

Ergebnisse der digitalen Gammaencephalographie bei Hirntumoren; Vergleich von Wismut²⁰⁶, Quecksilber²⁰³-Neohydrin und Technetium^{99m}*

F. MUNDINGER und A. ASAI

Neurochirurgische Universitätsklinik, Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

Eingegangen am 29. August 1967

Der Wert der Gammaencephalographie zur Diagnostik cerebraler Erkrankungen ist heute unbestritten. Sie hat sich inzwischen im Rahmen der diagnostischen Untersuchungsmethoden ihren festen Platz erobert. Innerhalb des Untersuchungsganges sollte sie nach der neurologischen Untersuchung rangieren. Die Gammaencephalographie (GEG) ist komplikationslos, die Strahlenbelastung liegt in der Größenordnung einer Röntgen-Kontrast-Untersuchung. Sie ist dem Patienten zumutbar, da die Strahlenbelastung bei der zur Verwendung gelangenden Aktivitätsmenge die höchstzulässige Strahlendosis nicht überschreitet. Zur Anwendung gelangen das radiojodierte menschliche Serumalbumin (RIHSA), Wismut²⁰⁶-Citrat (Bi), Kupfer⁶⁴-EDTA (Cu), Arsen⁷⁴-Arsenat (As) und in den letzten Jahren Quecksilber²⁰³(197)-Neohydrin (Hg) und Technetium^{99m} (Tc) als Pertechetat. Methodisch stehen sich die Szintigraphie und die digitale Vielfeldermethode gegenüber. Während erstere (DI CHIRO, 1965; SWEET u. Mitarb., 1961; KUHLENDahl, 1966; WILCKE, 1965, 1966 u.a.m.) eine qualitative und z.B. beim Color-Scan auch eine semi-quantitative Beurteilung der Speicherungsherde zuläßt, sind die digitalen Meßmethoden (MUNDINGER, 1959—1966; PLANIOL, 1966; VAN DE WERFF u. Mitarb., 1962, 1964; WENDE, 1963) quantitativ und qualitativ. Es ist einleuchtend, daß quantitative Methoden einen größeren Informationsgehalt besitzen. Der zeitliche Aufwand ist für beide Methoden annähernd gleich. In Abteilungen mit zahlenmäßig großem Durchgang erfordern jedoch beide Methoden noch zuviel Zeit! Es steht zu erwarten, daß der Einsatz von Gamma-Kameras, insbesondere des digitalen Autofluoroskops zu einer erheblichen personellen und zeitlichen Einsparung führt. Der apparative Aufwand ist allerdings bei der digitalen Technik in der Regel geringer.

* Mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Ausgearbeitet nach einem Vortrag, gehalten auf dem III. Europäischen Kongreß für Neurochirurgie, Madrid, 23.—26. 4. 1967.

Die zur Verwendung gelangenden radioaktiven Isotopen oder -Verbindungen zeigen nach unseren biochemischen, experimentellen und klinischen Untersuchungen des Transportmechanismus und der biologischen Vorgänge an und in der Tumorzelle ein unterschiedliches Verhalten. Für die zeitabhängige Anreicherungshöhe in den verschiedenen Tumoren nach dem extravasalen Übertritt des Radioisotops (abhängig von der Capillarpermeabilitätsstörung im pathologischen Bereich) sind isotopenspezifische Stoffwechselvorgänge und Reaktionen in der Zellmembran und den einzelnen Zellkompartments ursächlich (GERHARD u. MUNDINGER, 1966; MUNDINGER, 1965; MUNDINGER u. GERHARD, 1963). Hierin liegt begründet, daß nicht nur abhängig vom Grad der Permeabilitätsstörung, sondern auch abhängig vom morphologischen Aufbau des Tumors (gefäß-, faser-, zell- und mitosereich) und vom verwendeten Radioisotop eine Klassifikation des Tumors zu erwarten ist.

Unsere vorliegenden Untersuchungen gelten der Frage, ob die in experimentellen Tumoren nachgewiesenen Anreicherungsunterschiede der drei radioaktiven Diagnostikisotopen Bi^{206} (MUNDINGER, 1958—1965), Hg^{203} (MUNDINGER, 1958, 1964) und $\text{Tc}^{99\text{m}}$ (MUNDINGER u. STEGNER, 1967) bei Tumoren sich auch klinisch (im GEG), bestätigen lassen und mit welcher Wahrscheinlichkeit mit diesen Radioisotopen eine exakte Lokalisations- und Artdiagnose aus dem GEG gestellt werden kann.

