

^{99m}Tc-MDP를 이용한 개의 요골 골절 치유 과정의 평가

김 남 수¹
전북대학교 수의과대학

Evaluation of Fracture Healing in Canine Radius by Bone Scan with ^{99m}Tc-MDP

Nam-Soo Kim¹

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Korea

ABSTRACT : Bone scintigraphy with ^{99m}Tc-methylene diphosphonate(MDP) performed for 20 weeks per two weeks interval respectively after fracture in seven(male 3 heads, female 4 heads) canine radius were analysed. All of bone scans performed 2 weeks to 20 weeks after fracture showed increase in generalized tracer uptake and showed localized increase in tracer uptake at the fracture site. Bone scans and ratio performed 6 weeks after fracture showed the most outstanding increase in generalized and localized tracer uptake. New bone formation had been observed from 2 weeks and they were incorporated completely on 18 weeks, they showed most activity during 6-10 weeks after fracture. It was recognized that the bone scan with ^{99m}Tc-MDP was quite sensitivity but low specificity on the fracture healing in canine radius.

Key words : bone scintigraphy, ^{99m}Tc-methylene diphosphonate(MDP), healing in radius, fracture, canine

서 론

일반적으로 이용되고 있는 방사선 사진은 병변부의 골 mineral 량이 30~50% 증가 혹은 감소하기 이전에는 필름상의 음영 변화에 의한 이상 부위를 발견하기 어려운 것으로 알려져 있다.^{1,2,5,13,25} 때문에 X선 검사만으로는 골 형성의 조기확인, 골 파괴병변, 대사성 골 질환 또는 골 종양으로 인한 골 전이의 조기 발견이 어려운 실정이다. 이러한 여러 가지 문제점들을 해결하기 위한 노력들이 활발히 진행되고 있는 가운데 근래에는 급격한 핵의학 검사의 발전과 함께 방사성 동위원소를 이용한 Radioimmunoassay 법이 활발히 시도되고 있으며 진단 방사선학에 있어서도 골 친화성 방사성 의약품의 빠른 발전으로 골에 대해 예민하고 높은 해상력의 영상 검사가 가능해졌다. 현재 핵의학 분야에서 가장 많이 활용되고 있는 골주사(骨走査, bone scintigraphy, bone scan)는 골의 생리적인 변화를 영상 기전으로 이용하기 때문에 골 병변을 발

견하는데 방사선 검사보다 예민한 것으로 알려져 있다.^{1,2,5,13} 또한 Bone scan은 골 병소의 전신 내 분포와 섭취형태 및 골 형성능 등 임상에 중요한 정보를 제공한다. 섬광카메라(scintillation camera, γ -camera)로 영상을 만들 때 사용되는 여러 방사성 동위원소들 중 ^{99m}Tc는 반감기가 6시간이고 베타선 방출이 없으며 방출하는 140 keV의 감마선은 조직을 잘 투과하고 조준(collimation)이 쉽다는 점에서 최근 가장 주목할 만한 핵의학적 접근 방법으로 활용되고 있다.^{2,6,7,9} ^{99m}Tc-MDP와 γ -camera를 이용한 bone scintigraphy는 원발성 골종양 및 골 전이암, 골수염, 무혈성 괴사, 관절염 등 골 병소의 조기 발견 그리고 신선 골절과 진구성 골절과의 감별 진단 등 그 임상적 응용이 널리 연구되고 있으며^{3,4,10,19} 특히 bone scan은 골 외상(osseous trauma)시 X-ray 상 보이지 않는 골절의 발견 및 골절 부위의 인지 목적으로 사용될 수 있는데, 최근에는 방사성 동위원소를 이용하여 골절시 골 형성에 따른 골유합 과정을 규명하고자 하는 여러 가지 노력들이 시도되고 있다.^{13,23,24,25} 현재 ^{99m}Tc-MDP를 이용한 많은 연구들이 각 부분에서 활발히 진행되고 있으나 골절 후 골절 치유과정에 따른 bone scan 변화에 대한 보고는 매우 적다. 더욱이 수의 임상에서의 bone scintigraphy에

“이 논문은 1998년도 전북대학교의 지원연구비에 의하여 연구되었음”

¹Corresponding author.

