglicht. Metallassozierte Artefakte in der CT erlauben zwar keine diagnostisch hinreichende Beurteilung der Gewebestrukturen, eine anatomische Zuordnung szintigraphisch detektierter Herde ist bei Anwendung einer hard- oder softwarebasierten Reduktion der Aufhärungsartefakte jedoch häufig möglich.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine sekundäre Fusion der szintigraphischen und computertomographischen Schnittbilddatensätze genutzt, da ein entsprechendes Hybridgerät (SPECT/CT) nicht zur Verfügung stand. Auch wenn die Sekundärfusion der Datensätze aus SPECT und CT einer kombinierten Untersuchung als SPECT/CT nicht unterlegen ist, so bestehen doch wesentliche Vorteile zugunsten der Hybridgeräte (76). Insbesondere kann eine identische Lagerung gewährleistet werden und es ist keine zeitaufwendige Bildfusion mehr notwendig. Zudem kann die Diagnostik, für den Patienten komfortabel, in einem Untersuchungsgang erfolgen. Der Umbruch zur Etablierung von Hybridgeräten ist in vielen klinischen Einrichtungen bereits weit fortgeschritten und auch im ambulanten Bereich finden mittlerweile zunehmend entsprechende Installationen bzw. Regenerationen statt, wobei hier die flächendeckende Verfügbarkeit noch nicht vollumfänglich gegeben ist. Die Anwendung der Sekundärfusion sollte daher aufgrund ihrer Gleichwertigkeit zur SPECT/CT in Anspruch genommen werden, um eine anatomisch exakte Zuordnung von Infektionsherden zu erzielen, sofern kein Hybridgerät verfügbar ist.

Zusammenfassend zeigt auch der in Abb. 2 bis 8 vorgestellte Fall des Patienten mit posttraumatischer Osteitis bzw. infizierter Pseudarthrose der linken Tibia sowie Weichteilinfektion des linken Unterschenkels, welcher beispielhaft das untersuchte Patientenkollektiv repräsentiert, die Bedeutung der nuklearmedizinischen Infektionsbildgebung in Form der Anti-Granulozyten-Szintigraphie sowie der Synergie mit der morphologischen Bildgebung in Form der CT im Rahmen der Therapie- bzw. Operationsplanung. Die Infektion von Knochen und Weichgewebe konnte in Korrelation zum mikrobiologischen Befund sicher nachgewiesen und durch die Fusionsbilder von CT und SPECT anatomisch dezidiert zugeordnet werden.

Ebenso unterstreicht dieser Fall exemplarisch den fehlenden Benefit der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie im diagnostischen Algorithmus. Zwar korrelierten die pathologischen Veränderungen der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie (Hyperämie, Permeabilitätsstörung und Knochenstoffwechselsteigerung) mit den granulozytären Anreicherungen in der Anti-Granulozyten-Szintigraphie im Frakturbereich sowie dem daran proximal angrenzenden Abschnitt der Tibia, jedoch konnte im Hinblick auf die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie weder die Weichteilinfektion detektiert, noch sicher zwischen septischen und aseptisch-reaktiven Veränderungen des ossären Stoffwechsels unterschieden werden.

Im Weiteren existiert mit der F-18-FDG-PET/CT ein Diagnostikverfahren, welches zwischenzeitlich bei Fragen nach Infektionsherden im klinischen Kontext routinemäßig eingesetzt wird (27, 85). Im Vergleich zu szintigraphischen Verfahren besitzt die F-18-FDG-PET/CT technisch bedingt eine bessere Ortsauflösung. Ossäre Infektionen können gut identifiziert werden, da Anreicherungen des Radiopharmakons in der Kompakta oder im Markraum als suspekt einzustufen sind. Im Gegensatz zur Entzündungsszintigraphie kann sich die Abgrenzung infektiös bzw. inflammatorisch bedingter Weichteilprozesse zu reaktiven Veränderungen teils als schwierig erweisen. Gleiches gilt für Fraktursituationen im Stadium der Konsolidierung bzw. für komplexe Verläufe mit einem Zeitintervall größer sechs Wochen (5).

In einem Review von Govaert et al. zur Diagnostik von posttraumatischen Osteitiden fiel die F-18-FDG-PET/CT mit guten bis sehr guten Werten (Sensitivität von 83 - 100%, Spezifität von 51 - 100%) auf (77). So untersuchten Hartmann et al. die diagnostische Wertigkeit der F-18-FDG-PET/CT in einer Gruppe von 23 Patienten mit Verdacht auf eine posttraumatische Osteitis im Extremitätenskelett. Das Ergebnis der Bildgebung wurde mit dem Goldstandard einer mikrobiologischen Untersuchung korreliert. Es ergab sich eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 87% (86).

Im Vergleich dazu stand im Review von Govaert et al. die Entzündungsszintigraphie mit einer Sensitivität von 50 - 100% und einer Spezifität von 40 - 97% der F-18-FDG-PET/CT nicht wesentlich nach (77). So zeigten Horger et al. in einer prospektiven Untersuchung an 27 Patienten mit einer posttraumatischen Osteitis für die Anti-Granulozyten-Szintigraphie eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 89% (72).

Neben dem aktuellen Review von Govaert et al. formulierten auch Guhlmann et al. bereits 1998, dass die Anti-Granulozyten-Szintigraphie und die F-18-FDG-PET/CT gleichwertige Methoden zur Infektionsdiagnostik im Extremitätenskelett darstellen (77, 87). Somit ist die Anti-Granulozyten-Szintigraphie bei der Infektionsdiagnostik im peripheren Skelettsystem auch nach mehr als 20 Jahren sowie wachsendem Anteil der F-18-FDG-PET/CT als konkurrenzfähiges Diagnostikverfahren zu betrachten. Ein wesentlicher Aspekt ist dabei neben der eigentlichen Aussagekraft nach wie vor die flächendeckende Verfügbarkeit sowie Kostenerstattung szintigraphischer Methoden im Vergleich zur PET/CT.

Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit konnte die PET/CT jedoch nicht eingesetzt werden, da das Gerät im Bundeswehrkrankenhaus Berlin nicht zur Verfügung stand. Retrospektiv ist zudem anzuführen, dass eine Untersuchung der Patienten in auswärtigen nuklearmedizinischen Einrichtungen, u. a. aufgrund der logistischen Herausforderungen sowie des Vorhandenseins von 3MRGN und 4MRGN bei zahlreichen Patienten, einen unverhältnismäßig hohen Aufwand im Rahmen der klinischen Routine verursacht hätte. Vorteilhaft wäre hier im Vergleich zu den durchgeführten Untersuchungen u. a. zweifelsohne die identische Patientenlagerung sowie die Reduktion auf einen Untersuchungsgang durch die simultane Akquisition von PET und CT gewesen.

Bezugnehmend auf das Review von Govaert et al. ist mit der Anti-Granulozyten-Szintigraphie ein Verfahren eingesetzt worden, welches der F-18-FDG-PET/CT in der Infektionsabklärung im peripheren muskuloskelettalen System nicht nachsteht (77). Zukünftig erscheint ein direkter Vergleich der beiden Verfahren hinsichtlich kriegsassoziierter Extremitäteninfektionen in einer prospektiven Studie sinnvoll.

4.1.3 Muskuloskelettale Infektionen in Militär- und Zivilmedizin

In der Militärmedizin hat die Bedeutung von infizierten Extremitätenverletzungen durch die Veränderung von Verletzungsmustern und -ursachen im Rahmen einer gewandelten Kriegsführung zugenommen. Ein wesentlicher Punkt in diesem Zusammenhang besteht darin, dass „heute ehemals tödliche Torsoverletzungen infolge des Körperschutzes überlebt und damit Extremitätenverletzungen“ (12) zusätzlich in den Behandlungsfokus rücken (12). Dadurch hat auch die Diagnostik von muskuloskelettalen Verletzungen sowie deren Komplikationen und Folgezuständen an Bedeutung gewonnen. Aufgrund der nach wie vor fehlenden einheitlichen Definition

von frakturassoziierten Infektionen besteht eine anhaltend kontroverse Diskussion über die Diagnosekriterien, insbesondere bezüglich nuklearmedizinischer Verfahren. Wie im vorangegangenen Diskussionsabschnitt dargestellt, sind es jedoch die Methoden der Nuklearmedizin bzw. der Hybridbildgebung in Form der SPECT/CT bzw. PET/CT, welche für die Abklärung kriegsassoziierter Extremitäteninfektionen von essenzieller Bedeutung sind.

Unter Berücksichtigung berufstypischer Risiken von Soldaten durch den Einsatz in Kriegs- und Krisengebieten wird deutlich, dass diese in besonderer Weise gegenüber Gefahrensituationen exponiert sind, welche mit Verletzungen durch Waffengewalt oder Explosivstoffen einhergehen. Trotz sich stetig verbessernder Schutzmaßnahmen, wie beispielsweise für den Torso durch Splitterschutzwesten, besteht insbesondere für die Extremitäten weiterhin eine hohe Gefährdung.

Daher ist es nicht verwunderlich, dass die häufigsten Verletzungsmuster in kriegerischen Auseinandersetzungen die Extremitäten betreffen. Beispielsweise waren 82% der zwischen 2001 und 2005 in Afghanistan und im Irak eingesetzten Soldaten von einer Extremitätenverletzung betroffen. Vielfach bestehen Komplexverletzungen mit offenen Frakturen, welche für eine Infektion prädisponiert sind. Eine Infektionssituation ist wiederum mit einer erhöhten Morbidität, Reoperationen und auch Amputationen verbunden (17, 88). Die Diagnostik und Behandlung entsprechender Verletzungsmuster bilden daher einen Schwerpunkt der Militärmedizin.

Die Kompetenzen in der medizinischen Versorgung von kriegstypischen Verletzungen sind jedoch nicht nur für die Militärmedizin essenziell, sondern erlangen ebenfalls zunehmende Bedeutung im zivilmedizinischen Bereich. So können auch Angehörige von Hilfsorganisationen, welche „in Krisengebieten Hilfe leisten“ (12), sowie die Zivilbevölkerung von kriegsassozierten Verletzungsmustern betroffen sein. Zudem besteht auch im Inland die Gefahr von Gewalt- bzw. Terrorakten, durch welche das zivile Gesundheitswesen mit einer hohen Anzahl von kriegstypisch verletzten Patienten konfrontiert wird. So steht die Zivilmedizin plötzlich einer hohen Verletztenanzahl mit Explosionstraumata, „Splitterschlagverletzungen, thermomechanischen Kombinationsverletzungen und penetrierenden Verletzungen“ (12) gegenüber, welche nicht Gegenstand der klinischen Routine sind. Die reale Bedrohung durch solche Szenarien haben beispielsweise die Anschläge von Madrid (11.03.2004), London (07.07.2005), Nizza (16.07.2016) und Berlin (19.12.2016) gezeigt (12, 89).

Die Verletzungen durch Gewalt- und Terrorakte im Inland gehen, wie in militärischen Auseinandersetzungen, mit Komplikationen in Form von Osteitiden einher. Diese sind „oft das Endresultat eines prolongierten Behandlungsverlaufes“ (2) komplexer Knochen- und Weichteilverletzungen. Grundsätzlich sind offene Frakturen als keimbesiedelt zu betrachten. Lokale Faktoren wie mechanische Instabilität, eine gestörte „Makro- und Mikrozirkulation des Knochens“ (2) sowie Hämatome begünstigen die Entwicklung von Osteitiden, d. h. den Übertritt der Schwelle von einer Keimbesiedlung zu einer Infektion. Die benannten lokalen Faktoren, eingebrachtes Osteosynthesematerial sowie multiresistente Erreger erschweren eine Infektsanierung (2, 88). Zwar ist bei einer Verletzung im Inland nicht in gleicher Weise mit einer zeitverzögerten Behandlung wie in Krisengebieten zu rechnen, jedoch bestehen auch hier schwierige Wundverhältnisse durch komplexe Verletzungsmuster, welche eine Chronifizierung der Infektionssituation begünstigen.

An dieser Stelle setzen die bildgebenden diagnostischen Methoden in gleicher Weise an, wie es in dieser Arbeit bei den kriegsassozierten Osteitiden geschildert wurde. Es ist in Abhängigkeit der eingesetzten Waffen bzw. Explosivstoffe ebenfalls mit eingesprengten ferromagnetischen Fremdkörpern zu rechnen, wodurch eine Kontraindikation hinsichtlich einer MRT-Diagnostik besteht. Zur Lokalisation des Infektfokus und folgender Planung des notwendigen Debridements treten daher die Verfahren der Nuklearmedizin in Verbindung mit der CT als Hybridbildgebung in den Vordergrund. Es kann analog zum vorgeschlagenen Algorithmus aus der Publikation von Loessel et al., welche dieser Dissertation zugrunde liegt, verfahren werden (1). Damit stellen sich Parallelen zwischen der Nuklearmedizin in der Militär- und Zivilmedizin dar, welche über die Versorgung kriegstraumatisierter Patienten einen Benefit für ähnliche Fragestellungen der Zivilmedizin bieten.

Die medizinischen und sozioökonomischen Folgen posttraumatischer bzw. kriegsassoziierter Extremitäteninfektionen sind enorm (88). Eine adäquate Therapieplanung zur Vermeidung schwerwiegender Folgezustände wie einer Amputation kann nur interdisziplinär und durch den dezidierten Einsatz diagnostischer Verfahren gelingen. Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, besitzt die nuklearmedizinisch-radiologische Diagnostik in diesem Zusammenhang sowohl in der Militär- als auch in der Zivilmedizin einen wesentlichen, jedoch noch ausbaufähigen Stellenwert. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen daher zu weiterführenden Diskussionen anregen, um die Patientenversorgung nach solch schwerwiegenden

Verletzungen weiter zu verbessern und dadurch den Betroffenen die bestmögliche Teilhabe in allen Lebenssituationen zu sichern.

Insbesondere aus Sicht der Wehrmedizin sollten Forschungskorridore zugunsten nuklearmedizinischer Verfahren eröffnet werden, da einer Verbesserung der Versorgung der Streitkräfte aufgrund schädigender Wirkungen des Arbeitsumfeldes eine besondere Bedeutung beizumessen ist. Hierzu sind zukünftig prospektive Studien notwendig, welche auch ein besonderes Engagement aus der Nuklearmedizin erfordern.

4.2 Nuklearmedizin in der Militärmedizin

Jedes medizinische Fachgebiet besitzt innerhalb der Militärmedizin ein erweitertes Aufgabenspektrum, welches über die Versorgungsaspekte der Zivilmedizin hinausgeht.

Der Begriff der Militär- bzw. Wehrmedizin besitzt keine einheitliche Definition. Regelmäßig wird die Militärmedizin als Querschnittsbereich innerhalb der Medizin betrachtet, welcher sich mit der Prävention, Diagnostik und Behandlung von Erkrankungen beschäftigt, die ganz oder teilweise durch den Wehrdienst geprägt sind. Hierbei werden somatische sowie psychische Gesundheitsgefährdungen bzw. Erkrankungen betrachtet (51).

4.2.1 Wehrmedizinische Begutachtung und klinische Medizin

Grundsätzlich stellen „nuklearmedizinische Diagnoseverfahren die Verbindung zwischen morphologischen Befundmustern und klinischem Erscheinungsbild her. Pathophysiologisch orientiert geben sie Einblick in basale und als Reserve vorhandene globale und regionale Durchblutungs- und Stoffwechselfparameter“ (90). Damit kann man die nuklearmedizinische Diagnostik im Hinblick auf klinische Fragestellungen als „abbildungsunterstützte Funktionsdiagnostik“ (90) betrachten. Dies gilt gleichermaßen für die Zivil- sowie die Militärmedizin. Neben der klinischen Versorgung besitzt die medizinische Begutachtung in der Wehrmedizin einen besonderen Stellenwert, da mit dem Dienst in den Streitkräften sowie den jeweiligen (Spezial-)Verwendungen dezidierte Tauglichkeitsanforderungen bestehen. Nuklearmedizinische Verfahren sind auch in der wehrmedizinischen Begutachtung etabliert. Hier gilt es jedoch eine Substitutionsprüfung zugunsten von Verfahren ohne

Anwendung ionisierender Strahlung oder ggf. mit geringerer Strahlenexposition vorzunehmen. Dies berücksichtigt die Verpflichtung zur Prüfung der rechtfertigenden Indikation gemäß § 83 StrlSchG sowie § 119 StrlSchV durch einen entsprechend fachkundigen Arzt.