Material und Methodik

Aus einer Serie von über 2000 Gammaencephalogrammen der Jahre 1963—1966 haben wir 283 Hirntumoren beurteilt. Bei allen war durch eine Kraniotomie die Lokalisation und durch eine Biopsie mit histologischer Untersuchung¹ die Tumorart gesichert. Zum GEG bevorzugten wir die orthogonale, digitale Vielfeldermessung; denn nur durch sie läßt sich — für vergleichende Untersuchungen unabdingbar — mittels der gemessenen absoluten Werte quantitativ die Anreicherungshöhe und der zeitliche Anreicherungsverlauf ausreichend genau bestimmen. Die Patienten erhalten für das GEG mit Bi^{206} -Citrat eine Aktivität von $4,3 \mu\text{Ci/kg}$, mit Hg^{203} -Nh von $10 \mu\text{Ci/kg}$ und mit $\text{Tc}^{99\text{m}}$ von $72 \mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht i.v. appliziert. Die Messung des Bi^{206} erfolgt nach 1 und 24 Std, des Hg^{203} -Neohydrin nach 3 und 24 Std und des $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 1 Std nach der Injektion. Nach der gleichzeitig kombinierten Applikation von $\text{Tc}^{99\text{m}}$ und Hg^{203} -Nh werden dementsprechend bei dem Patienten die Messungen nach 1 Std (Tc) und nach 3 und 24 Std (Hg) vorgenommen. Zur digitalen Messung benutzen wir die Bleiabschirmung und zugleich Kollimatoreinrichtung von VAN DER WERFF². Sie besteht aus zwei seitlich einander gegenüberliegenden vertikalen Bleiplatten mit je 18 zylindrischen Bohrungen von $2,5 \text{ cm } \varnothing$. Die Bohrungen sind durch einen herausnehmbaren Bleikern verschließbar. Durch eine zusätzliche horizontale Bleiplatte an der Kopfunterlage und verschiebbliche Bleiziegel im Halsbereich sowie einer vertikal stehenden Bleiplatte scheitelwärts (dorsal) liegt der Kopf in einem nach gesichtswärts offenen rechteckigen Bleigehäuse (Abb. 1). Dadurch wird der 0-Effekt (background) durch teilweise Abschirmung der Umgebungs- und der von den großen Körperorganen herrührenden Streustrahlung herabgesetzt. In die dorsale Abdeck-

¹ Die histologischen Untersuchungen erfolgten dankenswerterweise durch Herrn Prof. Dr. H. NOTZEL, Leiter der neuropathologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Freiburg i. Br.

² Die Bleiabschirmung wurde uns freundlicherweise von der Fa. Philips-Duphar, Amsterdam, von der auch die benutzten Radioisotopen bezogen wurden, zur Verfügung gestellt.

platte ließen wir zusätzlich zehn Kollimator-Bohrungen anbringen, um horizontale Gehirnmessungen auszuführen. Der Kopf wird mittels eines Visierstabes so zentriert, daß die Mittelsagittale des Gehirns in der Mitte des Gehäuses und mit gleichem Abstand parallel zu den lateralen Kollimatorplatten und senkrecht zu der dorsalen Kollimatorplatte liegt. Dadurch ist für symmetrische Gehirnfelder die konstante Geometrie zur Detektoroberfläche hergestellt. Der Detektor ist im Bereich des Kristalles durch eine Bleimanschette, die in eine Steckhülse in die Bohrungen der Kollimatorplatte passend ausläuft, abgeschirmt. Zur leichten Handhabung des