관한 연구는 극히 드물며 특히 요골 골절의 치유 과정에 따른 bone scintigraphy의 변화에 관한 연구는 찾아보기 어렵다.

따라서 본 연구에서는 개의 요골에 실험적으로 골절을 유발시킨 후 그 치유 과정에 따른 bone scintigraphy의 변화를 관찰하여 그 임상적 유용성을 검토하기 위하여 실시하였다.

재료 및 방법

실험 동물 및 실험군

체중 약 8 kg(8.2±2.1 kg), 나이 20개월령(20.1±2.0)의 잡견을 구충제를 투여하고 1개월 동안 기초 사육 후 임상검사, 혈액 및 혈액화학검사상 건강하다고 인정되는 7두(숫놈 3두, 암놈 4두)를 공시 동물로 사용하였으며 기초 사육기간과 실험기간 동안 하루 3회 일반 개사료를 급여하며 사육하였다.

실험은 실험 개 7두의 한쪽 요골에 인위적으로 골절을 만들고 일반 X-ray 촬영기를 이용한 단순 방사선 촬영과 함께 bone scintigraphy에 있어서는 ^{99m}Tc-MDP를 사용하여 γ -camera로 촬영을 실시하였다.

각 실험은 일반혈액검사와 혈액화학검사 그리고 임상검사를 일주일 간격으로 3회 실시하여 정상 범위를 확인하고 이를 실험전 대조치로 하였다.

실험군의 처리

마취: 전 마취제로 Atrophine sulfate 0.05 mg/kg을 피하 주사한 후 10분 후에 Thiopental sodium 25 mg/kg을 도임마취제로 정맥내 주입한 다음 기관 튜브를 삽입하고 흡입 마취기(Royal medical co. korea)에 연결하여 1.5~3%의 Enflurane으로 유지 마취를 실시하였다.

시술: 상법에 따라 술야를 소독한 후 좌측 전지의 요골 상위 1/3 부위를 5~6 cm 중 절개하여 요골을 노출시켜 절골도(Oscillating saw)를 사용하여 골편 길이가 0.5 cm 되도록 골간을 절단한 다음 골유도 물질을 제거하기 위하여 이 골편을 100% 알콜에 약 5분간 담근 후 재위치 시켜 강선(suture wire, 3호)을 이용하여 고정시킨 다음 봉합하였다. 시술의 전 과정은 무균 조작 하에 실시하였으며, 각 항목의 측정은 실험 전과 시술 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20주 동안 실시하였다.

방사선 사진 촬영

방사선 촬영기(Siemens Co. Germany)를 이용하여

실험 기간중 골절 Model 부위를 조건(KVp:40-45, mAs:4.0-5.0)에 맞게 조사한 후 mediolateral position과 craniocaudal position으로 단순 방사선 사진을 촬영하였다.

골 주사(bone scintigraphy)를 위한 방사성동위원소 투여

실험 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20주째 1 mCi/kg의 ^{99m}Tc-MDP(Amerscan™ Medronate II, Amersham co., England)를 요측피정맥에 주사하고 2시간 후 ketamine hydrochloride 10 mg/kg로 전신마취 시켜 γ -camera(Siemens, ZLC co., Germany)로 양측 전지를 비교 전방부 정적 촬영을 시행하였다. 실험측과 정상측 각각의 골절 중심부위에 같은 크기의 ROI(region of interest)를 정하여 동위원소 흡수량(uptake)을 각각 구하였고 이 부위들의 수치를 이용하여 실험측 대비 정상측의 비율을 산출하였다.

일반혈액검사 및 혈청화학검사

일반혈액검사는 혈액자동검사기(MinosVet co., France)로, 혈청화학검사는 자동분석기(Autoanalyzer, spotchem, Japan)를 이용하여 측정하였다.