Die Wehrmedizin wird, auch aus historischer Perspektive, häufig mit der Kriegschirurgie assoziiert. Dadurch rücken primär Erkrankungen bzw. Verletzungen durch Waffeneinwirkung oder besondere körperliche Belastungen in den Betrachtungsfokus. Erkrankungen, welche entsprechend der o. g. Definition durch die Eigenart des Wehrdienstes geprägt sind, umfassen jedoch ein wesentlich breiteres Spektrum.

„Durch die Veränderungen im Aufgabenspektrum der Streitkräfte, die Erhöhung der körperlichen und physischen Belastungen des einzelnen Soldaten durch die persönliche (Schutz-)Ausrüstung, moderne Kommunikationsmittel und die hohe zeitliche Arbeitsbelastung setzt insbesondere der Beruf des Soldaten eine sowohl physisch als auch psychisch wie kognitiv hohe Leistungsfähigkeit voraus. Gleichzeitig hat sich die moderne Gesellschaft zu einer Dienstleistungsgesellschaft entwickelt, der es an Bewegung mangelt. Die Zunahme ungünstiger Lebensstilfaktoren und chronischer Erkrankungen sind auch innerhalb der deutschen Streitkräfte als Spiegelbild der gesamtdeutschen Gesellschaft feststellbar“ (91).

Die Darstellung von Sammito et al. beschreibt prägnant das Spannungsfeld zwischen den Leistungsanforderungen des Soldatenberufs und der gesellschaftlichen Entwicklung aus Sicht von Public Health (Öffentliche Gesundheit), mit welchem sich auch die Militärmedizin zunehmend auseinandersetzen muss.

Der KHK gilt in diesem Zusammenhang besondere Aufmerksamkeit, da diese die weltweit führende Todesursache darstellt (92). Insgesamt ist der Dienst in den Streitkräften teils mit hohen Belastungen des Herz-Kreislauf-Systems verbunden. Besondere Tauglichkeitsanforderungen gelten in diesem Zusammenhang beispielsweise für militärische Luftfahrzeugführer. Dabei sind Kampfpiloten durch schnelle Amplituden- und Richtungsänderungen der Geschwindigkeit teils enormen G-Kräften ausgesetzt. In solchen Situationen kann eine sonst asymptotische Koronarstenose ohne Auffälligkeiten im Laufbandtest nach dem Bruce-Protokoll durchaus eine Ischämie verursachen und zum plötzlichen Ausfall der Flugfähigkeit (*sudden incapacitation*) führen (93).

Es ist daher von hoher Bedeutung kardiovaskuläre Erkrankungen wie die KHK sowie deren funktionelle Auswirkungen frühzeitig zu erkennen, um die Flugtauglichkeit bestmöglich zu erhalten. Ebenso ist es von wesentlichem Interesse, nach einem kardiovaskulären Ereignis das funktionelle Therapieergebnis im Hinblick auf die Flugfähigkeit zu beurteilen und eine Risikostratifizierung aufzustellen, um ggf. eine Rückkehr ins Cockpit zu ermöglichen. Analog zur Zivilmedizin gilt auch in der Wehrmedizin der Grundsatz zur Anwendung non-invasiver vor invasiver Diagnostik. Das Untersuchungsspektrum der bildgebenden Diagnostik ist dabei fest in die flugmedizinisch-kardiologische Beurteilung eingebunden.

Hierzu hat beispielsweise die NATO-Arbeitsgruppe HFM-251 „Occupational Cardiology in Military Aircrew“ eine Übersicht zu kardiovaskulären Untersuchungsmethoden bei fliegendem Personal veröffentlicht. Darin sind unter den funktionellen Verfahren auch nuklearmedizinische Methoden wie die Myokardperfusionsszintigraphie (MPS) und die Cardio-PET aufgeführt (94). Die nuklearkardiologische Diagnostik in Form der MPS mittels „EKG-getriggelter Single Photon Emission Computed Tomography (gated-SPECT) ist eines der etabliertesten Standardverfahren zur Abklärung der hämodynamischen Relevanz einer KHK sowie zur Risikostratifizierung. Trotz konkurrierender Untersuchungsmodalitäten wie koronararterieller Perfusions-CT oder kardialer MRT konnte die MPS ihren Stellenwert in der nicht invasiven kardialen Bildgebung stärken und ausbauen“ (95). Insbesondere im Hinblick auf die Risikostratifizierung liefert die MPS robuste Daten. Eine Metaanalyse „von 39 Studien mit 69.655 Patienten über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 2,3 Jahren“ (75) stellte eine kardiale Ereignisrate von 0,85% „bei einer normalen Myokard-Perfusions-SPECT“ (75) heraus (75, 96). Dieser prognostische Wert für eine kardiale Ereignisrate <1% ist ein wichtiges Maß für die Risikostratifizierung in der Flugmedizin, welche anhand der Ein-Prozent-Regel (*1% rule*) vorgenommen wird. Die Ein-Prozent-Regel ist eine Risikoschwelle, die besagt, dass ein jährliches Risiko von 1% für das Auftreten einer *sudden incapacitation* aufgrund medizinischer Einschränkungen nicht überschritten werden sollte (94, 97). Weitere wichtige Parameter, welche „zur Detektion einer hämodynamisch relevanten KHK“ (95) beitragen, sind der myokardiale Blutfluss und die myokardiale Flussreserve. Diese Parameter können standardisiert mit der Cardio-PET ermittelt werden und tragen damit zu einer verbesserten diagnostischen Sicherheit und erweiterter Risikostratifizierung bei (95).

Es zeigt sich somit, dass nuklearmedizinische Verfahren u. a. auch bei kardiologischen Fragestellungen in der Wehrmedizin einen etablierten Stellenwert besitzen. Wie anhand der Publikation der NATO-Arbeitsgruppe um Nicol et al. dargestellt, gilt dies nicht nur im nationalen Rahmen, sondern auch auf internationaler Ebene (94).

Insgesamt bestehen innerhalb der Militärmedizin mannigfaltige Fragestellungen, welche einer funktionellen Diagnostik bis auf zelluläre und molekulare Ebene bedürfen. Die Verfahren der Nuklearmedizin können in diesem Zusammenhang evidenzbasiert und zielführend eingesetzt werden, wie anhand der Flugmedizin beispielhaft dargestellt wurde. Die wehrmedizinische Begutachtung stellt für die Nuklearmedizin bereits jetzt einen wichtigen Aufgabenbereich dar, welcher voraussichtlich zukünftig durch Innovationen im Bereich der Radiopharmaka sowie eine weitere Reduktion der Strahlenexposition aufgrund verbesserter Aufnahmetechnologien noch weiter an Bedeutung gewinnen wird.

In Bezug auf die klinische Nuklearmedizin besteht das gleiche Spektrum wie in der Zivilmedizin, bis auf Anwendungsbereiche aus den Gebieten Gynäkologie und Pädiatrie, da diese Fachgebiete im Rahmen der sanitätsdienstlichen Versorgung der deutschen Streitkräfte nicht bzw. im Falle der Gynäkologie nur im ambulanten Bereich am Standort Westerstede abgedeckt werden. Andere Nationen, wie beispielsweise die US-amerikanischen Streitkräfte, verfügen durch den anderweitigen Aufbau der sanitätsdienstlichen Versorgung im Gegensatz zu Deutschland über die Gebiete Gynäkologie und Pädiatrie, wodurch dort nuklearmedizinische Leistungen auch für diese Fachgebiete erbracht werden.

4.2.2 Gefahrenabwehr und Katastrophenmedizin

Im Weiteren ist die Militärmedizin mit dem Schutz vor atomaren, biologischen und chemischen Gefahren unter medizinischen Aspekten, dem medizinischen ABC-Schutz, befasst. Der Zentrale Sanitätsdienst der Bundeswehr unterhält diesbezüglich spezialisierte Einrichtungen, welche auf den entsprechenden Gebieten die notwendige fachliche Expertise sowie Kapazitäten der Spezialdiagnostik bereitstellen und die damit verbundene Forschung betreiben. Für den Bereich des medizinisch-atomaren Schutzes (medizinischer A-Schutz) ist dies das Institut für Radiobiologie der Bundeswehr (InstRadBioBw) in München.

„Die zunehmende terroristische Bedrohung und der potenzielle Einsatz von radioaktivem Material in militärischen Konflikten, auch unter den Bedingungen der Landes- und Bündnisverteidigung (LV/BV), stellen sowohl im präklinischen als auch im klinischen Bereich große Herausforderungen“ (98) an die Militärmedizin. „Das medizinische Management von Strahlenunfällen hat zum Ziel, die Gesundheit der strahlenexponierten Patienten wiederherzustellen und zu erhalten“ (98). Ein solches Szenario ist beispielsweise nach dem Einsatz atomarer Waffen oder durch die Deposition von Radionukliden denkbar. „Für eine adäquate medizinische Versorgung in einem militärischen Konflikt ist deshalb die enge Zusammenarbeit von präklinischen und klinischen Experten eine zwingende Voraussetzung“ (98). Die Fachexpertise zur Identifizierung des radioaktiven Materials und der ersten Diagnostik unmittelbar nach einem Strahlenunfall erfolgt durch das InstRadBioBw. Die weitere Behandlung nach einem entsprechenden Ereignis findet interdisziplinär durch die Fachgebiete Notfall- und Intensivmedizin, Unfall- und Viszeralchirurgie, Hämatologie/Onkologie, Dermatologie, Transfusionsmedizin und Nuklearmedizin statt (98).

Die Nuklearmedizin nimmt dabei eine zentrale Funktion ein, da durch den ständigen Umgang mit sowie der Anwendung von offen radioaktiven Stoffen umfassende Kenntnisse in der (Patho-)Physiologie von Nukliden, der Wirkung ionisierender Strahlung auf den Menschen sowie im Strahlenschutz bestehen. Auch berufsrechtliche Aspekte der fachärztlichen Qualifikation im Gebiet Nuklearmedizin machen eine Einbeziehung bei der Versorgung von Patienten nach Strahlenunfällen unumgänglich.

Bei Strahlenunfällen unterscheidet man hinsichtlich der Expositionsarten zwischen äußerer Ganz- bzw. Teilkörperbestrahlung sowie Kontamination mit offen radioaktiven Stoffen. Die letztgenannte Expositionsart teilt sich weiter in eine externe Kontamination sowie eine Inkorporation auf. Bei einer Kombinationsverletzung besteht zusätzlich zur Exposition gegenüber ionisierender Strahlung „ein anderweitiges thermisches, chemisches oder mechanisches Trauma, z. B. Fraktur oder Verletzung parenchymatöser Organe“ (99). Sofern bei einem Strahlenunfall Begleitverletzungen vorliegen, „hat die prioritätenorientierte Behandlung der Verletzungen Vorrang“ (99). Im Schockraum ist das akute Strahlensyndrom daher initial untergeordnet zu betrachten (99).

Dennoch kommt der Strahlenmedizin bei diesem ersten klinischen Versorgungsschritt eine wichtige Bedeutung im Hinblick auf Patienten und Personal zu. So gilt es

notwendige (erweiterte) Dekontaminationsmaßnahmen einzuleiten. Beispielsweise ist die Kleidung des Patienten, sofern noch nicht präklinisch geschehen, vollständig zu entfernen und sicher aufzubewahren, sodass davon keine weitere Kontaminationsgefahr ausgeht. Bei einem Patienten, welcher einer externen Exposition ausgesetzt war, besteht für das medizinische Personal keine Eigengefährdung. Im Gegensatz dazu muss jedoch bei einem kontaminierten Patienten sichergestellt werden, dass adäquate Schutzkleidung vom Personal getragen wird, um eine externe Kontamination oder Inkorporation, beispielsweise durch Inhalation radioaktiver Stoffe, zu vermeiden.

Im Weiteren muss bei einem Patienten mit Inkorporation von Transuranen eine Dekorporationstherapie bzw. Antidotgabe innerhalb der ersten Stunde erfolgen. Nicht zuletzt muss frühzeitig auch eine biologische Dosimetrie, d. h. Bestimmung von Granulozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Chromosomenanalyse sowie eine HLA-Typisierung, erfolgen, um den Schweregrad der Exposition, des akuten Strahlensyndroms sowie zu erwartender bzw. möglicher Folgen abzuschätzen. Ziel der weiteren Behandlung ist aus strahlenmedizinischer Sicht zunächst „eine Überbrückungs- und Stimulationstherapie der kritischen Phase der Zytopenie“ (99) in Zusammenarbeit mit der hämatologischen und ggf. intensivmedizinischen Fachdisziplin (99).

Somit ist die Nuklearmedizin im interdisziplinären Kontext sowohl in die Behandlung von Strahlenverunfallten als auch den Strahlenschutz des eingesetzten Personals umfassend eingebunden. Im militärmedizinischen Kontext beschränkt sich dieses Aufgabenspektrum nicht nur auf die Versorgung im Heimatland (Role 4) sondern auch auf Behandlungseinrichtungen im Ausland (Role 2-3). Die Unterstützungsleistung bei Szenarien mit einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung im Rahmen von Auslandseinsätzen besteht primär über eine telemedizinische Anbindung aus dem Heimatland heraus. In Abhängigkeit von Ausmaß und Schwere nuklearer Szenarien ist zudem ein Einsatz nuklearmedizinischen Fachpersonals im Ausland denkbar. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit zur fachlichen Unterstützung von Bündnispartnern oder befreundeten Nationen.

Ein umfassendes Netzwerk mit entsprechender Expertise in der medizinischen Versorgung nach Strahlenunfällen besteht ebenso im zivilen Umfeld. Die Nuklearmedizin ist in dieses Netzwerk eng eingebunden. So sind beispielsweise die RSZ überwiegend an bettenführenden Abteilungen für Nuklearmedizin größerer

Kliniken angesiedelt. Die RSZ sind Einrichtungen des Institutes für Strahlenschutz, einer gemeinsamen Institution der BG ETEM und der BG RCI, welche im Falle einer erhöhten Strahleneinwirkung u. a. die optimale Versorgung der betroffenen Personen sicherstellen (99, 100).

Darüber hinaus ist beispielsweise die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Würzburg Mitglied des REMPAN-Netzwerkes „zur medizinischen Vorsorge und Unterstützung bei Strahlenunfällen“ (99) der WHO.

Die wesentliche Abgrenzung der Militärmedizin bzw. der Nuklearmedizin innerhalb der Streitkräfte gegenüber den zivilmedizinischen Strukturen besteht in der Ausrichtung auf die LV/BV bzw. (multinationale) Auslandseinsätze sowie den damit verbundenen RN-Szenarien. Dabei ist u. a. die Einsatzbereitschaft militärischen Personals sowie dessen umfassende Ausbildung zum Agieren in Kriegs- und Krisensituationen herauszustellen. Die Durchführung entsprechender Übungen sowie die Fortentwicklung der Kompetenzen besitzen Schlüsselfunktionen für die zukünftige Ausrichtung des Sanitätsdienstes im Hinblick auf RN-Szenarien.

So fand beispielsweise im Jahr 2019 unter Federführung des Sicherheits- und Verteidigungsbündnisses NATO der multinationale Workshop „StTARS“ statt, welcher die softwaregestützte Triage von Strahlenverunfallten aus klinischer Sicht thematisierte. Vertreter der Nuklearmedizin aus den Bundeswehrkrankenhäusern Koblenz und Ulm waren in diesen Workshop eingebunden (101).

Die Etablierung einer spezifischen Triage bei einem Massenansturm von Strahlenverunfallten sowie darauf aufbauender Ablauf- und Behandlungsschemata trägt zu einer strukturierten medizinischen Versorgung und insbesondere deren Aufrechterhaltung bei. Im Hinblick auf den NATO-Workshop „StTARS“ wurde dies aus klinischer Perspektive, d. h. der Role 4, beleuchtet. Letztendlich gilt dies jedoch auf weitere Sicht auch für die Behandlungseinrichtungen im Ausland (Role 2-3) unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit notwendiger labortechnischer Ausstattung.

Insgesamt ist zu erkennen, dass die wehrspezifischen Aspekte der Nuklearmedizin bei RN-Szenarien im In- und Ausland mittlerweile einen festen Stellenwert in der Militärmedizin besitzen. Es ist zu erwarten, dass der Bedarf und die Bedeutung nuklearmedizinischer Expertise mit der fortschreitenden Etablierung spezifischer Diagnostik- und Behandlungsstrategien von Strahlenverunfallten im interdisziplinären Kontext zukünftig noch weiter zunehmen wird.