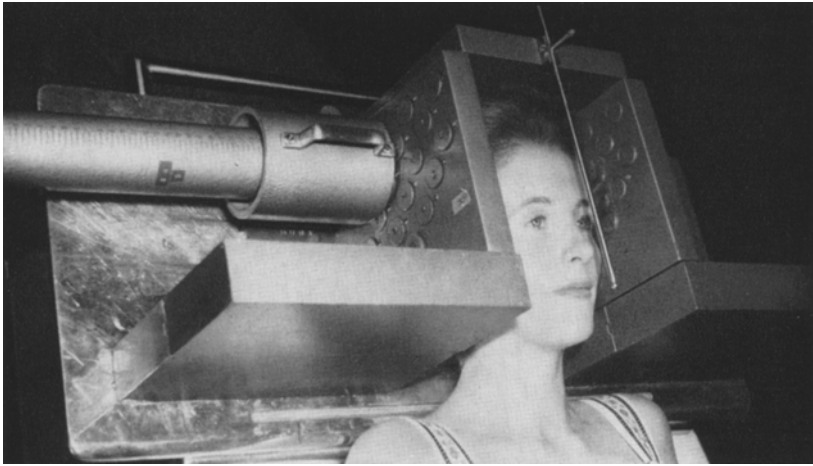


Abb.1. Bleiabschirmung und Kollimatoreinrichtung (nach VAN DER WERFF) zur digitalen Gammaencephalographie. Erläuterung siehe Text S. 298

Detektors haben wir ihn an einem rechteckigen Rahmen über eine Rolle mit Gegengewichten aufgehängt und austariert. Die Impulsraten (Impulse pro $\frac{1}{2}$ min) werden von den jeweils 18 symmetrisch einander gegenüberliegenden lateralen und von den 10 horizontalen Meßstellen mit einem Spektrometer-Szintillationszähler gemessen. Für das GEG mit Bi^{206} gelangen die emittierten energiereichen Gammaquanten zwischen 350 und 900 keV (MUNDINGER, 1959) für Hg^{203} die mono-energetische Gammastrahlung von 280 keV und für Tc^{99m} von 140 keV durch Zwischenschaltung eines Einkanaldiskriminators selektionierte zur Zählung.

Die niederenergetische Strahlung des Tc^{99m} und Hg^{203} erfordert nur einen Meßdurchgang. Die Messung der energiereichen Gammastrahlen des Bi^{206} führen wir auf Vorschlag von GABRIEL in zwei Meßdurchgängen durch. Dadurch ersparen wir uns stärkere Abschirmmaßnahmen des Detektors, die andernfalls erforderlich wären, um den 0-Effekt aus statistischen Gründen niedrig zu halten. Über jedem Meßfeld wird an die übliche Messung mit offenen Kollimatoren eine Zweitmessung angeschlossen, zu der die Kollimatoröffnung mit einem Bleikern von 5 cm Länge verschlossen ist. Somit erhalten wir den von den großen Körperorganen herrührenden, geometrieabhängigen „Background“ für die betreffenden Meßfelder, der dann von der Auswertung subtrahiert wird. Auf diese Art können wir auch gering speichernde Prozesse statistisch signifikant erfassen, die andernfalls infolge des hohen Nulleffektes mit seiner Fehlerstatistik keine signifikant erhöhten Werte ergeben würden.

Die Auswertung nehmen wir in Abänderung unseres früheren Verfahrens (MUNDINGER, 1958, 1961) auf statistischer Basis vor (MUNDINGER u. Mitarb., 1965). Von

einem gut altersdurchmischten Kollektiv cerebral gesunder Patienten, die wegen anderweitigen Erkrankungen (Bandscheiben, periphere Nervenverletzungen usw.) in unserer Behandlung waren, haben wir für die drei Radioisotopen und die oben angegebene Meßanordnung Normogramme aufgestellt. Hierzu haben wir von jeweils mehr als 30 Personen aus den prozentualen Impulsraten eines jeden Meßfeldes der