결 과

방사선 사진에 의한 골유합 정도

실험 2주에 양측 골절단에 칼슘 침착과 함께 가골 형성이 이루어지기 시작하여 4주에서 12주 왕성한 가골 형성을 보였는데 특히 8주, 10주에 가장 활발한 가골 형성을 나타내었으며 14, 16주에는 조금 느리게 그 진행이 되다가 18, 20주에 이르러 양측 골절단의 완전한 유합을 보였다(Fig 1).

골절 및 골 형성 정도에 따른 Bone scintigraphy

실험측과 정상측 각각의 측정 중심 부위에 같은 크기의 ROI(region of interest)를 정하여 동위원소 흡수량(uptake)을 pixel counting 하였으며 골절부의 동위원소 흡수 비율은 골절부와 정상측의 대칭부에서의 ^{99m}Tc-MDP의 흡수량을 측정하여 실험측 대비 정상측의 비율을 산출한 결과는 Table 1과 같다.

정상 요골의 bone scintigraphy: 정상 요골의 bone scintigraphy는 골간 전체에 걸친 동위원소 흡수(uptake) 소견을 보여 주고 있으며 특히 골 말단부와 관절 부위에 고흡수(high uptake)소견을 보이고 있다. 이는 다른 장골에서도 동일한 소견을 보이고 있다(Fig 2).



Fig 1. Serial radiograph of canine radius fracture model.

Table 1. Serial ^{99m}Tc-MDP uptake and Ratio (experimental/normal)

Item	Weeks									
	2W	4W	6W	8W	10W	12W	14W	16W	18	20W
Normal (mean±SD)	5684 ±4.9	6636 ±5.7	6229 ±5.7	5782 ±5.7	6563 ±5.7	4271 ±5.7	8438 ±5.7	5962 ±5.7	5626 ±5.7	2966 ±5.7
Experimental (mean±SD)	16532 ±5.7	20446 ±5.7	27361 ±5.7	25224 ±5.7	19928 ±5.7	9995 ±5.7	17112 ±5.7	11129 ±5.7	9995 ±5.7	3969 ±5.7
Ratio [†] (mean±SD)	2.8* ±0.02	3.08** ±0.02	4.39** ±0.02	4.36** ±0.02	3.04** ±0.02	2.30** ±0.03	2.30* ±0.02	1.90* ±0.02	1.80* ±0.03	1.33* ±0.02

Ratio[†]: Experimental uptake/Normal uptake

*: p<0.5, **: p<0.01

골절 Model에 있어서 골 형성에 따른 bone scintigraphy: 골절 Model에 있어서 골절 후 각 시기별

bone scintigraphy 소견은 다음과 같다(Fig 3).

1) 2주, 4주: 전 예에서 요골 전장에 걸친 골 흡수



Fig 2. Bone scintigraphy of normal canine radius.

증가 소견을 보였으며 골절부 국소 흡수 증가 소견을 보였다. 정상측과 비교한 동위원소 흡수율의 변화는 2.90 ± 0.02 , 3.08 ± 0.04 로 증가되어 나타났다.

2) 6주, 8주: 전 예에서 뚜렷한 골절부 국소 흡수 증가 소견과 요골 전장에 걸친 골 흡수 증가 소견을 보였다. 정상측과 비교한 동위원소 흡수율의 변화는 4.39 ± 0.03 , 4.36 ± 0.02 로 최고로 증가되어 나타났다.

3) 10주 12주: 전 예에서 요골 전장에 걸친 골 흡수 증가 소견을 보였으며 더욱 선명한 골절부 국소 흡수 증가 소견을 보였다. 정상측과 비교한 동위원소 흡수율의 변화는 10주에 3.03 ± 0.03 에서, 12주에는 2.30 ± 0.05 로 약간 감소되어 나타났다.