Die in den beiden vorangegangenen Abschnitten dargestellten Anwendungsbeispiele der Nuklearmedizin stellen wesentliche, jedoch keinesfalls die vollumfänglichen Einsatzmöglichkeiten des Fachgebietes innerhalb der Militärmedizin dar. So ist beispielsweise ebenfalls nuklearmedizinische Fachexpertise bei der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen gefordert, da hier ein wichtiger Schwerpunkt des Fachgebietes liegt und Schilddrüsenfunktionsstörungen wesentlichen Einfluss auf die Tauglichkeit für den Dienst in den Streitkräften bzw. im Hinblick auf Spezialverwendungen besitzen können. Darüber hinaus bestehen häufig diagnostische Fragestellungen bei Skelett- und Gelenkerkrankungen wie Stressfrakturen („Marschfrakturen“) oder bei Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege zur Darstellung von Abflussverhältnissen und seitengetrennter Nierenfunktion, beispielsweise zur Abklärung von grenzwertig pathologischen Befunden im Rahmen der militärärztlichen Begutachtung auf Auslands- oder Borddienstverwendungsfähigkeit, d. h. länger dauernden Einsatzverpflichtungen mit eingeschränkten medizinischen Versorgungsmöglichkeiten.

Zur weitergehenden Beschreibung sowie Erläuterung wehrmedizinisch orientierter Anwendungen der Nuklearmedizin ist über die Darstellung in dieser Arbeit hinaus eine separate Publikation wünschenswert, um die wachsende Bedeutung des Fachgebietes für die Militärmedizin noch umfassender darstellen zu können.

4.3 Limitationen der Studie

Die diesem Manteltext zugrunde liegende Studie von Loessel et al. ist durch methodische Einschränkungen limitiert (1).

Diesbezüglich sind zunächst das retrospektive, monozentrische Design der Studie sowie die geringe Fallzahl von 27 Patienten zu nennen.

Zudem musste auf eine Sekundärfusion der Bilddatensätze von Anti-Granulozyten-Szintigraphie und CT zurückgegriffen werden, da im Bundeswehrkrankenhaus Berlin zum Untersuchungszeitpunkt kein Hybridgerät in Form eines SPECT/CT vorhanden und somit keine simultane Bildakquisition möglich war. Die nicht exakt identische Patientenlagerung bei der SPECT der Anti-Granulozyten-Szintigraphie und der CT kann die Sekundärfusion deutlich erschweren. Grundsätzlich ist die Sekundärfusion trotz teilautomatisierten Schritten aufgrund der regelhaft notwendigen, manuellen

Nachbearbeitung als fehleranfällig zu betrachten. Es besteht dadurch die Möglichkeit, dass Infektionsherde anatomisch nicht korrekt zugeordnet werden.

Im Weiteren stellt die teils fehlende Standardisierung im Untersuchungsablauf eine Schwachstelle dar. So wurden bei einigen Patienten operative Eingriffe bereits vor den Szintigraphien vorgenommen. Bei zwei Patienten lag zudem ein längerer Zeitabstand von 138 bzw. 155 Tagen zwischen Anti-Granulozyten-Szintigraphie und operativer Probenentnahme für die mikrobiologische Untersuchung vor. Vier Patienten erhielten bei der Durchführung der Szintigraphien eine antibiotische Medikation.

Nicht zuletzt konnte die CT nur in 26 Fällen in die Auswertung einbezogen, da bei einem Patienten kein Bildmaterial vorlag. Von den 26 vorhandenen CT-Datensätzen wurde eine Untersuchung nicht im Bundeswehrkrankenhaus Berlin, sondern auswärtig durchgeführt. Hinsichtlich der CT ist außerdem anzuführen, dass für die Auswertung dieses Verfahrens ausschließlich auf die schriftlichen Befunde zurückgegriffen wurde. Diese Aspekte schränken die statistische Auswertung der CT im Vergleich zu den durchgeführten szintigraphischen Verfahren ein.

5. Schlussfolgerung

Kriegsassozierte Verletzungen der Extremitäten bedingen durch den Übertritt pathogener Erreger bis in das tiefe Gewebe sowie den Verbleib von Fremdkörpern regelhaft Langzeitkomplikationen wie chronische Infektionen, insbesondere Osteitiden. Für ein funktionell und langfristig bestmögliches Behandlungsergebnis ist eine adäquate präoperative Diagnostik entscheidend. Aufgrund regelhaft fehlender klinischer Zeichen sowie laborchemisch häufig nicht wegweisenden Befunden ist der Einsatz bildgebender Verfahren für die Therapieplanung essenziell. Hierbei können sowohl Aussagen über das Vorhandensein einer floriden Infektion sowie deren Lokalisation und Ausdehnung getroffen werden.

Die MRT als übliche Methode der Wahl zur Abklärung einer muskuloskelettalen Infektion stellt beim untersuchten Patientengut aufgrund von Kontraindikationen bei Vorhandensein ferromagnetischer Fremdkörper bzw. durch diagnostische Limitationen, z. B. der mangelnden Differenzierbarkeit zwischen reaktiven Ödemzonen und Begleiterscheinungen einer Infektion, keine Anwendungsoption dar. Die CT allein liefert bei häufig auftretenden Aufhärtungsartefakten aufgrund metallischer Fremdkörper, Osteosynthese- oder Prothesenmaterial keine hinreichende diagnostische Genauigkeit.

Daher wurde der Einsatz bzw. die Einbindung nuklearmedizinischer Verfahren in das diagnostische Procedere untersucht. Die Drei-Phasen-Skelettszintigraphie erbrachte keinen diagnostischen Zugewinn, da nicht zwischen infektiösen-, inflammations- und reaktiv bedingten Knochenstoffwechseleränderungen unterschieden werden konnte. Demgegenüber stellt die Anti-Granulozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab eine gut geeignete Methode zur Abklärung des Verdachts auf kriegsassozierte Infektionen im peripheren muskuloskelettalen System dar. Sinnvollerweise sollte hier eine CT hinzugezogen bzw. die Untersuchung als SPECT/CT durchgeführt werden, um Synergieeffekte zwischen funktioneller und morphologischer Bildgebung optimal nutzen und auf diese Weise Infektionsherde anatomisch präzise zuordnen zu können. Damit wurde das primäre Ziel der Arbeit zur Darstellung des Stellenwertes von Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und Anti-Granulozyten-Szintigraphie im Rahmen der Diagnostik von Infektionen des Bewegungsapparates nach Kriegstraumata erreicht. In der Publikation von Loessel et al. wurde ein modifizierter Algorithmus mit nuklearmedizinischen Verfahren bzw. der Hybridbildgebung als fester Bestandteil in der Abklärung muskuloskelettaler Infektionen nach kriegsassozierten Traumata

aufgestellt (1). Dieser Algorithmus beschränkt sich nicht allein auf die Militärmedizin, sondern kann auch im Bereich der Zivilmedizin nach ähnlichen Traumata, beispielsweise durch Terroranschläge, angewendet werden.

Nicht zuletzt zeigt sich aktuell auch in zivilmedizinischen Einrichtungen ein wachsendes Bewusstsein hinsichtlich der Versorgung kriegsassoziierter Traumata aufgrund andauernder Kriegshandlungen auf dem europäischen Kontinent zwischen der Russischen Föderation und der Ukraine. Die in diesem Zusammenhang auftretenden Verletzungsmuster sind u. a. durch konventionelle militärische Waffen wie Artilleriegeschütze verursacht und betreffen sowohl am Konflikt beteiligte Militärangehörige als auch die Zivilbevölkerung in Regionen mit Kampfhandlungen. Insgesamt verdeutlicht die vorliegende Arbeit einerseits die Bedeutung funktioneller Infektionsbildgebung sowie damit den Stellenwert der Nuklearmedizin innerhalb der Militärmedizin und andererseits die wechselseitige Beeinflussung zwischen Militär- und Zivilmedizin sowie deren gemeinsamer Nutzen hinsichtlich Forschung und Patientenversorgung.

6. Literaturverzeichnis

1. Loessel C, Mai A, Starke M, Vogt D, Stichling M, Willy C. Value of antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab in diagnosing combat-related infections of the musculoskeletal system. *BMJ Mil Health*. 2021;167(1):8-17.
2. Schmelz A, Kinzl L, Einsiedel T. [Osteitis. Infections of the locomotive system]. *Unfallchirurg*. 2007;110(12):1039-58.
3. Schmidt HG, Diefenbeck M, Krenn V, Abitzsch D, Militz M, Tiemann AH, Haustedt N, Guckel P, Buhler M, Gerlach UJ. [Classification of haematogenous and post-traumatic osteomyelitis]. *Z Orthop Unfall*. 2014;152(4):334-42.
4. Walter G, Kemmerer M, Kappler C, Hoffmann R. Treatment algorithms for chronic osteomyelitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(14):257-64.
5. Linke A, Weidemann H, Militz M. [Imaging of posttraumatic osteomyelitis. Scintigraphy, PET or MRI?]. *Trauma Berufskrankh*. 2009:193-202.
6. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M, Athanasou NA, Ochsner PE, Kuehl R, Raschke M, Borens O, Xie Z, Velkes S, Hungerer S, Kates SL, Zalavras C, Giannoudis PV, Richards RG, Verhofstad MHJ. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury*. 2018;49(3):505-10.
7. Schmidt HG, Tiemann AH, Braunschweig R, Diefenbeck M, Buhler M, Abitzsch D, Haustedt N, Walter G, Schoop R, Heppert V, Hofmann GO, Glombitza M, Grimme C, Gerlach UJ, Flesch I, Arbeitsgemeinschaft septische Chirurgie der D. [Definition of the Diagnosis Osteomyelitis-Osteomyelitis Diagnosis Score (ODS)]. *Z Orthop Unfall*. 2011;149(4):449-60.
8. Schmidt W. Unterschiede nach Typ der Knochen. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al., editors. *Duale Reihe Anatomie*. 5., korrigierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2020.
9. Bires AM, Kerr B, George L. Osteomyelitis: an overview of imaging modalities. *Crit Care Nurs Q*. 2015;38(2):154-64.
10. Lee YJ, Sadigh S, Mankad K, Kapse N, Rajeswaran G. The imaging of osteomyelitis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6(2):184-98.
11. Love C, Palestro CJ. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Clin Radiol*. 2016;71(7):632-46.
12. Lechner R, Achatz G, Hauer T, Palm HG, Lieber A, Willy C. Verletzungsmuster und -ursachen in modernen Kriegen. *Der Unfallchirurg*. 2010;113(2):106-13.

13. Willy C. Rolle der Unfallchirurgie bei militärischen Einsätzen und terroristischer Bedrohung. *Der Unfallchirurg*. 2010;113(2):89-90.
14. Casey K, Demers P, Deben S, Nelles ME, Weiss JS. Outcomes after long-term follow-up of combat-related extremity injuries in a multidisciplinary limb salvage clinic. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(3):496-501.
15. Brown KV, Murray CK, Clasper JC. Infectious complications of combat-related mangled extremity injuries in the British military. *J Trauma*. 2010;69 Suppl 1:S109-15.
16. Murray CK, Hsu JR, Solomkin JS, Keeling JJ, Andersen RC, Ficke JR, Calhoun JH. Prevention and management of infections associated with combat-related extremity injuries. *J Trauma*. 2008;64(3 Suppl):S239-51.
17. Yun HC, Branstetter JG, Murray CK. Osteomyelitis in military personnel wounded in Iraq and Afghanistan. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S163-8; discussion S8.
18. Iyengar KP, Jain VK, Awadalla Mohamed MK, Vaishya R, Vinjamuri S. Update on functional imaging in the evaluation of diabetic foot infection. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2021;16:119-24.
19. Bohndorf K. [Diagnostic imaging of acute and chronic osteomyelitis]. *Radiologe*. 1996;36(10):786-94.
20. Goebel M, Rosa F, Tatsch K, Grillhoesl A, Hofmann GO, Kirschner MH. [Diagnosis of chronic osteitis of the bones in the extremities. Relative value of F-18 FDG-PET]. *Unfallchirurg*. 2007;110(10):859-66.
21. Wenter V, Muller JP, Albert NL, Lehner S, Fendler WP, Bartenstein P, Cyran CC, Friederichs J, Militz M, Hacker M, Hungerer S. The diagnostic value of [(18)F]FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(4):749-61.
22. Kirchhoff SM. [Value of cross-sectional imaging in posttraumatic low grade infection]. *Unfallchirurg*. 2012;115(10):913-23; quiz 23-5.
23. Gross T, Kaim AH, Regazzoni P, Widmer AF. Current concepts in posttraumatic osteomyelitis: a diagnostic challenge with new imaging options. *J Trauma*. 2002;52(6):1210-9.
24. Plate A, Weichselbaumer V, Schupbach R, Fucentese SF, Berli M, Hullner M, Achermann Y. Diagnostic accuracy of (99m)Tc-antigranulocyte SPECT/CT in patients with osteomyelitis and orthopaedic device-related infections: A retrospective analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;91:79-86.

25. Verberne SJ, Raijmakers PG, Temmerman OP. The Accuracy of Imaging Techniques in the Assessment of Periprosthetic Hip Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(19):1638-45.
26. Concia E, Prandini N, Massari L, Ghisellini F, Consoli V, Menichetti F, Lazzeri E. Osteomyelitis: clinical update for practical guidelines. *Nucl Med Commun.* 2006;27(8):645-60.
27. Ledermann HP, Kaim A. Radiological and Nuclear-Medical Diagnostics of Osteomyelitis. *Radiologie up2date.* 2003:133-53.
28. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, Gnanasegaran G, Delgado-Bolton R, Weber WA, Beheshti M, Langsteger W, Giammarile F, Mottaghy FM, Paycha F, Bone E, Joint C, the Oncology C. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(9):1723-38.
29. Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung; mit 66 Tabellen: Schattauer Verlag; 2013.*
30. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Infection and musculoskeletal conditions: Imaging of musculoskeletal infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(6):1197-218.
31. Meller J, Sahlmann C-O, Ivancevic V. Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen. In: *Medicine GSoN, editor.* 2015.
32. Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(10):1816-31.
33. Richter WS, Ivancevic V, Meller J, Lang O, Le Guludec D, Szilvazi I, Amthauer H, Chossat F, Dahmane A, Schwenke C, Signore A. ^{99m}Tc-besilesomab (Scintimun) in peripheral osteomyelitis: comparison with ^{99m}Tc-labelled white blood cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(5):899-910.
34. Vicente AG, Almoguera M, Alonso JC, Heffernan AJ, Gomez A, Contreras PI, Martin-Comin J. Diagnosis of orthopedic infection in clinical practice using Tc-^{99m} sulesomab (antigranulocyte monoclonal antibody fragment Fab'2). *Clin Nucl Med.* 2004;29(12):781-5.

35. Pakos EE, Fotopoulos AD, Stafilas KS, Gavriilidis I, Al Boukarali G, Tsiouris S, Xenakis TA. Use of (99m)Tc-sulesomab for the diagnosis of prosthesis infection after total joint arthroplasty. *J Int Med Res.* 2007;35(4):474-81.
36. Devillers A, Garin E, Polard JL, Poirier JY, Arvieux C, Girault S, Moisan A, Bourguet P. Comparison of Tc-99m-labelled antileukocyte fragment Fab' and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in the diagnosis of bone and joint infections: a prospective study. *Nucl Med Commun.* 2000;21(8):747-53.
37. Lottes G, Schober O. Zur Geschichte der Nuklearmedizin – eine chronologische Darstellung der Ursprünge aus Naturwissenschaft, Technik und Medizin. *Zeitschrift für Medizinische Physik.* 2000;10(4):225-34.
38. Croll MN. Historic perspective. *Seminars in Nuclear Medicine.* 1994;24(1):3-10.
39. Carlson S. A Glance At The History Of Nuclear Medicine. *Acta Oncologica.* 1995;34(8):1095-102.
40. Feld M, de Roo M, Schicha H, Bergdolt K. *Geschichte der Nuklearmedizin in Europa: Schattauer; 2000.*
41. Katz J. Nuclear medicine in the military. *J Nucl Med.* 1999;40(1):10N, 2N, 4N.
42. Groth S, Padhy A. The role of the IAEA in nuclear medicine. *International Atomic Energy Agency. Eur J Nucl Med.* 1999;26(2):73-5.
43. McCready VR. Milestones in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(1 Suppl):S49-79.
44. Ruth T. The Shortage of Technetium-99m and Possible Solutions. *Annual Review of Nuclear and Particle Science.* 2020;70(1):77-94.
45. Werk C. *Die Geschichte der Bundeswehrkrankenhäuser Koblenz, Hamm, Detmold, Gießen und Osnabrück 1957-2007 [Dissertation, LMU München]2010.*
46. Reichelt H. *Die Militärmedizinische Akademie Bad Saarow und ihre Vorgängereinrichtungen 1954 - 1991: Ein Bericht aus Dokumenten, Wissen und Erlebnissen: Pro Business; 2016.*
47. Niese S. Verflechtung von Wissenschaft und Produktion im Zentralinstitut für Kernforschung Rossendorf (1958 bis 1991). *Mitteilungen der Fachgruppe Geschichte der Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker.* 2012(22):133-48.
48. Willy C, Gutcke A, Klein B, Rauhut F, Friemert B, Kollig EW, Weller N, Lieber A. Weiterbildung zum modernen Militärchirurgen. *Der Unfallchirurg.* 2010;113(2):114-21.