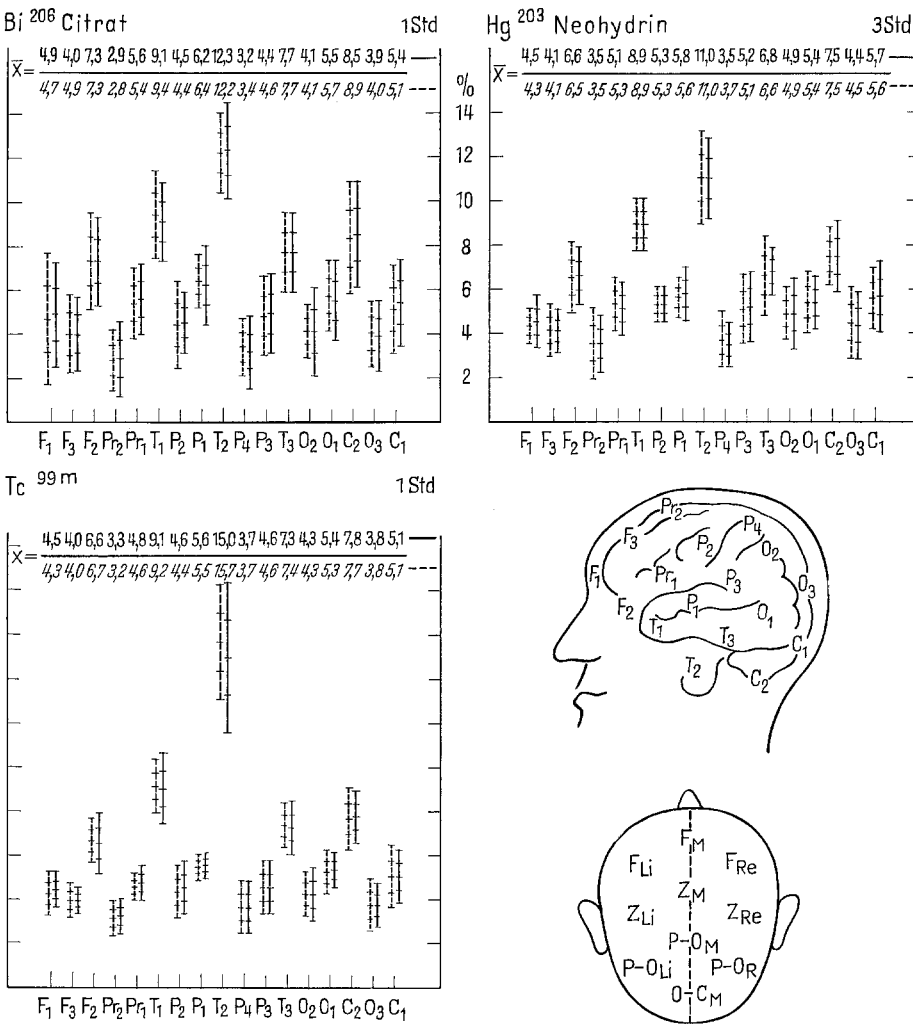


Abb. 2. Normogramme

linken, getrennt davon, der rechten Hemisphäre sowie der drei Horizontalreihen den arithmetischen Mittelwert und die 1- und 2 σ -Standard-Deviation berechnet und in Normogrammen aufgetragen (Abb. 2). Die unterschiedliche Aktivitätshöhe setzt sich ganz überwiegend aus der Blutaktivität, Anreicherung im Knochen, Muskulatur und Haut sowie der primären- und Streustrahlung der großen Körperorgane zusam-

men. Das gesunde Gehirn dagegen weist bei intakter Blut-Hirn-Schranke in Übereinstimmung mit unseren tierexperimentellen Befunden eine zu vernachlässigende Aktivität auf. Überschreitet oder unterschreitet die prozentuale Impulsrate die 2σ -Schranke, so ist der über dem entsprechenden Feld gemessene Aktivitätswert mit einer Wahrscheinlichkeit von 97% pathologisch (beim Überschreiten der 1σ -Schranke mit einer Wahrscheinlichkeit von 67%). Lokalisations- und artdiagnostische Beurteilungskriterien sind:

1. Intensität der Hyper- oder Hypoaktivität oberhalb oder unterhalb der 2σ -Schranke (in %).
2. Die Seitendifferenz zwischen den symmetrischen Meßfeldern (in %).
3. Die Anzahl der Meßfelder mit pathologischen Werten.
4. Die Änderung der Aktivitätswerte zwischen der ersten und zweiten Messung (Speicherungsquotient).
5. Die Gesamt-Hemisphärenaktivität zwischen rechts und links.
6. Bei der kombinierten Tc- und Hg-Serie das unterschiedliche Verhalten der beiden Radioisotopen über den pathologischen Meßfeldern.
7. Die anamnestischen Daten, der neurologische Untersuchungsbefund sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Andere Untersuchungsmethoden wie Elektroencephalographie, Luftencephalographie und Arteriographie haben wir nicht mit herangezogen.

Ergebnisse

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Auswertungen.