4) 14주, 16주: 전 예에서 요골 전장에 걸친 골 흡수 증가 소견을 보였으며 골절부 국소 흡수 증가 소견은 6-12주 소견 보다 저하되어 덜 선명하게 보였다. 정상측과 비교한 동위원소 흡수율의 변화는 2.02 ± 0.02 , 1.86 ± 0.03 으로 약간 감소되어 나타났다.

5) 18주, 20주: 전 예에서 요골 전장에 걸친 골 흡수 증가 소견을 보였으나 14주 소견 보다 감소된 골 흡수 소견을 보였다. 그러나 골절부 국소 흡수 증가 소견은 지속적으로 나타내었다. 정상측과 비교한 동위원소 흡수율의 변화는 1.76 ± 0.02 , 1.33 ± 0.02 로 정상치 보다는 약간 증가되어 나타났다.

전 예에서 요골 전장에 걸친 골 흡수 증가 소견을 나타냈으며 특히 골절부에서의 동위원소 흡수율의 변화는 6주에 최고치를 나타낸 후 점차적으로 조금 감소하는 경향을 보였으나 전 실험 기간을 통해서 현저히 증가하는 소견을 보였다. 또한 실험측이 정상측 보다 골절단부의 흡수량이 현저히 높게 나타났다(Table 1).

혈액검사 및 임상검사 결과

일반혈액검사와 혈청화학검사 그리고 임상검사에서는 특이한 임상증상 및 다른 생리학적 변화는 관찰되지 않았다.

고 찰

Bauer와 Wendeborg의 고관절 골절 6주 후에 Sr^{85} 와 Ca^{45} 의 골 흡수가 최고 수준을 보인다고 보고²⁶한 이래로 여러 연구자들이 방사성 동위 원소를 이용한 골절 부위의 골 흡수 변화에 대하여 보고하였다^{2,8,11}. Subramanian와 McAfee가 1972년 bone scintigraphy에 ^{99m}Tc 표지 인화합물로 소개한 MDP는 투여량의 50~60%가 골에 섭취되고 혈중 제거율도 높아 현재까지 발견된 bone scintigraphy의 방사성 의약품중 가장 좋은 것으로 알려져 있다²⁴. 아직까지 bone scan에 이용되는 방사성의약품의 섭취기전은 명백히 밝혀져 있지 않으나 인산염 화합물은 수산화 인회석 표면에 화학적 흡수(chemisorption)가 되어 섭취되는 것으로 알려져 있다^{19,22}. ^{99m}Tc -MDP는 투여량의 약 10% 만이 주사후 2~3 시간에 단백결합이 되어 있으며, 이와 같이 혈장 단백질이나 적혈구에 결합을 적게 하기 때문에 연조직과 혈액에서 신속히 제거되며 소변으로의 배설과 골 섭취가 많아져 골대비 연조직 비가 높다는 관점에서 매우 만족스러운 물질이다^{17,18,21,28}.

^{99m}Tc -MDP를 이용한 영상화는 투여후 1~6시간 사이가 가장 좋은 것으로 알려져 있다. 비록 최대 대조도(Maximum contrast)가 주사후 4~6시간 사이에 얻어지지만 계수율이 낮아 검사 시간과 대기 시간이 길어지기 때문에 주사후 2시간에 영상화 하는 것이 좋은 것으로 알려져 있어 본 실험에서도 투여 후 2시간에 영상화하였다. 골 스캔에서 방사성의약품의 골 분포와 골 섭취량에 영향을 주는 주 요소는 골 교체(bone turnover)와 혈류공급이다. 만약 국소부위에 골 혈류량이 감소되면 냉소(cold lesion)로 나타난다.