49. Winter M, Petit D, Hossfeld B, Schmidbauer W. Organisation und Einsatzablauf am Beispiel des Bombenattentates auf einen Bus der Bundeswehr in Kabul - Rettungskette im militärischen Auslandseinsatz. *Notfall & Hausarztmedizin (Notfallmedizin)*. 2004;30(01):A47-A53.
50. Weller N. Gedanken zur Zukunftsentwicklung der Gesundheitsversorgung der Bundeswehr. *Wehrmedizinische Monatszeitschrift*. 2021;65(7).
51. Finger G. Wehrmedizin und Verkehrsmedizin. In: Wagner K, Wagner H-J, editors. *Handbuch der Verkehrsmedizin: Unter Berücksichtigung aller Verkehrswissenschaften*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1968. p. 681-95.
52. Demmer KW. Sanitätsdienst der Bundeswehr: Partner im zivilen Gesundheitswesen. *Dtsch Arztebl International*. 2001;98(36):2256-.
53. Willy C. *Weltweit im Einsatz - der Sanitätsdienst der Bundeswehr 2020: Auftrag, Spektrum, Chancen*: Beta Verlag und Marketinggesellschaft mbH; 2015.
54. Iversen M, Veit C. Gewährleistung intensivmedizinischer Versorgungsqualität und -quantität in künftigen Einsatzszenarien durch nicht intensivmedizinisch spezialisiertes Personal. *Wehrmedizinische Monatschrift*. 2019;63(8):275-9.
55. Hossfeld B, Lampl L, Helm M. Notfallmedizin in Krisengebieten – Einsatzkonzepte der Bundeswehr. *Notfallmedizin up2date*. 2008;3(04):357-66.
56. Bares R, Brenner W, Kirsch CM, Medicine GSoN. [Bone scintigraphy. German Guideline S1]. *Nuklearmedizin*. 2013;52(6):207-11.
57. Ivancevic V, Perka C, Hasart O, Sandrock D, Munz DL. Imaging of low-grade bone infection with a technetium-99m labelled monoclonal anti-NCA-90 Fab' fragment in patients with previous joint surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(4):547-51.
58. Rubello D, Casara D, Maran A, Avogaro A, Tiengo A, Muzzio PC. Role of anti-granulocyte Fab' fragment antibody scintigraphy (LeukoScan) in evaluating bone infection: acquisition protocol, interpretation criteria and clinical results. *Nucl Med Commun*. 2004;25(1):39-47.
59. Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Quenzer RW. Use of Sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis*. 1999;28(6):1200-5.
60. Fukumitsu N, Ujigawa K, Mori Y, Auchi K, Miida K, Tatsuno S, Tonogi M, Aoyagi Y, Yamane GY. What can be identified by three-phase bone scintigraphy in

- patients with chronic osteomyelitis of the mandible? *Ann Nucl Med.* 2010;24(4):287-93.
61. Etchebehere EC, Etchebehere M, Gamba R, Belangero W, Camargo EE. Orthopedic pathology of the lower extremities: scintigraphic evaluation in the thigh, knee, and leg. *Semin Nucl Med.* 1998;28(1):41-61.
 62. Suda R, Petje G, Radler C, Ganger R, Grill F. Osteonekrotische Erkrankungen in der Pädiatrie. *Journal für Mineralstoffwechsel.* 2007;14(1):24.
 63. Yang F, Yang Z, Feng J, Zhang L, Ma D, Yang J. Three phase bone scintigraphy with (99m)Tc-MDP and serological indices in detecting infection after internal fixation in malunion or nonunion traumatic fractures. *Hell J Nucl Med.* 2016;19(2):130-4.
 64. Zettinig G, Dudczak R, Leitha T. Nuklearmedizinische Diagnostik der Osteomyelitis. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen.* 2003;10(2):20-3.
 65. Welsch M, Welsch F, Grünwald F. Nuclear medicine techniques in the diagnosis of orthopaedic diseases. *Der Orthopade.* 2006;35(6):632-40, 42.
 66. Prandini N, Lazzeri E, Rossi B, Erba P, Parisella MG, Signore A. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Nuclear Medicine Communications.* 2006;27(8).
 67. Kaase M. MRGN: neue Klassifikation für multiresistente gramnegative Bakterien: MRGN: new classification for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *LaboratoriumsMedizin.* 2013;37(6):299-304.
 68. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, Trampuz A, Morgenstern M, Obrebsky WT, Verhofstad MHJ, McNally MA, Metsemakers WJ. Diagnosing Fracture-Related Infection: Current Concepts and Recommendations. *J Orthop Trauma.* 2020;34(1):8-17.
 69. Gemmel F, Van den Broeck B, Vanelstraete S, Van Innis B, Huysse W. Hybrid imaging of complicating osteomyelitis in the peripheral skeleton. *Nucl Med Commun.* 2021;42(9):941-50.
 70. Metsemakers WJ, Kortram K, Morgenstern M, Moriarty TF, Meex I, Kuehl R, Nijs S, Richards RG, Raschke M, Borens O, Kates SL, Zalavras C, Giannoudis PV, Verhofstad MHJ. Definition of infection after fracture fixation: A systematic review of randomized controlled trials to evaluate current practice. *Injury.* 2018;49(3):497-504.

71. Govaert GA, Glaudemans AW. Nuclear medicine imaging of posttraumatic osteomyelitis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(4):397-410.
72. Horger M, Eschmann SM, Pfannenbergs C, Storek D, Dammann F, Vonthein R, Claussen CD, Bares R. The value of SPET/CT in chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(12):1665-73.
73. Termaat MF, Raijmakers PG, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(11):2464-71.
74. Zhang Q, Dong J, Shen Y, Yun C, Zhou D, Liu F. Comparative diagnostic accuracy of respective nuclear imaging for suspected fracture-related infection: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(7):1115-30.
75. Lindner O. Myokard-Perfusions-Szintigraphie-Ein Leitfaden für die Praxis: UNI-MED Verlag; 2010.
76. Horger M, Eschmann SM, Pfannenbergs C, Storek D, Vonthein R, Claussen CD, Bares R. Added value of SPECT/CT in patients suspected of having bone infection: preliminary results. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007;127(3):211-21.
77. Govaert GA, FF IJ, McNally M, McNally E, Reininga IH, Glaudemans AW. Accuracy of diagnostic imaging modalities for peripheral post-traumatic osteomyelitis - a systematic review of the recent literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(8):1393-407.
78. Breer S, Auerswald M, Fuchs S, Jürgens C, Faschingbauer M, Dannenberg O. Versorgung von Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen. *Trauma und Berufskrankheit.* 2015;17(4):233-43.
79. Bickert B, Kremer T, Kneser U. Operative Therapie der Skaphoidpseudarthrose. *Obere Extremität.* 2014;9(4):271-5.
80. Jentzsch T, Fritz Y, Veit-Haibach P, Schmitt J, Sprengel K, Werner CM. Osseous vitality in single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) after balloon tibioplasty of the tibial plateau: a case series. *BMC Med Imaging.* 2015;15:56.
81. Kaim A, Maurer T, Ochsner P, Jundt G, Kirsch E, Mueller-Brand J. Chronic complicated osteomyelitis of the appendicular skeleton: diagnosis with

- technetium-99m labelled monoclonal antigranulocyte antibody-immunoscintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 1997;24(7):732-8.
82. Palestro CJ, Kipper SL, Weiland FL, Love C, Tomas MB. Osteomyelitis: diagnosis with (99m)Tc-labeled antigranulocyte antibodies compared with diagnosis with (111)In-labeled leukocytes--initial experience. *Radiology.* 2002;223(3):758-64.
 83. Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. *Semin Nucl Med.* 2015;45(1):32-46.
 84. Iyengar KP, Vinjamuri S. Role of 99mTc Sulesomab in the diagnosis of prosthetic joint infections. *Nucl Med Commun.* 2005;26(6):489-96.
 85. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, Israel O, Martin-Comin J, Signore A. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med.* 2013;54(4):647-58.
 86. Hartmann A, Eid K, Dora C, Trentz O, von Schulthess GK, Stumpe KDM. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in trauma patients with suspected chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(5):704-14.
 87. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, Reske SN. Fluorine-18-FDG PET and technetium-99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis. *J Nucl Med.* 1998;39(12):2145-52.
 88. Stewart L, Shaikh F, Bradley W, Lu D, Blyth DM, Petfield JL, Whitman TJ, Krauss M, Greenberg L, Tribble DR. Combat-Related Extremity Wounds: Injury Factors Predicting Early Onset Infections. *Mil Med.* 2019;184(Suppl 1):83-91.
 89. Bieler D, Kollig E, Achatz G, Friemert B, Franke A. Typische Verletzungen durch terrorassoziierte Ereignisse und ihre Implikationen für die Erstversorgung. *Trauma und Berufskrankheit.* 2018;20(3):177-87.
 90. Büll U. Moderne nuklearmedizinische Diagnostik als angewandte Pathophysiologie. *Rofo.* 1991;155(11):383-92.
 91. Sammito S, Niebel I. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit junger Erwachsener. *dmw.* 2014;139(47):2381-5.
 92. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, Elkind MSV, Evenson KR, Ferguson JF, Gupta DK, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Lee CD, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Lutsey PL, Ma J, Mackey J, Martin SS, Matchar DB, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Roth GA, Samad Z, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Stokes A, VanWagner LB, Wang NY, Tsao CW, American

- Heart Association Council on E, Prevention Statistics C, Stroke Statistics S. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
93. Davenport ED, Gray G, Rienks R, Bron D, Syburra T, d'Arcy JL, Guettler NJ, Manen O, Nicol ED. Management of established coronary artery disease in aircrew without myocardial infarction or revascularisation. *Heart*. 2019;105(Suppl 1):s25-s30.
 94. Nicol ED, Rienks R, Gray G, Guettler NJ, Manen O, Syburra T, d'Arcy JL, Bron D, Davenport ED. An introduction to aviation cardiology. *Heart*. 2019;105(Suppl 1):s3-s8.
 95. Todica A, Lehner S. SPECT/CT in der Nuklearkardiologischen Bildgebung. *Der Nuklearmediziner*. 2017;40(01):54-63.
 96. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
 97. Gray G, Bron D, Davenport ED, d'Arcy J, Guettler N, Manen O, Syburra T, Rienks R, Nicol ED. Assessing aeromedical risk: a three-dimensional risk matrix approach. *Heart*. 2019;105(Suppl 1):s9-s16.
 98. Grunert M, Port M, Birkenmaier H, Klemenz B. Wie gelangen Strahlenopfer ohne Eigen- und Fremdgefährdung ins Krankenhaus? Workshop Medizinischer A-Schutz am Bundeswehrkrankenhaus Ulm (Rettungskette Role 2-4). *Wehrmedizinische Monatsschrift*. 2021;65(6):248-51.
 99. Wurmb T, Kühne CA, Schneider R. Innerklinisches Traumamanagement – Schockraumversorgung von Patienten nach Strahlenunfällen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2014;49(09):556-9.
 100. Seitz G. Das System der Regionalen Strahlenschutzzentren des Instituts für Strahlenschutz der Berufsgenossenschaft Elektro Textil Feinmechanik und der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie. In: Bayer A, Kirchinger W, Reiners C, Scheneider R, editors. *Fragen des radiologischen und nuklearen Notfallschutzes aus medizinischer Sicht* Köln: TÜV Media GmbH, TÜV Rheinland Group; 2008. p. 29-32.
 101. Klemenz B. Triage bei Strahlenunfall - NATO-Workshop 2019 "StTARS" aus klinischer Perspektive. *Wehrmedizinische Monatsschrift*. 2019;63(12):431-2.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christian Lössel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Stellenwert der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie und Anti-Granulozyten-Szintigraphie zur Diagnostik von Infektionen des Bewegungsapparates nach Kriegstraumata (Value of three-phase bone scintigraphy and antigranulocyte scintigraphy in diagnosing combat-related infections of the musculoskeletal system) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Anteilserklärung

Christian Lössel hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

Christian Loessel, Angela Mai, Michael Starke, Dennis Vogt, Marcus Stichling, Christian Willy. Value of antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab in diagnosing combat-related infections of the musculoskeletal system. *BMJ Military Health*. 2021;167(1):8-17

Literaturrecherche in Vorbereitung auf die Datenerhebung und Publikation. Retrospektive Datenerfassung erhobener Patientendaten mittels Akten des Krankenhausarchives sowie der digitalen Bildarchivierung (PACS) des Bundeswehrkrankenhauses Berlin. Eintragung der anonymisierten Patientendaten in eine tabellenbasierte Primärdatenquelle, welche vorab auf Basis der Literaturrecherche sowie Fragestellungen der vorliegenden Auswertung im strukturierten Dialog mit dem Erstbetreuer Prof. Dr. Christian Willy entworfen wurde. Selbstständige Datenauswertung und Durchführung statistischer Berechnungen nach fachlicher Beratung durch Alice Schneider, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin. Erstellung des Publikationsmanuskripts nebst sämtlichen Tabellen und Abbildungen. Endgültige Zustimmung zum Publikationsmanuskript nach Review durch Co-Autoren. Begleitung des Veröffentlichungsprozesses.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

9. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“MEDICINE, GENERAL and INTERNAL”**
 Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 154 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	332,830	79.258	0.702000
2	LANCET	233,269	53.254	0.435740
3	JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	148,774	47.661	0.299960
4	BMJ-British Medical Journal	109,303	23.259	0.150320
5	JAMA Internal Medicine	11,840	19.989	0.076280
6	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	53,689	19.384	0.099140
7	Nature Reviews Disease Primers	1,559	16.071	0.007250
8	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	2,207	12.511	0.005180
9	PLOS MEDICINE	24,232	11.675	0.058710
10	BMC Medicine	12,000	9.088	0.041600
11	MAYO CLINIC PROCEEDINGS	13,828	7.199	0.025970
12	Cochrane Database of Systematic Reviews	62,332	6.754	0.167260
12	JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	10,327	6.754	0.016070
14	CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	14,191	6.210	0.016510
15	Journal of Clinical Medicine	1,673	5.583	0.005320

16	AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	25,399	5.117	0.026830
17	Translational Research	3,416	4.880	0.009000
18	ANNALS OF FAMILY MEDICINE	4,711	4.540	0.011480
19	MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA	11,255	4.227	0.013820
20	AMERICAN JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE	20,455	4.127	0.039330
21	AMYLOID-JOURNAL OF PROTEIN FOLDING DISORDERS	1,262	4.048	0.002420
22	JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE	17,822	4.005	0.028500
23	Deutsches Arzteblatt International	3,673	3.890	0.006940
24	PALLIATIVE MEDICINE	4,636	3.780	0.008580
25	PREVENTIVE MEDICINE	14,479	3.483	0.027380
26	BRITISH MEDICAL BULLETIN	4,242	3.356	0.003660
27	European Journal of Internal Medicine	4,068	3.282	0.008880
28	BRITISH JOURNAL OF GENERAL PRACTICE	5,766	3.261	0.008830
29	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	9,734	3.249	0.013980
30	QJM-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICINE	5,821	3.204	0.005040
31	AMERICAN JOURNAL OF CHINESE MEDICINE	2,983	3.120	0.002770
32	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	6,089	3.086	0.007910
33	ANNALS OF MEDICINE	4,276	3.007	0.005640

34	MINERVA MEDICA	726	2.863	0.000900
35	PAIN MEDICINE	6,123	2.782	0.012240
36	CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION	7,244	2.665	0.010960
37	Polish Archives of Internal Medicine- Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej	1,157	2.658	0.001960
38	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE	3,927	2.654	0.003270
39	MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA	2,779	2.577	0.003270
40	Journal of the American Board of Family Medicine	3,190	2.515	0.006480
41	Internal and Emergency Medicine	1,701	2.453	0.004330
42	JOURNAL OF THE FORMOSAN MEDICAL ASSOCIATION	3,090	2.452	0.004170
43	BMJ Open	18,367	2.413	0.084700
44	Archives of Medical Science	2,229	2.344	0.004820
45	Journal of Hospital Medicine	2,687	2.331	0.009520
46	International Journal of Medical Sciences	2,815	2.284	0.006210
47	JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS	1,814	2.264	0.005720
48	SAMJ SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL	3,937	2.163	0.005030
49	KOREAN JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	1,536	2.131	0.002910
50	PANMINERVA MEDICA	585	2.102	0.000810
51	JOURNAL OF WOMENS HEALTH	4,719	2.097	0.009590