In der Tab. 1 sind vergleichend für die drei Radioisotopen und die Kombination von Hg und Tc, unterteilt nach den häufigsten Tumorarten,

Tabelle 1. *Ergebnisse der gammaencephalographischen Lokalisation von 283 Tumoren*

Tumorart	Bi ²⁰⁶ . Citrat			Hg ²⁰³ . Neohydrin			Tc ^{99m} . Pertechnetat			Kombina- tion von Hg ²⁰³ und Tc ^{99m}		
	+	(+)	—	+	(+)	—	+	(+)	—	+	(+)	—
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Meningiom	96	—	4	90	5	5	67	—	33	83	17	—
Glioblastom	100	—	—	100	—	—	72	14	14	100	—	—
Oligodendrogliom	87	—	13	95	5	—	89	—	11	100	—	—
Astrocytom	89		11	92	4	4	71	29	—	83	17	—
andere Tumoren	95		5	83	10	7	87	—	13	92	—	8
Anzahl der Tumoren	76			121			45			41		

die Ergebnisse der Lokalisation des Tumorsitzes eingetragen. Positiv [+] bedeutet: die Orts- und die Seitenlokalisation des gammaencephalographischen Herdes stimmt mit dem später operativ gesicherten Tumorsitz exakt überein. In den fraglich positiven Fällen ([+]) ist entweder nur die Ortslokalisation, nicht dagegen die Seitenlokalisation (rechte oder linke Hemisphäre) oder umgekehrt im GEG richtig beurteilt worden.

Negativ [—] heißt, weder die Orts- noch die Seitenlokalisation des Tumors konnte im Gammaencephalogramm ausgemacht werden.

Die beiden oberen Diagramme der Abb. 3 zeigen die artdiagnostischen Speicherungscharakteristica für die häufigsten Hirntumoren und für die

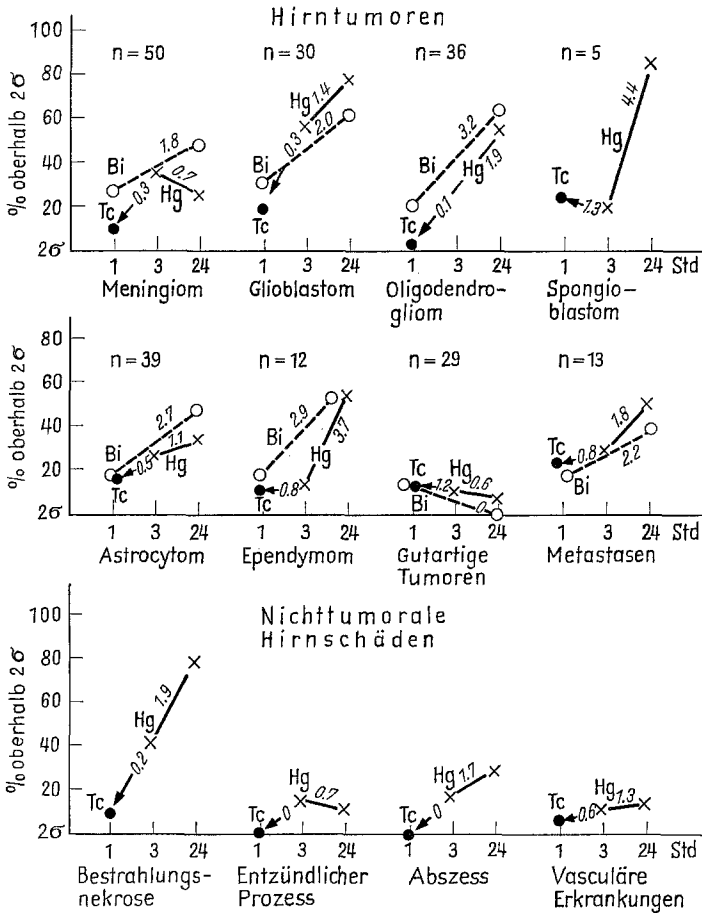


Abb. 3. Speicherungsverlauf und Akkumulationshöhe des GEG mit Bi^{206} , Hg^{203} und $\text{Tc}^{99\text{m}}$

drei Radioisotopen. Aufgetragen ist die mittlere prozentuale Hyperaktivität oberhalb der 2σ -Schranke. Den für die verschiedenen Tumoren angegebenen Speicherungsquotienten haben wir ermittelt, indem wir den zweiten Meßwert (für Bi und Hg 24 Std-Messung) der betreffenden pathologischen Tumorfelder durch den ersten Wert (Bi 1 Std; Hg 3 Std) dividiert haben. Der durch einen Pfeil nach dem 1 Std-Technetium-Wert

gerichtete Quotient ist von dem Quecksilber-Wert der ersten Messung abhängig und gilt für die Fälle, bei denen kombiniert Tc und Hg zur Anwendung kamen.