골절이 의심되는 경우 단순 방사선 촬영으로 일차적 검사를 하나 최근에는 단순 방사선 소견상 불확실한 골 외상인 경우에 bone scan을 많이 이용하는 추

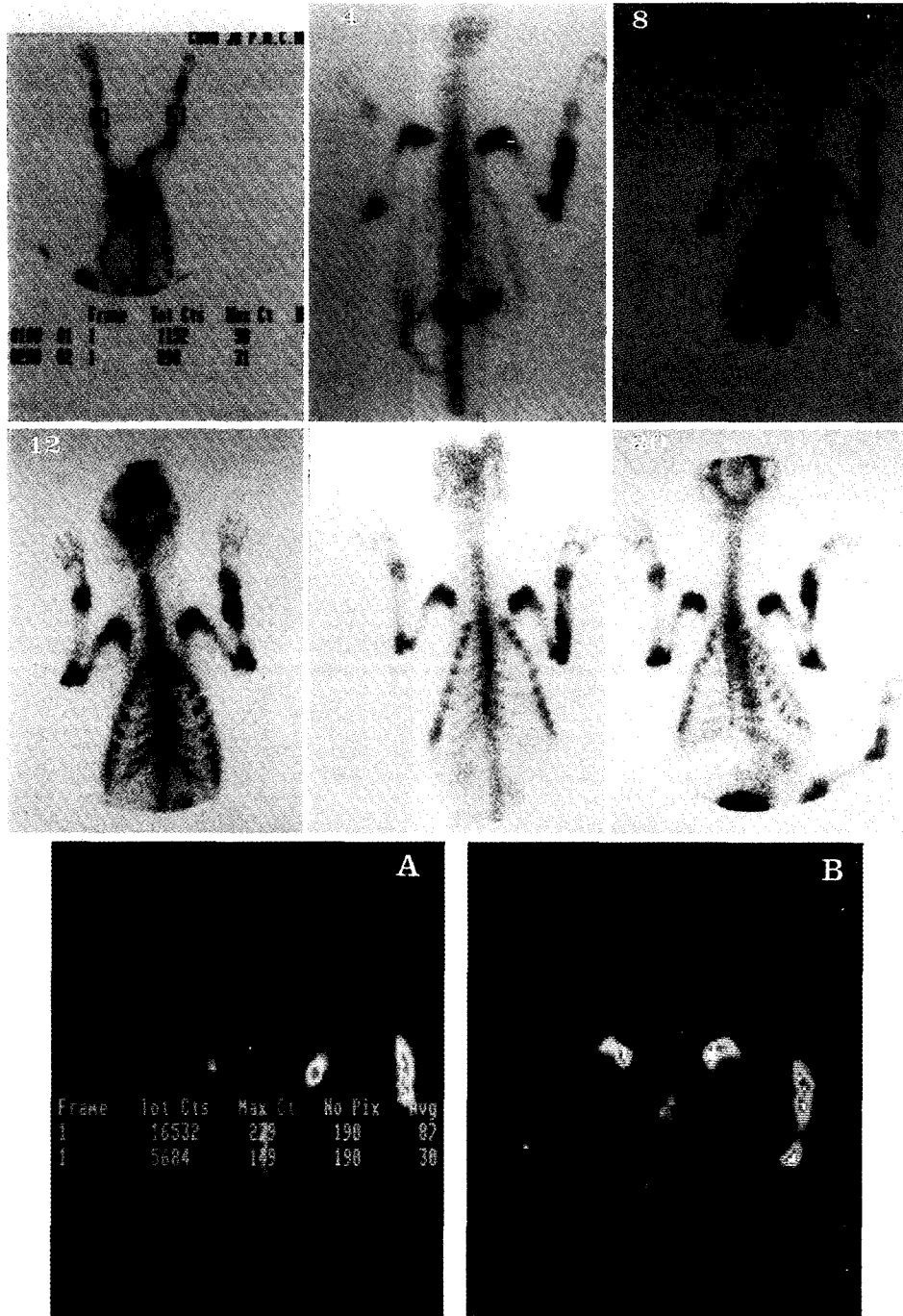


Fig 3. Serial bone scintigraphy of canine fracture model. ^{99m}Tc -MDP image of left radius more increased concentration than that of right radius. Two special digital image of bone scan at 6 weeks(A) and 8 weeks(B).