52	POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL	5,388	2.078	0.003970
53	POSTGRADUATE MEDICINE	2,195	2.057	0.003730
54	BMC Family Practice	3,512	2.032	0.008810
55	JOURNAL OF INVESTIGATIVE MEDICINE	1,549	2.029	0.002550
56	MEDICINE	18,707	2.028	0.045680
57	INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE	5,309	2.000	0.007460
58	AMERICAN FAMILY PHYSICIAN	6,229	1.974	0.005000
59	UPSALA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES	884	1.971	0.001930
60	World Journal of Clinical Cases	692	1.931	0.002130
61	SWISS MEDICAL WEEKLY	3,103	1.928	0.005830
62	CANADIAN FAMILY PHYSICIAN	3,047	1.833	0.004280
63	PRIMARY CARE	877	1.827	0.001240
64	SCANDINAVIAN JOURNAL OF PRIMARY HEALTH CARE	1,198	1.809	0.001580
65	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	1,572	1.800	0.002670
66	INTERNAL MEDICINE JOURNAL	3,366	1.785	0.007810
67	CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE	1,671	1.783	0.001920
68	AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES	4,887	1.773	0.005990
69	JOURNAL OF URBAN HEALTH-BULLETIN OF THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE	3,674	1.738	0.005620

70	Patient Preference and Adherence	2,237	1.733	0.006600
71	FAMILY PRACTICE	4,162	1.675	0.004910
72	Journal of the Chinese Medical Association	1,528	1.660	0.002320
73	Libyan Journal of Medicine	318	1.656	0.000490
74	CHINESE MEDICAL JOURNAL	7,606	1.596	0.011700
75	JOURNAL OF KOREAN MEDICAL SCIENCE	5,327	1.588	0.008570
76	YONSEI MEDICAL JOURNAL	3,566	1.564	0.006110
77	MEDICAL PRINCIPLES AND PRACTICE	1,595	1.536	0.002430
78	AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE	4,169	1.512	0.010420
79	INDIAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH	5,636	1.508	0.006100
80	CLINICAL MEDICINE	1,632	1.497	0.003320
81	JOURNAL OF EVALUATION IN CLINICAL PRACTICE	3,416	1.483	0.005810
82	Sexual Medicine	172	1.457	0.000660
83	Medicina-Lithuania	890	1.429	0.001220
84	TOHOKU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE	2,847	1.423	0.003080
85	CROATIAN MEDICAL JOURNAL	1,575	1.422	0.002050
86	European Journal of General Practice	541	1.410	0.001180
87	Journal of Research in Medical Sciences	2,127	1.391	0.004820
88	Revista de Investigacion Clinica-Clinical and Translational Investigation	519	1.360	0.000740
89	Archives of Iranian Medicine	1,784	1.254	0.002970

90	Clinics	3,153	1.245	0.005110
91	HONG KONG MEDICAL JOURNAL	1,407	1.226	0.001770
92	REVISTA CLINICA ESPANOLA	612	1.184	0.000530
93	REVUE DE MEDECINE INTERNE	1,299	1.169	0.001700
94	MEDICINA CLINICA	2,512	1.168	0.002050
95	NETHERLANDS JOURNAL OF MEDICINE	1,570	1.156	0.002410
96	Atencion Primaria	971	1.148	0.000800
97	FAMILY MEDICINE	2,693	1.140	0.002350
98	Danish Medical Journal	1,116	1.137	0.004780
99	Journal of Postgraduate Medicine	1,324	1.095	0.001040
100	SINGAPORE MEDICAL JOURNAL	2,793	1.081	0.002840
101	Sao Paulo Medical Journal	951	1.063	0.001170
102	SAUDI MEDICAL JOURNAL	2,876	1.055	0.002550
103	IRISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE	1,296	1.045	0.002380
104	WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT	1,966	1.003	0.002270
105	ACTA CLINICA BELGICA	796	0.916	0.001320
106	PRESSE MEDICALE	2,058	0.908	0.002980
107	MEDICAL PROBLEMS OF PERFORMING ARTISTS	564	0.896	0.000360
108	DM DISEASE-A- MONTH	606	0.891	0.000650
109	Balkan Medical Journal	371	0.887	0.000930
110	Journal of the Royal Army Medical Corps	695	0.883	0.000730

111	SOUTHERN MEDICAL JOURNAL	4,120	0.854	0.002450
112	African Health Sciences	1,628	0.842	0.002540
113	ANNALS ACADEMY OF MEDICINE SINGAPORE	2,351	0.819	0.001160
114	INTERNAL MEDICINE	5,780	0.817	0.008540
114	ISRAEL MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	2,335	0.817	0.002930
116	Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin	269	0.791	0.000440
117	Australian Family Physician	1,657	0.790	0.002300
118	Iranian Red Crescent Medical Journal	1,622	0.786	0.003570
118	NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF INDIA	692	0.786	0.000880
120	MILITARY MEDICINE	4,153	0.782	0.006240
121	Colombia Medica	307	0.767	0.000530
122	Acta Medica Mediterranea	749	0.751	0.000450
123	Revista da Associacao Medica Brasileira	1,181	0.736	0.001520
124	Pakistan Journal of Medical Sciences	1,602	0.719	0.003090
125	JOURNAL OF THE PAKISTAN MEDICAL ASSOCIATION	2,829	0.718	0.003280
126	Nigerian Journal of Clinical Practice	865	0.713	0.001550
127	International Journal of Osteopathic Medicine	233	0.704	0.000080
128	Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy	967	0.678	0.001110
129	Turkish Journal Of Medical Sciences	1,058	0.641	0.001760

130	ANNALS OF SAUDI MEDICINE	1,373	0.633	0.001170
131	Acta Medica Portuguesa	629	0.581	0.000920
132	JOURNAL OF FAMILY PRACTICE	2,048	0.534	0.000920
133	DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT	1,923	0.523	0.001550
134	MEDICINA-BUENOS AIRES	605	0.512	0.000530
135	JOURNAL OF NIPPON MEDICAL SCHOOL	545	0.484	0.000680
135	Open Medicine	92	0.484	0.000190
137	SCOTTISH MEDICAL JOURNAL	574	0.481	0.000560
138	JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION	2,582	0.477	0.000680
139	REVISTA MEDICA DE CHILE	1,555	0.456	0.001460
140	JAAPA-Journal of the American Academy of Physician Assistants	321	0.452	0.000700
141	INTERNIST	402	0.440	0.000310
142	JCPSP-Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan	1,488	0.439	0.001990
143	BRITISH JOURNAL OF HOSPITAL MEDICINE	604	0.422	0.000930
144	Vojnosanitetski Pregled	628	0.405	0.001010
145	Hippokratia	762	0.403	0.000990
146	Acta Clinica Croatica	376	0.366	0.000500
147	Gaceta Medica de Mexico	426	0.342	0.000590
148	ORVOSI HETILAP	1,026	0.322	0.000760

149	Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo	408	0.300	0.000490
150	TERAPEVTICHESKII ARKHIV	559	0.247	0.000420
151	Journal of Nepal Medical Association	240	0.183	0.000190
152	MEDICINA DELLO SPORT	197	0.172	0.000200
153	Laeknabladid	130	0.155	0.000120
154	Kuwait Medical Journal	83	0.063	0.000070

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

10. Publikation

Christian Loessel, Angela Mai, Michael Starke, Dennis Vogt, Marcus Stichling, Christian Willy. Value of antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab in diagnosing combat-related infections of the musculoskeletal system. *BMJ Military Health*. 2021;167(1):8-17



OPEN ACCESS

Value of antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab in diagnosing combat-related infections of the musculoskeletal system

Christian Loessel ¹, A Mai,¹ M Starke,¹ D Vogt,² M Stichling,² C Willy²

¹Department of Nuclear Medicine, Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Berlin, Germany

²Department of Traumatology and Orthopaedics, Septic and Reconstructive Surgery, Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Berlin, Germany

Correspondence to

Christian Loessel, Department of Nuclear Medicine, Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Berlin 10115, Germany; christian.loessel@t-online.de

Received 18 January 2019
Accepted 23 January 2019
Published Online First
20 February 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Loessel C, Mai A, Starke M, et al. *BMJ Mil Health* 2021;**167**:8–17.

ABSTRACT

Aim Combat-related extremity injuries are regularly associated with long-term complications such as chronic infection, especially osteomyelitis. Clinical examination and laboratory parameters do not usually allow reliable diagnosis. In contrast, imaging techniques enable constructive assertions to be made about the location and extent of an infection of the peripheral musculoskeletal system. The aim of this study was therefore to determine the diagnostic reliability of three-phase bone scanning and antigranulocyte scintigraphy using Tc-99m-sulesomab (Leukoscan) in the diagnostic clarification of infections associated with combat-related extremity injuries.

Methods Twenty-seven male patients (mean age 33.9 years) with suspected combat-associated infections of the extremities were included in this retrospective analysis. All patients underwent three-phase bone scanning using Tc-99m-HDP followed by antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab. In 26 of the 27 patients, a CT scan of affected limb was obtained, where the secondary fusion with single photon emission CT data set was possible. The diagnostic reliability of imaging techniques was validated against microbiological samples obtained during surgery and used as gold standard.

Results Three-phase bone scanning yielded a positive result in all patients, with 18 scans classified as true positive (TP) and nine scans as false positive (FP). This produced a sensitivity of 100%, a specificity of 0% and a positive predictive value (PPV) of 67%. Antigranulocyte scintigraphy recognised 13 patients as TP, 1 patient as FP, 8 patients as true negative (TN) and 5 patients as false negative (FN), which gave a sensitivity of 72%, a specificity of 88%, a PPV of 93%, a negative predictive value (NPV) of 62% and an accuracy of 78%. CT recognised in 7 cases a TP result, in 3 cases an FP, in 5 cases a TN and in 11 cases an FN result. This produced a sensitivity of 39%, a specificity of 63%, a PPV of 70%, an NPV of 31% and an accuracy of 46%.

Conclusions Three-phase bone scanning did not deliver any diagnostic benefit, since no result was able to differentiate unequivocally between infection-related and reactive changes. Antigranulocyte scintigraphy using Tc-99m-sulesomab represented a highly suitable technique for diagnostically clarifying combat-related infections of the extremities. It is superior to CT in sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy.

INTRODUCTION

Combat-related injuries are commonly associated with open and contaminated fractures of the extremities.^{1–3} They can usually only be treated

Key messages

- ▶ Combat-related injuries are characterized by numerous metal splinters and bullet fragments lying superficially and deeply in the soft tissue. These injuries are commonly associated with predisposition for long-term complications such as chronic infection like osteomyelitis.
- ▶ For optimal orthoplastic reconstruction of the affected limb, preoperative information of the presence and extend of an infection is essential.
- ▶ Antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab provides a solid basis for preoperative planning, preferably including CT as SPECT/CT.
- ▶ Three-phase bone scintigraphy is not suitable for diagnosing bone and soft tissue infection in patients with combat-related injuries.
- ▶ MRI, as current modality of choice, is usually contraindicated, due to scattered metal foreign bodies.

definitively after a delay, sometimes not until weeks later. This results in predisposition for long-term complications such as chronic infection and abnormal wound healing.⁴ With post-traumatic chronic infections, the typical clinical symptoms of a florid infection often present only discreetly and sometimes not at all. Laboratory parameters also often display non-specific changes or even lie within normal limits.⁵ Reliable diagnostic investigations to confirm the presence of musculoskeletal infections are required to enable planning of treatment of these injuries. A conclusive microbiological and histological examination of tissue samples remains the diagnostic gold standard.⁷

However, in order to later achieve an optimal physical function with as few surgical stages as possible in the course of orthoplastic reconstruction, preoperative information about the anatomic extent of the infection is also desirable. In literature, the significance here of individual imaging techniques is still a matter of controversy.^{6–11} In many cases, reliable depiction of the state of soft tissue and bone is still possible using sectional imaging techniques as CT and MRI.⁶ However, patients with combat-related chronic and septic wound defects often have internal bone fixation material, which interferes with image quality due to artefact formation. Depending on their position, ferromagnetic foreign bodies spread throughout the tissue

can also present a contraindication for MRI.^{6,9,11} In comparison, nuclear medical imaging allows the demonstration of metabolic processes and an almost artefact-free image acquisition. Diagnostic investigations generally employed are three-phase bone scanning and antigranulocyte scintigraphy.^{8,9,12}

Previous studies have assessed the diagnostic accuracy of bone scintigraphy and scintigraphy using sulesomab, for example, for suspected joint or periprosthetic infection as well as for suspected osteomyelitis associated with diabetic foot syndrome. Antigranulocyte scintigraphy has shown good to very good diagnostic reliability.^{13–16} Devillers *et al* established a sensitivity of 86% and specificity of 72% in diagnostic investigation of bone infections in cases of diabetic foot syndrome and hip and knee joint replacements.¹³ Pakos *et al* also showed good diagnostic reliability (sensitivity=75%, specificity=86%) in the clarification of periprosthetic infections.¹⁴ Iyengar and Vinjamuri highlighted, in particular, a very good negative predictive value (NPV) of 96% for exclusion of an infection of joint implants.¹⁵ So far, there has been no evaluation of nuclear medicine analysis options conducted on a patient population with suspected combat-related extremity infection. With this in mind, the aim of the present study was to evaluate the use of scintigraphic diagnostic techniques and to compare them with the results of microbiological samples taken during surgery. We set out to answer the following questions:

1. Are three-phase bone scanning and antigranulocyte scintigraphy suitable as diagnostic investigations for the identification or exclusion of combat-related extremity infections?
2. Do three-phase bone scanning and antigranulocyte scintigraphy demonstrate greater diagnostic reliability than radiological modalities, such as CT, in the diagnostic assessment of combat-related infections?
3. Do three-phase bone scanning and antigranulocyte scintigraphy have major advantages or disadvantages over other diagnostic procedures, such as CT or MRI, in the diagnostic assessment of combat-related infections?

MATERIALS AND METHODS

Patient population and study design

During the period from April 2013 to September 2017, twenty-seven male patients (mean age 33.9 years) with combat-related extremity injuries and suspected chronic osteomyelitis were treated in an inpatient setting. The presumptive diagnosis of chronic osteomyelitis was based on clinical criteria for infection, such as absence of bony consolidation, abnormal wound healing, fistula formation, erythema, swelling and increased skin temperature of the affected extremity. The retrospective analysis involved a comparison of the results of clinical examinations, laboratory parameters (white cell count, C-reactive protein (CRP)), three-phase bone scans, antigranulocyte scintigraphy and CT, with the microbiological result representing the diagnostic gold standard.

Scintigraphy: study protocol

Before or at the beginning of their inpatient stay, each patient received a three-phase bone scan with Tc-99m-hydroxymethylene diphosphonate (HDR, Mallinckrodt Medical, Petten, the Netherlands) after application of an average activity of 545 MBq (507–608 MBq). It was carried out in accordance with current guidelines.^{17,18} After a period ranging from at least 48 hours up to maximum of 15 days, this was followed by antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulosomab (Leukoscan, Immunomedics, Rödermark, Germany) after an application of an average

activity of 843 MBq (736–1001 MBq). Whole body scans and regional static images were obtained at different times (1–2, 4–6 and 20–24 hours) after injection (pi) of the radiopharmaceutical. Whole body scans were taken with a scan speed of 10 cm/min, 1024×1024 matrix and 1.0-fold magnification factor (zoom). A 512×512 matrix and 1.0-fold zoom were used for regional static images. Furthermore, a single photon emission CT scan (SPECT, 360°, 120 images, 20 s per image, step-and-shoot mode, 6° angle steps, 128×128 matrix, total field of view (FOV)) of the affected extremity was obtained for views 4–6 hours pi; this allows a better demarcation of hot or cold spots, which would not have been recognisable, or only poorly recognisable, using planar technique. Furthermore, SPECT scans can contribute towards more exact evaluation of location and extent.^{17,18} All image data were acquired using a dual-head, large FOV gamma camera (BrightView, Philips, Hamburg, Germany) with low-energy high-resolution collimators and with an energy window centred at 140 keV±5%. The patients also underwent CT of the affected extremity for morphological imaging of bony defects and secondary fusion with SPECT data sets, in order to provide anatomically more precise allocation of metabolically diagnosed foci.