Das untere Diagramm der Abb. 3 veranschaulicht das unterschiedliche Speicherungsverhalten von einigen nichttumoralen, cerebralen Erkrankungen, die differentialdiagnostisch von Tumoren abgegrenzt werden können.

Tabelle 2. *Ergebnisse der gammaencephalographischen Artdiagnose bei 283 Tumoren*

Tumorart	Bi- ²⁰⁶			Hg ²⁰³			Tc ^{99m}			Kombination		
	Citrat			Neohydrin			(Pertechnetat)			von Hg und Tc		
	+	(+)	—	+	(+)	—	+	(+)	—	+	(+)	—
	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o
Meningiom	92	4	4	64	9	27	50	—	50	83	—	17
Glioblastom	100	—	—	86	7	7	42	29	29	72	14	14
Oligodendrogliom	76	12	12	65	30	5	33	22	45	67	22	11
Astrocytom	45	45	10	64	24	12	57	29	14	50	33	17
Andere Tumoren	73	23	4	55	13	32	44	12	44	46	54	—
Anzahl der Tumoren	76			121			45			41		

Tabelle 3. *Im GEG korrekt lokalisierte und klassifizierte subtentorielle und mittelliniennahe Tumoren (n = 36)*

	Bi ²⁰⁶ Citrat o/o	Hg ²⁰³ Neohydrin o/o	Tc ^{99m} Pertechnetat o/o	Kombination von Hg ²⁰³ , Nh und Tc ^{99m}
Subtentorielle Tumoren	100 (23)	94 (41)	100 (33)	94 (38)
Supratentorielle Tumoren der Mittellinie	83 (17)	98 (33)	71 (29)	90 (32)

() = davon korrekt lokalisiert, jedoch nicht klassifiziert.

Die Ergebnisse der gammaencephalographischen Tumorklassifikation gibt die Tab. 2 wieder. Positiv [+] bedeutet: Die gammaencephalographisch gestellte Artdiagnose ist durch den histologischen Befund bestätigt worden. Fraglich positiv [(+)] heißt, daß gammaencephalographisch nur eine Einteilung in den Oberbegriff „Tumor der Gliomreihe oder gutartiger Tumor usw.“ möglich gewesen ist, jedoch nicht der Tumortyp exakt angegeben werden konnte. Negativ [—] sind die Fälle, bei denen zwar ein Tumor operativ gesichert wurde, jedoch die gammaencephalographisch ausgesprochene Tumorklassifikation histologisch nicht bestätigt worden ist, z. B. die histologische Untersuchung ein Oligodendro-

gliom ergeben hat, gammaencephalographisch wir jedoch ein Ependymom vermutet haben.

Die Tumoren der hinteren Schädelgrube und der Mittellinie haben wir in der Tab.3 aus der Gesamtzahl der 283 Tumoren gesondert herausgezogen. Die in Klammern angeführten Prozentzahlen bedeuten wie in

Tabelle 4. Zusammenfassung der GEG-Ergebnisse bei 283 Tumoren

	Bi ²⁰⁶ - Citrat %	Hg ²⁰³ - Neohydrin %	Tc ^{99m} (Pertechnetat) %	Kombination von Hg ²⁰³ + Tc ^{99m} %
Korrekt lokalisiert	94	96	87	97
Korrekt klassifiziert	79 (15)	80 (17)	62 (18)	90 (29)
Anzahl der Tumoren	76	121	45	41

() Keine exakte Übereinstimmung mit dem histologischen Befund; jedoch korrekte Bestimmung der Tumorgruppe.

der folgenden Tab.4 und in der Kolumne „fraglich positiv [(+)]“ der Tab.2, daß nur eine Lokalisation der Tumorgruppe, z.B. Gliom, möglich gewesen ist, jedoch keine exakte, mit dem histologischen Bild übereinstimmende Klassifikation.

Die Tab.4 gibt zusammenfassend für die drei Radioisotopen und die Kombination Tc mit Hg den Mittelwert der korrekt lokalisierten und korrekt klassifizierten Tumoren.