세이다. 골의 방사선 사진은 골내의 석회질 양을 해상시키는 것으로서 골소주에서 파괴적 병소의 직경이

1~1.5 cm 이상이어야 하며 골 석회질이 40~60% 이상 소실되어야 비로소 발견할 수 있어 낮은 예민도를

가지고 있는 반면 bone scan은 골절이나 그 외의 골 외상 즉 골절 없이 골막에 경미한 손상만 있는 경우와 골 좌상(bone bruise)을 발견하는데 있어서도 매우 예민한 검사 법이다.^{8,16} 본 실험에 있어서 방사선 사진 소견은 실험 2주에 양측 골절단에 칼슘 침착과 함께 가골 형성이 이루어지기 시작하여 4주에서 12주에 왕성한 가골 형성을 보였는데 특히 8주, 10주에 가장 활발한 가골 형성을 나타내었으며 14, 16주에는 조금 느리게 그 진행이 되다가 18, 20주에 이르러 양측 골절단의 완전한 유합을 보였다.

골절 후 골절 부위의 골 흡수 증가 소견은 24시간 이내에 표출되는데 Rosenthal 등²⁰은 골절 후 24시간 이내에 골 스캔을 시행할 경우 95%에서 골 흡수 증가 소견을 표출한다고 하였으며 Gregg 등⁸은 경골 골절시 ^{99m}Tc-MDP bone scan을 시행하여 24시간내에 증가된 골 흡수 소견을 보인다고 보고하였다. 본 연구에 있어서는 골절 후 2주에 bone scan을 시행하였기 때문에 흡수 증가 발현의 최초 시간은 알 수 없었다. Martin 등¹⁶은 골 흡수 소견을 3기로 나누어 제 1기(급성기)는 수상후 3~4주로 bone scan 상 골절 부위에 광범위한 골 흡수 소견을 나타내며 제 2기(아급성기)는 수상후 8~12주로 bone scan 상 골절선이 명확해지며 골절 부위에 가장 뚜렷한 골 흡수 소견을 나타내며 제 3기(치유기)는 골 흡수의 점진적인 감소 소견을 나타내어 장골에서 1년내에 정상적인 bone scan은 64%에서, 2년내에는 91%에서, 3년내에는 95%에서 보인다고 보고하였다. Lund 등¹⁵은 골절 부위의 골 흡수 소견이 수상후 4~8개월 후에 가장 뚜렷이 나타난다고 하였다. 본 실험의 경우에 있어서도 요골 전반에 걸친 골 흡수 증가는 골절 20주까지 전 예에서 지속적으로 표출되었으며 골절부 국소 흡수 증가에 있어서도 측정된 2주부터 20주까지 전 예에서 뚜렷이 나타났다. 또한 흡수된 동위원소의 양(density)을 관찰하면 골절 후 6주와 8주의 bone scan에서 가장 뚜렷한 요골 전장에 걸친 골 흡수 및 골절부 국소 흡수 증가 소견을 보여주어 가장 왕성한 생리적 유합과정을 표출하고 있었으며 이후 20주까지 지속적인 증가 소견을 보였다. 그러나 본 실험에서는 20주 이후의 bone scan을 시행하지 못하여 이후의 변화는 알 수 없었다. Galasko⁶는 bone scan 상 방사선 동위원소의 골 흡수는 2-phase mechanism에 기인한다고 하였으며 William 등²⁷과 Siegel²²은 ^{99m}Tc-MDP가 병변 부위로 흡수되는 이유로 국소적 혈류량의 변화, 대사 활동의 변화, 골 조직의 생성, 변화된 모세혈관의 투과성 및 조직액의 양이라 하였으나 Kirchner와 Simon¹³과

Genant 등⁷은 초기 골 흡수 증가 소견을 혈류량의 증가에 기인하며 신생골 형성과는 무관하다고 하였다. Hugh 등¹¹은 혈류가 증가됨에 따라 접촉면이 증가되어 fluid space를 통해 모세혈관으로부터 hydroxyapatite 입자로 방사선 동위원소의 확산이 증가된다 하였다. 골절 초기의 혈류 증가는 Prostaglandin E와 F에 의해서 일어날 수 있지만 골절 부위 국소 흡수 증가는 특히 골절 후 일정 시간 경과한 뒤에 잘 나타나는 것으로 보아 신생골 형성 현상으로 설명될 수 있다고 했다³. 본 실험에 있어서도 골절 후 2주부터 나타나 6주와 8주에 최고치를 나타낸 점과 이후 20주까지 지속적으로 나타난 점 등으로 보아 신생골 형성과 매우 관계가 있는 것으로 생각된다.