Evaluation of findings

Bone scan and antigranulocyte scintigraphy were evaluated immediately after each examination on a Philips workstation (IntelliSpace Portal, V5–7) by consensus of two examiners experienced in nuclear medicine. At the same time, a semiquantitative evaluation using region of interest (ROI) reconstruction was used in addition to visual assessment. Evaluation of CT was conducted by consensus of two radiologically experienced examiners. Local findings and reported laboratory results were known to the observers at the time of scan evaluating, while microbiological test results were not made available to them. The diagnosis of chronic osteomyelitis, soft tissue or wound infection (WI) was made by antigranulocyte scintigraphy, if a pathological increased enhancement compared with surrounding tissue and contralateral side or region of normal bone marrow (eg, iliac bone, sternum) was visible over the clinical course and if an increasing ROI ratio was evident at different examination times (4–6 hours and 20–24 hours pi). Therefore, we calculated the lesion-to-reference (L/R) ratio in early (1–2 hours pi), delayed (4–6 hours pi) and late (20–24 hours pi) images. Retrospectively, the evaluation was carried out in accordance with the relevant guideline of the European Association of Nuclear Medicine.¹⁹ Assessment of CT scans was limited due to the sometimes marked overexposure artefacts, which were present despite dual-energy technique and software-assisted postprocessing of the images. The exact specification of location and extent of infection foci was achieved using SPECT images or secondary fusion of SPECT and CT data sets.

Statistics

For the purposes of statistical analysis, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy were calculated for all named examination techniques and compared with the microbiological results. There was no CT result available for one patient. McNemar's χ^2 test was used for significance analysis between the individual diagnostic investigation modalities as dichotomous samples. A comparison of their diagnostic reliability was made using cross tables based on a comparison of the positive or negative examination findings and taking microbiological results into account. A $p \leq 0.05$ was defined as significant and $p \leq 0.01$ as highly significant.



Figure 1 Suspected chronic osteomyelitis of the left tibia and fibula. (A) Photographic documentation of the left lower leg with clinically abnormal findings (fistula formation, see arrow). (B) Radiograph (anteroposterior, AP), plate osteosynthesis, absence of bony consolidation of the fracture associated with axial malalignment.

RESULT

Twenty-seven patients from Libya, Syria, Jordan and the Ukraine with combat-related injuries of the musculoskeletal system were treated. In 18 of the 27 (67%) patients, colonisation of the bone with pathogens was demonstrated in the microbiological examination. The diagnosis of chronic osteomyelitis was therefore established in these patients. In addition, a superficial WI was demonstrated in the group with microbiological evidence of chronic osteomyelitis in three cases and a soft tissue infection (STI) in six cases. According to microbiological resistance tests, seven patients had a multidrug-resistant Gram-negative bacteria (3MRGN) infection and four patients a 4MRGN infection according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing criteria.

Diagnostic reliability of clinical examination

On admission to hospital, eight of the 27 patients presented clinically abnormal findings involving erythema, swelling, pain, disturbance of function (*functio laesa*) or fistula formation, correlating in all cases with a positive microbiological result (figure 1). In nine of 19 cases, negative examination findings corresponded with a negative microbiological result. In 10 patients, contrary to their unremarkable clinical presentation, there was microbiological evidence of pathogen colonisation of bone, resulting in a sensitivity of 44%, a specificity of 100%, a PPV of 100%, an NPV of 47% and an accuracy of 63% (tables 1 and 2).

Diagnostic reliability of inflammatory laboratory parameters

Blood tests at the time of admission revealed mild leucocytosis of $9.39\text{--}10.26 \times 10^9/\text{L}$ in seven of the 27 patients. The average white cell count of all patients was $7.72 \times 10^9/\text{L}$ ($4.52\text{--}10.26 \times 10^9/\text{L}$, reference range: $4.23\text{--}9.07 \times 10^9/\text{L}$); in the 18 patients with

Table 1 Overview of statistical parameters (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy) of the individual examination techniques; respective 95% CI in brackets

Diagnostic method	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Clinical examination	44 (22 to 69)	100 (66 to 100)	100 (63 to 100)	47 (24 to 71)	63 (43 to 81)
White cell count	28 (10 to 53)	78 (40 to 97)	71 (29 to 96)	35 (15 to 59)	44 (25 to 65)
C-reactive protein	83 (59 to 96)	78 (40 to 97)	88 (64 to 99)	70 (35 to 93)	81 (62 to 94)
Three-phase bone scintigraphy	100 (81 to 100)	0 (0 to 34)	67 (46 to 83)	–	–
Antigranulocyte scintigraphy	72 (47 to 90)	88 (52 to 100)	93 (66 to 100)	62 (32 to 86)	78 (58 to 91)
CT	39 (17 to 64)	63 (24 to 91)	70 (35 to 93)	31 (11 to 59)	46 (27 to 67)

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

microbiologically confirmed osteomyelitis, the average white cell count was $7.51 \times 10^9/\text{L}$ ($4.52\text{--}9.92 \times 10^9/\text{L}$). Leucocytosis correlated in five cases with the microbiological result, while there was no correlation in two patients. Twenty patients had a normal white cell count. In 13 of these cases, that is, the vast majority, this did not correlate with the microbiological result; a correlation was found in only seven patients (table 2). Therefore, a sensitivity of 28%, a specificity of 78%, a PPV of 71%, an NPV of 35% and an accuracy of 44% could be calculated (table 1).

On average, a mildly elevated CRP of 17.1 mg/L ($0.5\text{--}75.4$ mg/L, reference range: $0\text{--}5.0$ mg/L) was registered. An elevation was detected in total of 17 patients, including discrete increases to 5.7 and 6.1 mg/L, for example. This correlated in 15 cases with a microbiologically proven infection (true positive, TP); in two patients, a false positive (FP) result was demonstrated. A normal CRP was found in 10 patients. Compared with the microbiological result, a true negative (TN) result was demonstrated here in seven cases and a false negative (FN) result in three cases. The 18 patients with microbiological confirmation of osteomyelitis had a mean CRP of 22.4 mg/L ($0.9\text{--}75.4$ mg/L), thus resulting in a sensitivity of 83%, a specificity of 78%, a PPV of 88%, an NPV of 70% and an accuracy of 81%.

Diagnostic reliability of scintigraphy

Bone scintigraphy yielded a positive result in all 27 patients. It was not possible to make clear differentiation of findings between bone infection, post-traumatic or reactive changes, in either planar images or SPECT. Therefore, after retrospective comparison with the microbiological results, 18 scans were classified as TP and nine scans were FP (table 2). In no patient was the presence of non-viable bone suspected, since no examination phase showed areas with definable, reduced accumulation of Tc-99m-HDP.

Antigranulocyte scintigraphy produced a positive result in 14 patients (figures 2 and 3). Thirteen of these were identified as TP; scintigraphic result was FP in one patient. In comparison, a negative result was found in 13 patients, where in eight of these patients it was TN (figure 4) and in the remaining five patients FN (table 2). This resulted in a sensitivity of 72%, a specificity of 88%, a PPV of 93%, an NPV of 62% and an accuracy of 78% for antigranulocyte scintigraphy (table 1). The routinely applied SPECT scan made a significant contribution in TP cases towards achieving a correct assessment of location and extent.

In eight of the 27 patients, surgery had already been performed before scintigraphy, but this had no effect on the result of the

Table 2 Overview of patient data

Sequence number	Injury (cause)	Exam	White cell count	CRP	BS	LS	CT	MB	Culture (resistance, if applicable)	Diagnosis
1	Fx right foot (IED)	+	N	+	+	+	+	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3MRGN), <i>Enterobacter cloacae</i> (3MRGN)	CO, WI
2	Fx right femur (gunshot)	-	+	+	+	+	-	+	<i>E. cloacae</i> (3MRGN)	CO, INO, STI
3	Fx right humerus (gunshot)	-	N	N	+	-	+	-		No infection
4	Fx right tibia (gunshot)	-	+	+	+	+	+	+	<i>Serratia marcescens</i>	CO, INO, STI
5	Fx right tibia (mortar)	-	N	N	+	-	+	-		No infection
6	Fx left tibial plateau (gunshot)	-	N	N	+	-	+	-		No infection
7	Fx right femur (gunshot)	+	N	+	+	+	-	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	CO, INO, STI
8	Fx right elbow (mortar)	+	N	N	+	+	+	+	<i>Staph. epidermidis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Streptococcus oralis</i>	CO
9	Fx left ankle (mortar)	+	N	+	+	+	+	+	<i>Acinetobacter baumannii</i> (4MRGN)	CO, WI
10	Fx right femur (accident)	-	N	N	+	+	0	-		No infection
11	Fx right femur (gunshot)	-	+	+	+	-	-	+	<i>E. cloacae</i> (3MRGN)	CO, INO
12	Fx left tibia (gunshot)	-	N	N	+	-	-	-		No infection
13	Fx left lower leg (mortar)	-	N	+	+	-	-	-		No infection
14	Comminuted Fx MT 1-4 right foot (gunshot)	-	+	N	+	-	-	-		No infection
15	Fx left tibia (accident)	-	N	+	+	+	-	+	<i>P. aeruginosa</i> (4MRGN)	CO, INO, WI
16	Fx right tibia (gunshot)	+	+	+	+	-	-	+	<i>Granulicatella adiacens</i>	CO, INO
17	Fx left tibia and fibula (mine)	-	N	+	+	+	+	+	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Staph. aureus</i>	CO, INO, STI
18	Fx left femur (gunshot)	-	N	N	+	-	-	-		No infection
19	Fx right femur (gunshot)	-	+	+	+	-	-	-		No infection
20	Fx right radius and ulna (mortar)	-	N	+	+	-	+	+	<i>A. baumannii</i> (3MRGN)	CO, INO
21	Fx right lower leg (mortar)	+	+	+	+	+	+	+	<i>P. aeruginosa</i> (4MRGN)	CO, INO, STI
22	Fx right femur (car accident)	+	N	+	+	+	-	+	<i>E. cloacae</i> (3MRGN)	CO, INO
23	Fx right femur (mortar)	-	N	N	+	-	-	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (3MRGN)	CO, INO
24	Fx right femur (gunshot)	-	N	+	+	+	-	+	<i>E. cloacae</i> (3MRGN)	CO, INO
25	Fx left tibia (mortar)	+	N	N	+	-	-	+	<i>Staph. aureus</i> , <i>Strept. agalactiae</i>	CO, INO, STI
26	Fx left tibia (mortar)	-	N	+	+	+	-	+	<i>P. aeruginosa</i> (4MRGN), <i>E. cloacae</i> (4MRGN)	CO, INO
27	Fx left tibia (mine)	-	N	+	+	+	-	+	<i>Staph. aureus</i>	CO, INO

0, not available; -, negative result; +, positive result; BS, three-phase bone scan; CO, chronic osteomyelitis; CRP, C-reactive protein; Exam, clinical examination; Fx, fracture; IED, improvised explosive device; INO, infected non-union; LS, antigranulocyte scintigraphy (Leukoscan); MB, microbiologic results; MRGN, multidrug-resistant Gram-negative bacteria; MT, metatarsal bone; N, normal; STI, soft tissue infection; WI, wound infection;

antigranulocyte scintigraphy. In all 27 patients, the average time lag between surgery and antigranulocyte scintigraphy was 35.7 days (3–138 days). This evaluation showed that in two of the five patients with FN results on antigranulocyte scintigraphy there was a marked time lag (138 and 155 days) between diagnostic investigations and surgery. In the other three patients with FN result, there was an average difference of 4.3 days between surgery and scintigraphy.

Parenteral antibiotic therapy was given to 21 patients; it was administered to four of the patients before and during antigranulocyte scintigraphy, but this did not lead to an FP or FN result. The remaining 17 patients did not receive antibiotic medication until after antigranulocyte scintigraphy had been performed. No antibiotics were administered in six patients.

Diagnostic reliability of CT

Ten patients demonstrated a positive result on their CT scans. This turned out to be TP in seven patients and FP in three

patients. In a total of 16 patients, CT led to a negative result, which was shown to be FN in 11 patients and TN in five patients (table 2). Thus, a sensitivity of 39%, a specificity of 63%, a PPV of 70%, an NPV of 31% and an accuracy of 46% were calculated for CT (table 1).

Comparison of scintigraphy and CT

The comparison between antigranulocyte scintigraphy and bone scanning revealed highly significant difference with regard to specificity, with p value of 0.008. Comparison of sensitivity produces no significant difference, with p value of 0.06. On comparing antigranulocyte scintigraphy and CT, no clearly significant difference was found between them. As regards sensitivity, however, a trend in favour of antigranulocyte scintigraphy was evident with p value of 0.07. Before surgery, the correct diagnosis was made in patients with microbiologically confirmed bone infection in six of 18 cases (33%) using antigranulocyte scintigraphy and CT. In seven of 18 patients (39%), the bone

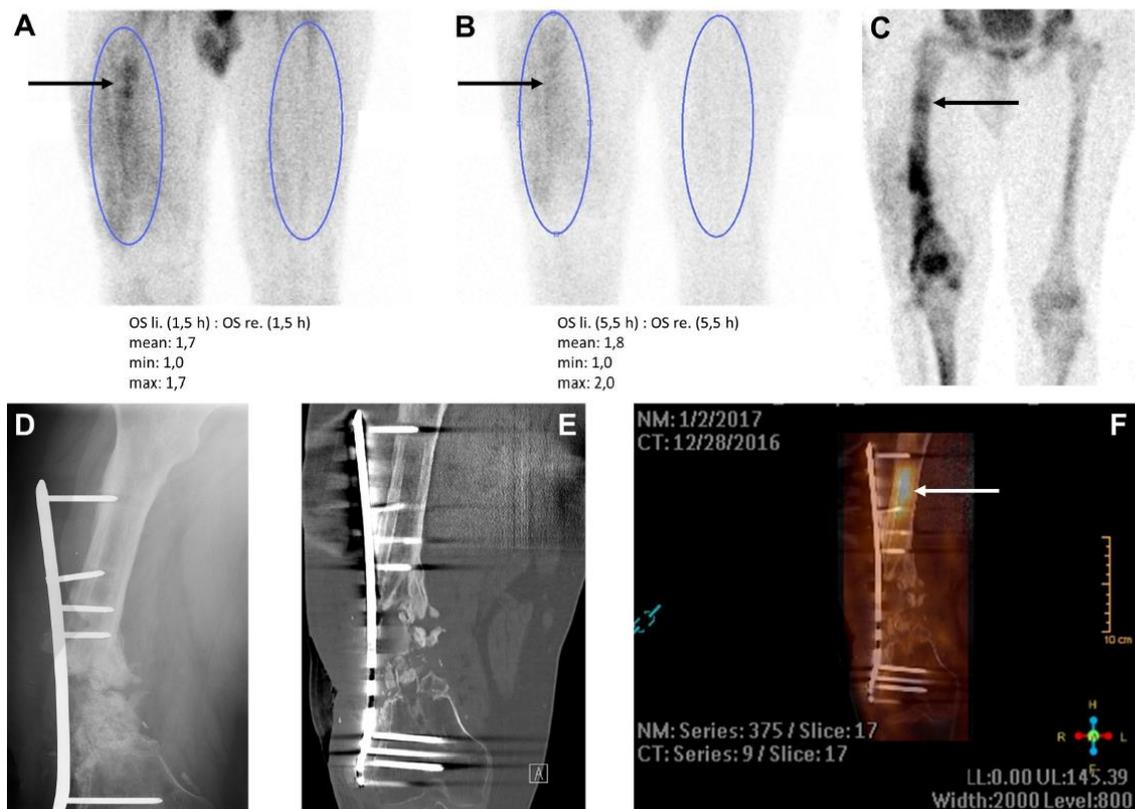


Figure 2 Suspected chronic osteomyelitis of the right femur. Clinical evidence of slough-covered pore measuring 1×1 cm in the distal third of right thigh, laterally; probing extended approximately 3.5 cm distally with contact down to fixation hardware. White cells= $5.72 \times 10^9/L$, C-reactive protein (CRP)=23.4 mg/L. Intraoperative detection of *Enterobacter cloacae* (multidrug-resistant Gram-negative bacteria, 3MRGN). (A, B) Positive antigranulocyte scintigraphy with focus of infection in the proximal third of femur (arrow), targeted static views 1.5 hours after injection (pi) (A) and 5.5 hours pi (B) in right ventral left view (RVL), averaged region of interest (ROI) ratio increasing over the further clinical course from 1.7 to 2.0. (C) Mineralisation phase of three-phase bone scan, targeted static image 2.5 hours pi in RVL view. (D) Radiograph (anteroposterior, AP), absence of bony consolidation of the fracture, loosening of internal plate osteosynthesis. (E) Dual-energy CT, coronary section, overexposure artefacts due to bone fixation hardware and testicular capsule. (F) Secondary fusion of single photon emission CT (SPECT) antigranulocyte scintigraphy and CT, coronary section, evidence of the intramedullary focus of infection (arrow) in screw canal, proximal to non-consolidated fracture.

infection could be detected using only antigranulocyte scintigraphy; CT returned negative results in these cases. In only one of 18 cases (6%) was the situation reversed, with the diagnosis being made by CT and not by antigranulocyte scintigraphy. In four of 18 patients (22%), a successful confirmation of bone infection was achieved solely with the aid of microbiological assessment, with both antigranulocyte scintigraphy and CT producing negative examination results here. On the whole, therefore, the majority of TP results could be recognised by scintigraphy using Tc-99m-sulesomab. A highly significant difference between bone scanning and CT was demonstrated regarding sensitivity, with a p value of 0.001.