Besprechung der Ergebnisse

Die Lokalisation von Hirntumoren ist sowohl mit den szintigraphischen als auch digitalen Techniken in einem hohen Prozentsatz möglich. Innerhalb einer Sammelstatistik, basierend auf 12585 Gammaencephalographien von 29 Autorengruppen (veröffentlicht zwischen 1961 und 1964) haben wir für die richtige Lokalisation mit Hg²⁰³-Neohydrin den Mittelwert von $87,9 \pm 7,4\%$ und für Bi²⁰⁶-Citrat von $90,5 \pm 1,5\%$ errechnet (MUNDINGER, 1965). Etwas niedriger liegen die Zahlen für die anderen eingangs erwähnten Radioisotope (Jod¹³¹-Verbindungen $81,8 \pm 12,3\%$; As⁷⁴, Cu⁶⁴ $83,6 \pm 7,2\%$). Für das Tc^{99m} haben wir aus den 912 Fällen von McAFEE (1964), HARPER (1964) und QUINN (1965) einen Mittelwert von $81,7 \pm 2,4\%$ ermittelt (weitere Übersichten in: PLANIOL, 1966; WILCKE, 1966). In unserer Serie sind mit der Kombination Hg und Tc 97% aller Tumoren richtig lokalisiert worden (Tab.4), gefolgt von Hg²⁰³ (96%), Bi (94%) und Tc (87%). Die relativ höhere Versagerquote mit Tc ist durch noch kleine mittelliniennahe, temporobasale und cerebelläre Tumoren verursacht. Infolge der geringeren Halbwertsschichtdicke der niederenergetischen

Gammastrahlung des Tc wird bei diesen Lokalisationen ein Teil der Gammaquanten noch innerhalb des Gehirns im Knochen und in den Weichteilen absorbiert. Bei der an sich schon geringeren Anreicherung des Tc im Vergleich zu den anderen beiden Radioisotopen kann dann an der Kopfoberfläche keine signifikante Hyperaktivität mehr nachgewiesen werden. In unserem bioptischen Material finden wir (zusammen mit KRAINICK) einen Tumor-Hirn-Quotienten von nur $2,8 \pm 1,3$, bei experimentellen soliden Yoshida-Tumoren (MUNDINGER u. STEGNER) nach 1 Std von $4,3 \pm 0,6$ und bei den DS-Carcinomen von $5,1 \pm 1,4$. Es wäre noch die Eigenspeicherung der temporalen und Nackenmuskulatur in Betracht zu ziehen. Sie ergibt bei unseren Auswertmethoden jedoch keinen Störfaktor, da sie im Normogramm miterfaßt ist. Die Meningiome haben wir in 96% mit Bi richtig lokalisiert (siehe Tab.3). Über einen gleich hohen Prozentsatz berichten WILCKE (1966), SWEET u. Mitarb. (1961) mit As und Cu. PLANIOL (1966) erhält mit RIHSA in 93% eine korrekte Lokalisation. Das Tc-GEG ausgenommen (72%), sind in unserer Serie alle Glioblastome exakt lokalisiert worden (WILCKE, 1966, 82%; SWEET u. Mitarb., 1961, 96%; PLANIOL, 1966, 92%). Für die Lokalisation der Oligodendrogliome erweist sich uns die Kombination Hg + Tc am zuverlässigsten (100% unserer Fälle). Auch mit den anderen Isotopen liegt mit 87–95% die Lokalisationsrate der Oligodendrogliome ebenfalls höher als mit den szintigraphischen Methoden. Diese relativ höhere Versagerquote der Szintigraphie dürfte daher mehr auf die Grenze der szintigraphischen Nachweisttechnik zurückzuführen sein als auf die Radioisotopen selbst (BRENNER u. Mitarb., 1964; GOODRICH u. TUTOR, 1965; WILCKE, 1966). Dies gilt insbesondere für die im Vergleich zum Normalhirn gering speichernden Astrocytome, die schon immer ein Sorgenkind der Gammaencephalographie waren. Wir haben die Astrocytome mit Bi in 89% und mit Hg in 92% der Fälle richtig lokalisiert. Vergleichsweise geben PLANIOL mit RIHSA 57%, SWEET u. Mitarb. (1961) mit As 67% und mit Cu⁶⁴ 75% und WILCKE 60% an.

Am Beispiel der Astrocytome wird somit der Vorteil der quantitativen statistischen Auswertmethode besonders deutlich. Ähnliches gilt auch für die übrigen Tumoren (Metastasen, Sarkome, Neurinome usw.).