방사선 사진이 정적인 변화를 나타내는데 반하여 bone scan은 동적인 변화에 민감한 것으로 알려져 있어 골의 국소적인 질환과 전이성 종양 등의 진단에 더 예민하고 정밀한 방법으로 알려져 있다. 그러나 반응성 골생성을 나타내는 어떤 질환이든 방사성 동위원소의 흡수가 증가되므로 특이성은 적은 방법이다. 정상골 소견에 있어서 모든 관절은 나이와 대사 상태에 따라서 다양하게 나타나는데 목, 흉쇄골관절(sternoclavicular joint), 견갑골(scapula)모서리, 천장골관절(sacroiliac joint), 늑연골 접합부(costochondral junction)그리고 두개골 봉합선에서의 증가된 방사능은 정상 소견이다. 본 실험에 있어서도 특히 관절 부분 등에 국소적으로 흡수 증가된 사진을 볼 수 있었는데 이는 골절이 유발된 이후 반대측 다리에 상대적으로 실린 체중의 부하 때문에 생긴 초기 염증 및 관절염에 기인한 것으로 생각된다.

따라서 개의 요골 골절 치유과정에 따른 bone scintigraphy의 변화는, 방사선 사진에서 8주와 10주에 활발한 가골형성을 볼 수 있었던 것에 비하여, 골절 후 6주와 8주에서 뚜렷한 골 흡수 소견을 보였으며 정상측과의 대조 비율에 있어서도 최고치를 나타내고 있어 왕성한 신생골 형성시기에 ^{99m}Tc-MDP는 매우 민감한 것으로 나타났다. 그러나 정상요골에 있어서도 골 말단부와 관절부위의 고흡수 소견 등이 나타나 특이도는 낮은 것으로 사료된다.

결 론

개의 요골 골절 model에 단순 방사선 사진과 ^{99m}Tc-MDP를 이용하여 bone scintigraphy를 실시하였다. 각각 2주에서 2주 간격으로 20주간 측정하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 정상 요골의 경우 골간 전체에 걸친 동위원소 흡수 소견을 보였으며, 특히 골 말단부와 관절부위에 고흡수 소견을 보이고 있다.

2. 골절후 2주부터 20주까지 전 예에서 요골 전장에 걸친 골 흡수 증가 소견과 뚜렷한 골절부 국소 흡수 증가 소견을 보였다.

3. 골절 후 6주의 bone scan에서 가장 뚜렷한 요골 전장에 걸친 골 흡수 소견과 골절부 국소 흡수 증가 소견을 보였으며, 정상측과의 비율에서도 최고치를 나타내었다.

4. 방사선 사진은 2주에 가골이 형성되기 시작하여 8주에서 10주까지 활발한 신생골 형성 후 18주에 완전한 유합 소견을 보였다.