DISCUSSION

Infectious diseases of the musculoskeletal system, such as chronic osteomyelitis, often present as a heterogeneous disorder.^{5 6} The absence of classic signs of infection and normal inflammatory parameters in laboratory results can present even experienced clinicians with diagnostic and therapeutic challenges with regard

to reaching an exact diagnosis.^{5 20} The aim of the present study was to review the suitability of three-phase bone scanning and antigranulocyte scintigraphy as diagnostic procedures in clarification of combat-related bone infections. It was shown that only 44% of patients with chronic osteomyelitis presented clinically suspicious examination findings. Analysis of the laboratory parameters of patient population revealed that leucocytosis was present in only 28%, while CRP was elevated in 83% of microbiological positive cases.

The imaging techniques used in nuclear medicine and radiology contrasted with these clinical methods. In our patient population, antigranulocyte scintigraphy achieved values of 72% for sensitivity and 88% for specificity. The very high PPV of 93% is particularly impressive. Evaluation of CT in comparison with antigranulocyte scintigraphy only produced a sensitivity of 39% and a specificity of 63%.

Comparison with the literature revealed similar values for the above laboratory parameters. For example, a study by Chadayammuri *et al* involving patients with post-traumatic osteomyelitis

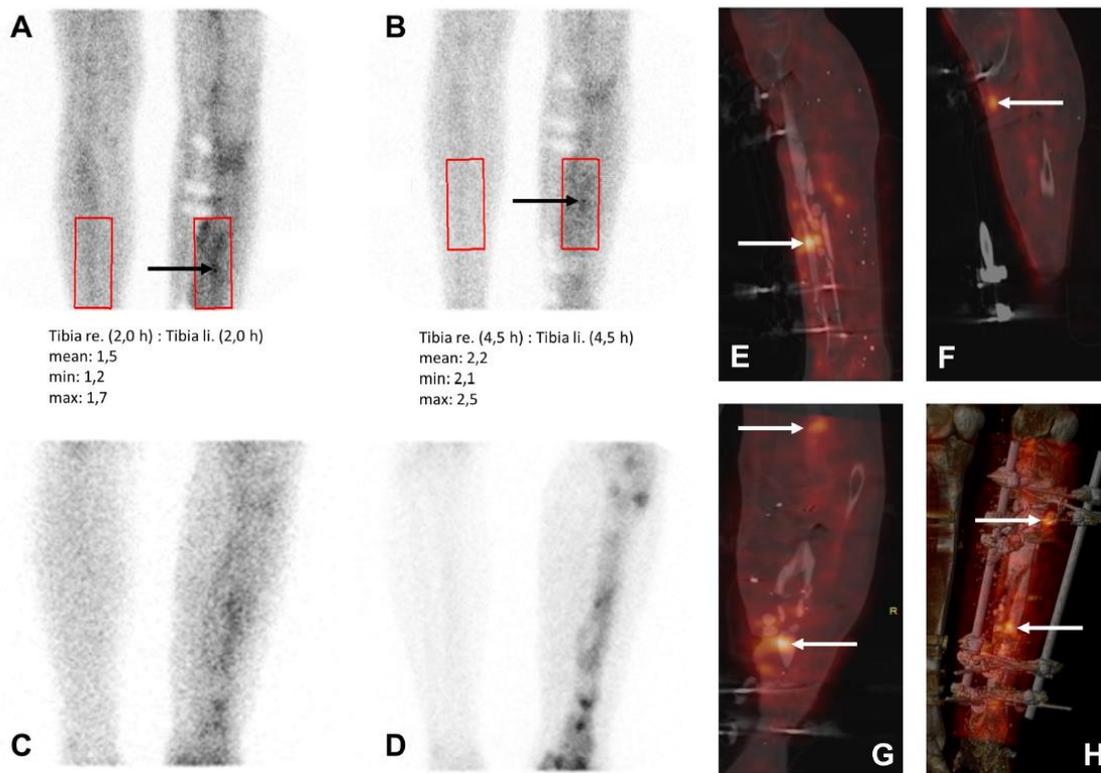


Figure 3 Suspected chronic osteomyelitis of the right tibia. Clinical evidence of myelocutaneous fistula formation in the middle third of right lower leg. White cells= $7.26 \times 10^9/L$, C-reactive protein (CRP)=6.1 mg/L. Intraoperative isolation of *Enterobacter cloacae* (4MRGN) and *Pseudomonas aeruginosa* (multidrug-resistant Gram-negative bacteria, 4MRGN). (A, B) Positive antigranulocyte scintigraphy with focus of infection in the caudal part of fracture zone (arrow), targeted static views 2.0 hours after injection (pi) (A) and 4.5 hours pi (B) in right ventral left view (RVL), averaged region of interest (ROI) ratio increasing over the further clinical course from 1.5 to 2.2. (C, D) Multiphase bone scintigraphy, targeted static views 10 min pi (C) and 3.5 hours pi (D) in lateral-medial oblique (LMO) view. (E–H) Secondary fusion of single photon emission CT (SPECT) antigranulocyte scintigraphy and dual-energy CT in sagittal (E, F), coronary (G) sections and 3D reconstruction (H) with evidence of foci of infection in the caudoventral part of fracture zone and in the soft tissue anterior to tibial plateau (arrows); multiphase bone scan (C, D) with false-positive focus in the left anterior tibial plateau associated with adjacent soft tissue infection and periosteal reaction.

demonstrated a sensitivity for white cell count of about 34% and for CRP of about 82%.²¹ Our results for clinical parameters confirm the view held in professional literature that both unremarkable clinical examination and the absence of classic inflammatory parameters such as leucocytosis cannot exclude unequivocally the presence of chronic osteomyelitis.^{5 20–23} Unlike Chadayammuri *et al*, who calculated a specificity for CRP of only about 18%, CRP levels in our evaluation demonstrated higher specificity of 78%. In their study, Chadayammuri *et al* did not provide a reason for extremely low specificity for CRP. Taking into consideration our calculated accuracy of 81% for CRP, of 63% for clinical examination and of 44% for white cell count, CRP represents in this context the parameter with the greatest diagnostic benefit.

The microbiological examination of deep tissue samples still represents the gold standard for obtaining a diagnosis.⁵ However, before using invasive diagnostic investigations, non-invasive methods should first be employed to exclude or confirm suspected diagnosis, to carry out a pretherapeutic assessment of the extent and activity of infection and to differentiate between bone and/or STI to help in the planning of surgical

management.^{6 12 23 24} A broad spectrum of various imaging techniques is available here, with different applications, diagnostic accuracies and disadvantages.^{6 24 25}

In earlier assessments, MRI has developed into modality of choice, with a sensitivity up to 92%, specificity of up to 87% and the absence of any radiation exposure, provided there are no contraindications.^{5 25} As regards the present patient population, MRI was, however, confronted with a decisive limitation, given that ferromagnetic foreign bodies such as shrapnel and at times even bullets were present in vivo or could not be unequivocally excluded. Apart from these contraindications, adequate assessment would clearly also be rendered difficult, or even impossible, in numerous patients due to the presence of fracture fixation hardware previously introduced elsewhere in another facility. The same often applies for operations performed elsewhere shortly beforehand.^{8 26}

Projectional radiography is regularly used as an overview examination with high spatial resolution as part of the basic diagnostic investigations.¹² In several studies it was not convincing as a diagnostic procedure for detecting bone infections, with comparatively low sensitivity of 62% and 63%, respectively.^{27 28}

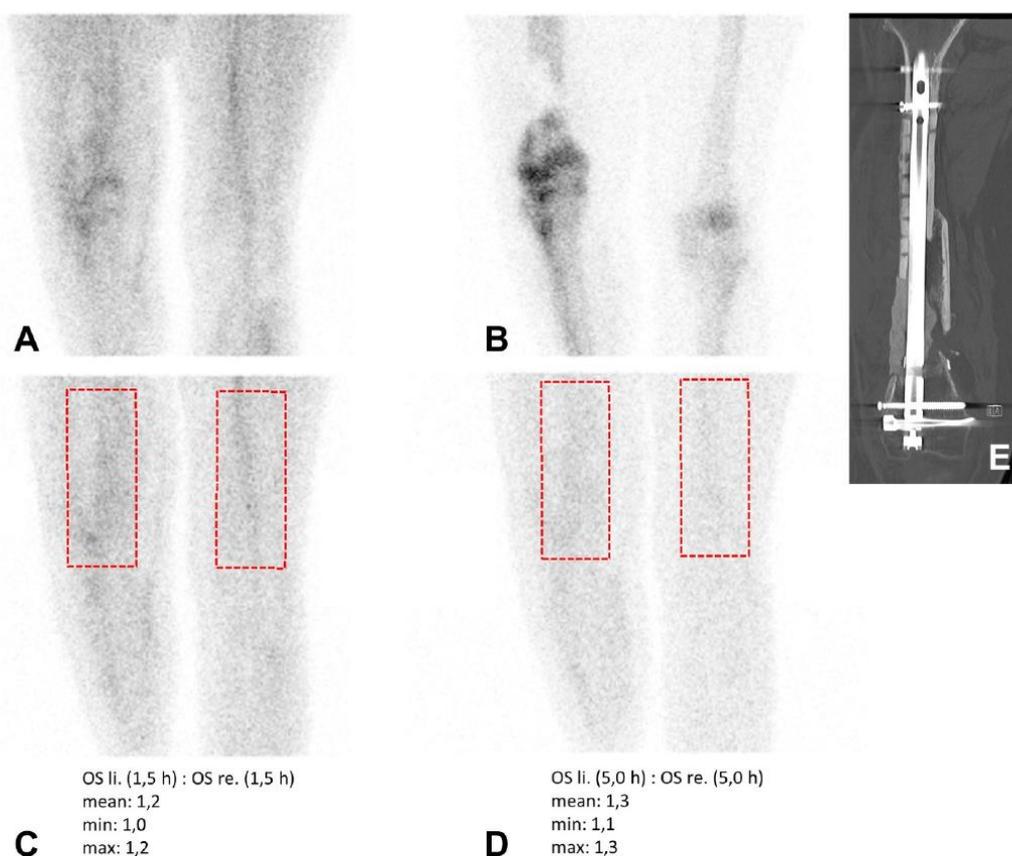


Figure 4 Suspected chronic osteomyelitis of the right femur secondary to a fracture from gunshot injury, intramedullary nail. No clinical evidence of an infection of the limb. White cells= $10.26 \times 10^9/L$, C-reactive protein (CRP)=36.2 mg/L. No bacterial growth from intraoperative sample. (A, B) Multiphase nuclear bone scan, targeted static views 5 min after injection (pi) (A) and 4.5 hours pi (B). (C, D) Negative antigranulocyte scintigraphy, targeted static views 1.5 hours pi (C) and 5.0 hours pi (D) in right ventral left view (RVL), averaged region of interest (ROI) ratio constant over the further clinical course at 1.2 and 1.3. (E) Dual-energy CT in coronary cross-sectioning with locking nail.

The literature affords the use of nuclear medicine modalities for the diagnosis of chronic osteomyelitis varying degrees of significance. Thus, several authors recommend the use of scintigraphic imaging of bone or inflammation for cases with bone fixation hardware or unclear MRI findings.^{9,12} Ledermann and Kaim and Kaim *et al* observe that MRI is subjected to considerable limitations up to 12 months after injury or surgical intervention. In this time window, non-specific signal changes, such as those that occur in florid infection, may appear and bone marrow oedema may lead to overestimation of the extent of the infection.^{12,20} Kirchhoff, on the other hand, reports that the use of MRI is already possible 6 months after injury or surgery, although here too diagnostic reliability may be reduced by changes in signal intensity.⁹ All three publications regard complementary scintigraphic imaging of bone and inflammation as the diagnostic procedure of first choice in comparison to MRI up to 12 months after injury or surgery or following osteosynthesis.^{9,12,20}

In those cases, three-phase bone scan is presented as the initial nuclear medical modality in the light of its sensitivity of up to 89%. The authors regard scintigraphic imaging of inflammation in this context as an additive procedure to supplement

bone scintigraphy with its lower specificity of sometimes only 25%.^{12,25}

In line with publications of Ledermann and Kaim, and Kirchhoff, a modified diagnostic algorithm (figure 5) was developed for a patient population with suspected infection secondary to combat-related extremity injury.^{9,12}

Our study revealed a positive examination results in bone scanning for all patients, although it was not possible to make an unequivocal differentiation between septic or aseptic distribution pattern. Thus, bone scintigraphy proved itself, on the one hand, as the most sensitive method, but, on the other hand, produced the highest number of FP results ($n=9$, specificity of 0%). This high rate of FP results must be traced back to frequently observed bone healing processes, pseudarthrosis situations and sometimes loosened fixation hardware, which makes this examination modality appear impracticable, at least for this patient population.¹¹ A further aspect of FP results can occur where STIs are immediately adjacent to bone. In these cases, bone scanning can often demonstrate bone uptake, which is not due to a focus of infection, but rather to periosteal reaction secondary to adjacent STI (figure 3). Any diagnostic approach to infections of the

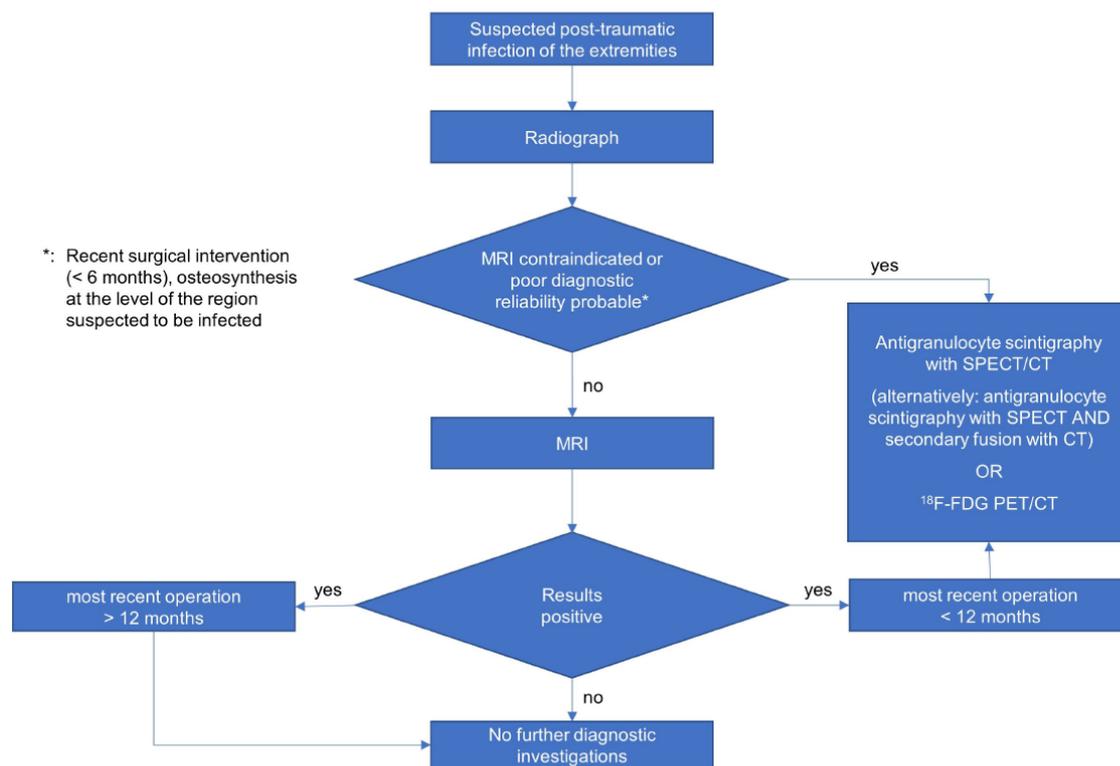


Figure 5 Diagnostic algorithm for suspected infection associated with combat-related extremity injury (modified according to Kirchoff, and Ledermann and Kaim [9 12]). ^{18}F -FDG PET, 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; MRT, MR tomography; SPECT, single photon emission CT.

extremities must also adequately consider soft tissue situation. In this context, Horger *et al.*, for example, reported that bone scintigraphy, even when using a three-phase technique, cannot be employed to distinguish between a concomitant reaction of the bone secondary to a STI and infection-related osteomyelitis.²³

The only advantage of bone scintigraphy over other diagnostic methods, which were investigated, is its ability to confirm viability of the fracture ends. Nevertheless, it must be considered here that assessment of viability is usually accomplished during the surgical procedure, when the surgeon will evaluate the situation from intraoperative findings.