이상의 결과로 요골 골절 치유 과정중 bone scintigraphy의 변화는 골절 후 6주에서 가장 증가된 골 흡수 소견을 보여 신생골 형성에 따른 변화는 매우 민감한 것으로 나타났다. 그러나 정상 요골에 있어서도 말단부와 관절부위의 고흡수 소견 등이 나타나 그 특이도는 낮은 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Alberts KA, *et al.* Comparison of skeletal and bone marrow radionuclide scintimetry of femoral neck fracture. *Acta Orthop Scand.* 1984; 55: 612-615.
2. Brawner RW, Daniel GB. Nuclear imaging. *Vet Clin North Am.* 1993; 23: 379-398.
3. Dekel S, Lenthall G, Francis MJO. Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. *J Bone and Joint Surg.* 1981; 63-B: 185-189.
4. Deutsch SD, *et al.* Quantitative regional blood-flow analysis and its clinical application during routine bone-scanning. *J bone and Joint Sur.* 1981; 63-A: 295-305.
5. Front Dov, *et al.* Quantitative bone scintigraphy using SPECT. *J Nucl Med.* 1989; 30: 240-245.
6. Galasko CSB. The pathological basis for skeletal scintigraphy. *J Bone and Joint Sur.* 1975; 57-B: 353-359.
7. Genant HK, *et al.* Bone-seeking radionuclides: An in vivo study of factors affecting skeletal uptake. *Radiology* 1974; 113: 373-382.
8. Gregg PJ, *et al.* Scintigraphic Appearance of the tibia in the early stages following fracture. *Clinical Orthopaedics and Related res.* 1983; 175: 139-146.
9. Henkin RE, *et al.* The effect of radiopharmaceutical incubation time on bone scan quality. *Radiology* 1980; 135: 463-466.
10. Holmberg S, Thorngern K-G. Preoperative ^{99m}Tc-

- MDP scintimetry of femoral neck fractures. *Acta Orthop Scand.* 1984; 55: 430-435.
11. Hughes S. Radionuclides in orthopaedic surgery. *J Bone and Joint Surg.* 1980; 62-B: 141-150.
12. Jaudes PK. Comparison of radiography and radionuclide bone scanning in the detection of child abuse. *Pediatrics.* 1984; 73: 166-168.
13. Kirchner PT, Simon MA. Current concepts review radioisotopic evaluation of skeletal disease. *J Bone and Joint Sur.* 1981; 63-A: 673-681.
14. Leopold GR. Gray scale ultrasonic angiography of the upper abdomen. *Radiology.* 1975; 117: 665-667.
15. Lund B, *et al.* Evaluation of fracture healing in man by serial ^{99m}Tc-Sn-pyrophosphate scintimetry. 1978; 45: 435-439.
16. Martin P. Bone scintigraphy in the diagnosis and management of traumatic injury. *Semin Nucl Med.* 1983; 13: 104-122
17. Meyers MH, *et al.* Determination of the vascularity of the femoral head with technetium 99m-sulphur-colloid. *J Bone and Joint Surg.* 1977; 59A: 658-664.
18. Riggings RS, *et al.* Assessment of circulation in the femoral head by 18F scintigraphy. *J Nucl Med.* 1974; 15: 183-186.
19. Risteli J, *et al.* Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: A new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem.* 1993; 39: 635-640.
20. Rosenthal L, Hill RO, Chuang S. Observation on the use of ^{99m}Tc-phosphate imaging in peripheral bone trauma. *Radiology* 1976; 119: 637-641.
21. Sevitt S. Avascular necrosis and revascularisation of the femoral head after intracapsular fractures. *J Bone and Joint Sur* 1964; 46B: 270-296.
22. Siegel BA, *et al.* Skeletal uptake of ^{99m}Tc-diphosphonate in relation to local bone blood flow. *Radiology* 1976; 120: 121-123.
23. Spencer RP, *et al.* Role of bone scans in assessment of skeletal age. *Int J Nucl Med Biol.* 1981; 8: 33-38.
24. Subramanian G, *et al.* ^{99m}Tc-labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent. *Radiol.* 1972; 120: 701-704.
25. Wahner HW. Radionuclides in the diagnosis of fracture healing. *J Nucl Med.* 1978; 19: 1356-1358.
26. Wendeberg B. Mineral metabolism of fractures of the tibia in man studied with external counting of Sr⁸⁵. *Acta Orthop Scand(supp 52)* 1961; 1-79.
27. Williams TJ, Peck M. Role of prostaglandin-mediated vasodilatation in inflammation. *Nature* 1977; 270: 530-532.
28. Wilson MA. The effect of age on the quality bone scans using technetium-99m pyrophosphate. *Radiology* 1981; 703-705.