In principle, there is a broad spectrum of radiopharmaceuticals available for scintigraphic imaging of inflammation. The use of autologous white cells marked with In-111 or Tc-99m is still regarded as gold standard for this purpose. However, this method has been replaced by other modalities.^{23 29 30} Nowadays, monoclonal antibodies or fragments labelled with Tc-99m are predominantly used. In the present study, we opted for the routinely used tracer Tc-99m-sulesomab (Leukoscan), which binds to the NCA-90 surface antigen of granulocytes. This radiopharmaceutical has been extensively researched, for example, in patients with suspected periprosthetic infection and ulcers secondary to diabetic foot syndrome. Calculations showed a wide corridor of sensitivity (75%–91%) and specificity (56%–95%). Suspected periprosthetic infections were investigated by Pakos *et al.* in a patient population with hip replacements and

by Vicente *et al.* in hip and knee replacements.^{14 16 31} In their studies, Pakos *et al.* demonstrated a sensitivity of 75%, a specificity of 86% and an accuracy of 79% in a patient population of 19 patients,¹⁴ while Vicente *et al.* identified a sensitivity of 80%, a specificity of 89% and an accuracy of 87%³¹ in a population of 81 patients. In comparison, our present evaluation of antigranulocyte scintigraphy produced a sensitivity of 72%, a specificity of 88% and an accuracy of 78%. The results of both authors on diagnostic clarification of periprosthetic infections correspond largely to results presented here. The calculations produced by Ivancevic *et al.* describe a sensitivity of 100%, a specificity of 58% and an accuracy of 73% in a population of 30 patients.¹⁶ Their results are, however, comparable to only a limited degree with those presented here, as a microbiological correlation was not undertaken in all of their patients and infection prevalence was significantly lower.

Kaim *et al.* examined a total of 18 patients with chronic, post-traumatic osteomyelitis of the lower extremities. They demonstrated a sensitivity of 77%, a specificity of 50% and an accuracy of 61%.²⁰ They used monoclonal NCA-95 antigranulocyte antibodies (besilesomab, BW250/183). Their study showed approximately the same value for sensitivity only; specificity and accuracy have strikingly lower values. Possible reasons for this are that Kaim *et al.* prepared scintigraphic images exclusively 17 hours pi in planar technique. SPECT images were not obtained. Given today's diagnostic standards, obtaining SPECT

scan is indispensable, since adequate assessment of the affected extremity, unobscured by overlying structures, and better spatial resolution of the foci of infection are only possible with the aid of cross-sectional imaging. This statement is further supported by addition of obtained CT data set, which allows even more precise and anatomically correct allocation of the focus with the aid of secondary fusion of SPECT and CT.

Secondary fusion of nuclear medical and radiological section image data sets is extremely time consuming and needs experience in dealing with the required software. Exact overlay can be rather difficult at times, because identical patient positioning is not always possible for the respective examinations. However, despite these disadvantages, Horger *et al* underlined that secondary fusion of SPECT and CT data sets is not inferior to a combined SPECT/CT examination.²³ As hybrid devices become increasingly established, the 'one-stop-shop' approach and its associated benefits should nevertheless be given preference.

The comparison between antigranulocyte scintigraphy and CT shows a trend towards a significant difference with regard to sensitivity, with a *p* value of 0.07, and thus an almost better clinical value in favour of scintigraphy. Antigranulocyte scintigraphy also shows higher values for specificity, PPV and NPV than for CT, even though the latter has no significant difference from statistical point of view.

Essential weaknesses of CT include the sometimes marked overexposure artefacts from fixation hardware or metallic foreign bodies *in vivo*, thus not allowing adequate interpretation (figure 2). In contrast, scintigraphic diagnostic testing has almost artefact-free image acquisition. This may explain presented discrepancy of seven out of 18 microbiologically positive patients, in whom infection was recognised solely by antigranulocyte scintigraphy, while CT returned negative result.

Furthermore, antigranulocyte scintigraphy was assessed under antibiotic medication. In the present study, a total of four patients were receiving antibiotics at the time of scintigraphic diagnostic. However, in none of these patients did this result in misinterpretation of examination results. It should be noted that a TP result was detected on the antigranulocyte scintigraphy of two patients, despite, when considered retrospectively, receiving the correct antibiotics according to resistance tests. In this connection, our result contradicts the observation by Vicente *et al*, who ascribe some of FN results purely to the antibiotic medication and the subsequent reduction of granulocytes in focus of infection.³¹ It should also be noted that surgery performed in eight patients immediately before antigranulocyte scintigraphy did not negatively affect examination result. Given the last two aspects, antigranulocyte scintigraphy appears to be a robust examination modality in relation to external factors, even when statistical limitations are taken into consideration regarding number of patients.

Several authors examined the use of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT (F-18-FDG-PET/CT) and were able to demonstrate promising diagnostic results (sensitivity up to 96%, specificity up to 91%). Thus, on comparison, PET/CT even ranked before MRI.^{7,26,27,32} Guhlmann *et al* were able to demonstrate, in a patient population with chronic osteomyelitis, that antigranulocyte scintigraphy and F-18-FDG-PET represent comparable methods for diagnosing infection of the peripheral skeletal system.³³ In another examination, F-18-FDG-PET/CT was used by Wenter *et al* to examine chronic osteomyelitis and implant-associated infections in a total of 215 patients, where PET/CT was shown to have a sensitivity of 88%, a specificity of 76% and an accuracy of 82%.⁶ The comparison with our patient population shows almost reversed values regarding sensitivity

and specificity, even though both procedures demonstrate an almost identical accuracy. Termaat *et al* confirmed a similar diagnostic accuracy of both methods in meta-analysis.²⁵ To the authors' knowledge, F-18-FDG-PET/CT has not yet been investigated on a patient population with combat-related extremity injuries. The exact significance still requires clarification in further studies.

However, this study also has its limitations. For example, the retrospective design and a comparatively small patient population restrict the scientific significance of the presented results. Furthermore, data were acquired exclusively in form of a single-centre study. Once more, the great importance of antigranulocyte scintigraphy was ascertained, in particular, because of the special patient population, in which radiological modalities have already demonstrated significant technical limitations.

CONCLUSIONS

In patients with combat-related extremity injuries, MRI, as the current modality of choice, is usually contraindicated, due to scattered metal foreign bodies or decisive limitations. The current assessment of alternative imaging modalities has shown that three-phase bone scanning is not suitable for diagnosing infection of complex, combat-related extremity injuries. This is due to the absence of differentiation between infection-related and common reactive changes of mineralisation. Furthermore, it cannot reliably assess soft tissue foci of infection. On the other hand, antigranulocyte scintigraphy using Tc-99m-sulesomab (Leukoscan) offers good diagnostic reliability in cases of chronic osteomyelitis and STIs of the extremities. The high PPV of 93% should be particularly emphasised in this context, that is, a positive result can identify post-traumatic musculoskeletal infection to a high degree of certainty. CT on its own is inferior to antigranulocyte scintigraphy with regard to sensitivity, specificity, PPV and NPV. The anatomic allocation of the foci of infection is sometimes not possible with degree of accuracy, although this disadvantage may be largely eliminated by integrating CT in form of SPECT/CT as hybrid procedure. Of all used and assessed modalities, antigranulocyte scintigraphy is the procedure with the greatest diagnostic benefit.

In clinical practice, the diagnostic algorithm for suspected combat-related extremity infection should always begin with plain radiograph as an overview study. Antigranulocyte scintigraphy and CT are recommended as supplementary procedures, at best as hybrid procedures to exploit synergistic effects of metabolic and morphological imaging. This will place preoperative planning on a firm footing. This process is summarised in a modified algorithm for diagnostic assessment (figure 5). The diagnostic value of imaging modalities assessed here should be validated using a larger patient population and in a prospective study.

Acknowledgements We thank Dr Martin Müller, Ute Fett, Anke Bank, Kerstin Kröning, Katja Sambale and Jessica Apel for their support in examining the patients and providing examination results. We also thank Alice Schneider for monitoring the work regarding statistical questions.

Contributors All authors have contributed to transient manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval All procedures were in accordance with the ethical standards of the respective institutional research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Provenance and peer review Not commissioned; internally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Christian Loessel <http://orcid.org/0000-0001-8657-7852>

REFERENCES

- Casey K, Demers P, Deben S, et al. Outcomes after long-term follow-up of combat-related extremity injuries in a multidisciplinary limb salvage clinic. *Ann Vasc Surg* 2015;29:496–501.
- Brown KV, Murray CK, Clasper JC. Infectious complications of combat-related mangled extremity injuries in the British military. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2010;69:S109–15.
- Murray CK, Hsu JR, Solomkin JS, et al. Prevention and management of infections associated with combat-related extremity injuries. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2008;64(Supplement):S239–S251.
- Murphy RA, Ronat J-B, Fakhri RM, et al. Multidrug-resistant chronic osteomyelitis complicating war injury in Iraqi civilians. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2011;71:252–4.
- Walter G, Kemmerer M, Kappeler C, et al. Treatment algorithms for chronic osteomyelitis. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:257–64.
- Wenter V, Müller J-P, Albert NL, et al. The diagnostic value of [18F]FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:749–61.
- Goebel M, Rosa F, Tatsch K, et al. [Diagnosis of chronic osteitis of the bones in the extremities. Relative value of F-18 FDG-PET]. *Unfallchirurg* 2007;110:859–66.
- Gross T, Kaim AH, Regazzoni P, et al. Current concepts in posttraumatic osteomyelitis: a diagnostic challenge with new imaging options. *J Trauma* 2002;52:1210–9.
- Kirchhoff SM. [Value of cross-sectional imaging in posttraumatic low grade infection]. *Unfallchirurg* 2012;115:913–23.
- Lee YJ, Sadigh S, Mankad K, et al. The imaging of osteomyelitis. *Quant Imaging Med Surg* 2016;6:184–98.
- Concia E, Prandini N, Massari L, et al. Osteomyelitis: clinical update for practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2006;27:645–60.
- Ledermann HP, Kaim A. Radiological and Nuclear-Medical diagnostics of osteomyelitis. *Radiologie up2date* 2003;133–53.
- Devillers A, Garin E, Polard JL, et al. Comparison of Tc-99m-labelled antileukocyte fragment Fab' and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in the diagnosis of bone and joint infections: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2000;21:747–53.
- Pakos EE, Fotopoulos AD, Stafilas KS, et al. Use of (99m)Tc-sulesomab for the diagnosis of prosthesis infection after total joint arthroplasty. *J Int Med Res* 2007;35:474–81.
- Iyengar KP, Vinjamuri S. Role of 99mTc Sulesomab in the diagnosis of prosthetic joint infections. *Nucl Med Commun* 2005;26:489–96.
- Ivančević V, Perka C, Hasart O, et al. Imaging of low-grade bone infection with a technetium-99m labelled monoclonal anti-NCA-90 Fab' fragment in patients with previous joint surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:835–551.
- Bares R, Brenner W, Kirsch CM, et al. [Bone scintigraphy. German Guideline S1]. *Nuklearmedizin* 2013;52:207–11.
- Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1723–38.
- Signore A, Jamar F, Israel O, et al. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1816–31.
- Kaim A, Ledermann HP, Bongartz G, et al. Chronic post-traumatic osteomyelitis of the lower extremity: comparison of magnetic resonance imaging and combined bone scintigraphy/immunoscintigraphy with radiolabelled monoclonal antigranulocyte antibodies. *Skeletal Radiol* 2000;29:378–86.
- Chadayammuri V, Herbert B, Hao J, et al. Diagnostic accuracy of various modalities relative to open bone biopsy for detection of long bone posttraumatic osteomyelitis. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27:871–5.
- Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, et al. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:280–3.
- Horger M, Eschmann SM, Pfannenber C, et al. Added value of SPECT/CT in patients suspected of having bone infection: preliminary results. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127:211–21.
- Sciuk J, Brandau W, Vollet B, et al. Comparison of technetium 99m polyclonal human immunoglobulin and technetium 99m monoclonal antibodies for imaging chronic osteomyelitis. first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1991;18:401–7.
- Termaat MF, Raijmakers PG, Scholten HJ, et al. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2464–71.
- Govaert GAM, Glaudemans A, Ploegmakers JJW, et al. Diagnostic strategies for posttraumatic osteomyelitis: a survey amongst Dutch medical specialists demonstrates the need for a consensus protocol. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018;44.
- Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Hung Guo-Long, et al. Use of Sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1200–5.
- Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, et al. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (Pfr) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imaging Biol* 2010;12:335–42.
- Kaim A, Maurer T, Ochsner P, et al. Chronic complicated osteomyelitis of the appendicular skeleton: diagnosis with technetium-99m labelled monoclonal antigranulocyte antibody-immunoscintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:732–8.
- Palestro CJ, Kipper SL, Weiland FL, et al. Osteomyelitis: diagnosis with (99m)Tc-labeled antigranulocyte antibodies compared with diagnosis with (111)In-labeled leukocytes—initial experience. *Radiology* 2002;223:758–64.
- Vicente AG, Almoguera M, Alonso JC, et al. Diagnosis of orthopedic infection in clinical practice using Tc-99m sulesomab (antigranulocyte monoclonal antibody fragment Fab'2). *Clin Nucl Med* 2004;29:781–5.
- Zhuang H, Duarte PS, Pourdehand M, et al. Exclusion of chronic osteomyelitis with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging. *Clin Nucl Med* 2000;25:281–4.
- Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, et al. Fluorine-18-FDG PET and technetium-99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998;39:2145–52.

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Publikationsliste

Christian Loessel, Angela Mai, Michael Starke, Dennis Vogt, Marcus Stichling, Christian Willy. Value of antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab in diagnosing combat-related infections of the musculoskeletal system. *BMJ Military Health*. 2021;167(1):8-17. Impact Factor 2020: not available (zuvor *Journal of the Royal Army Medical Corps*, Impact Factor 2017: 0,883).

Danksagung

Mit dieser Dissertation endet nun auch das letzte Kapitel der Sektion Nuklearmedizin am Bundeswehrkrankenhaus Berlin. Umso glücklicher bin ich, dass die über 30-jährige Geschichte der Abteilung mit einer wissenschaftlichen Arbeit abschließt und so den oft verkannten Leistungen unseres Faches innerhalb der Bundeswehr entgegensteht. Ich möchte mich an dieser Stelle bei einem hervorragenden Team bedanken, welches mich bereits im Studium in seine Reihen aufgenommen hat und stets für eine hochwertige sowie innovative Patientenversorgung stand. Diesem Team ist die vorliegende Dissertation gewidmet.

Im Weiteren möchte mich bei allen Personen bedanken, die mich in besonderer Weise bei der Erstellung der Dissertation unterstützt und begleitet haben:

Hier bedanke ich mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Willy, der diese Dissertation durch Ausbau einer engen Zusammenarbeit zwischen Traumatologie und Nuklearmedizin am Bundeswehrkrankenhaus Berlin ermöglicht hat. Für die Überlassung des Themas, die stetige Unterstützung sowie wertvollen Diskussionen bin ich ihm überaus verbunden.

Darüber hinaus gilt meinen Mentoren Frau Dr. med. Angela Mai und Frau Ute Fett ein spezieller Dank. Sie haben mich fachlich stets in besonderem Maße unterstützt und standen jederzeit hilfreich zur Seite. Unsere Gespräche haben mir auch in beruflich schwierigen Zeiten stets Aufwind gegeben.

Als Kooperationspartner in der Mikrobiologie bin ich Herrn Dr. med. Martin Müller für die produktive Zusammenarbeit verbunden. Für die technische Durchführung der Untersuchungen danke ich dem gesamten Team der medizinisch-technischen Assistenten unserer Sektion und für die statistische Begleitung Frau Alice Schneider.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und in außerordentlicher Weise bei meiner Ehefrau Dr. med. Annika Lössel. Ohne sie wäre der Abschluss dieser Dissertation nicht möglich gewesen.