Bei Verdacht auf Tumoren der hinteren Schädelgrube fertigen eine Reihe von Untersuchern keine Gammaencephalogramme mehr an. WILCKE (1966) sagt, der diagnostische Wert sei hinsichtlich des Nachweises und Ausschlusses von Kleinhirntumoren gering, da „die Aktivität in den Nackenmuskeln die Nachweisbarkeit einer lokalisierten Anreicherung im Kleinhirn erschwert“. Dies mag für die Positronenzintigraphie zutreffen, ähnlich wie für die Gammaszintigraphie temporobasaler Tumoren mit Jod¹³¹-Verbindungen und mit Tc^{99m}, gilt offenbar jedoch nicht für die digitalen Methoden. So hatte PLANIOL 77% der Hemisphären-

tumoren des Kleinhirns richtig lokalisiert, mit unserer Methode konnten wir 94—100% der Kleinhirntumoren erkennen. Allerdings ist die Klassifikation schwieriger als bei den Großhirntumoren, nicht dagegen die differentialdiagnostische Abgrenzung entzündlicher Prozesse und Mißbildungen; denn diese weisen eine pathologische Hyperaktivität von weniger als 15% oberhalb der 2σ -Schranke auf, die Tumoren dagegen zeigen immer eine höhere prozentuale Hyperaktivität. Auf diese spezielle Problematik werden wir an anderer Stelle noch näher eingehen (MUNDINGER u. ASAI).

Über den Nachweis und Ausschluß der Tumoren hinaus richten sich in den letzten Jahren die Bemühungen darauf, aus dem gammaencephalographischen Befund den Tumor zu klassifizieren. Diese Bestrebungen sind einerseits gerade im Hinblick auf die Indikationsstellung zur Operation und das operative Vorgehen verständlich, zum anderen könnten den Patienten belastende weitere diagnostische Untersuchungen wie z.B. die Ventrikulographie bei Tumoren der hinteren Schädelgrube erspart werden. Auch zur Früherkennung von Rezidiven (WENDE, 1966) und zur Abgrenzung der Strahlennekrosen von Rest- oder Rezidivtumoren, um die lokalisierte Nachbestrahlung mit Radioisotopen (MUNDINGER, 1961, 1966; MUNDINGER u. SAUERWEIN, 1966) möglichst auf den Tumor zu beschränken, würde das GEG eine große Hilfe bedeuten. Zur Klassifikation von Tumoren erscheinen von vornherein Radioisotope, die Verlaufsuntersuchungen zulassen, und quantitative Auswertemethoden aussichtsreicher als eine einmalige Messung (Cu^{64} , $\text{Tc}^{99\text{m}}$) und qualitative Nachweistechiken (Szintigraphie). Dem erfahrenen Untersucher dürfte es dennoch möglich sein, aus dem Szintigramm auf Grund einiger Kriterien (scharfe oder unscharfe Begrenzung, Aktivitätsdichte, Ausdehnung des Herdes usw.) artdiagnostische Schlüsse zu ziehen, worauf KUHLENDAHL u. HIRSCHBIEGEL (1966, 1967) hingewiesen haben.

Unsere quantitativen Auswertungen haben zur Aufstellung eines Diagramms geführt, das die durchschnittliche Speicherungshöhe und das zeitliche Speicherungsverhalten (Speicherungsquotient) einzelner Tumoren charakterisiert (Abb. 3). Danach ist für Bi und Hg nach 1 bzw. 3 Std die Speicherung für die einzelnen Tumorarten über den Tumorfeldern unterschiedlich hoch ($> 20\%$). Beiden Radioisotopen ist gemeinsam, daß sie sich nach 24 Std im Glioblastom, Oligodendrogliom, Ependymom und in Metastasen gegenüber dem Ausgangswert um weitere 20—50% erhöht einlagern. Der Anreicherungsquotient ist für beide Radioisotopen tumorabhängig unterschiedlich groß. Im Astrocytom dagegen hält sich die Hg-Konzentration — im Gegensatz zu Wismut — auf einem Plateau. Im Meningiom und den anderen gutartigen Tumoren (z.B. Neurinom) fällt die Hg-Konzentration nach 24 Std ab, bei den benignen Tumoren auch die Bi-Konzentration.

Die Tc-Speicherung andererseits ist bei allen Tumoren niedrig und ohne signifikanten Unterschied. Im Oligodendrogliom erreicht die Anreicherung sogar nur die obere 2σ -Schranke oder überschreitet sie um nur wenige Prozent. Dieses erklärt die vergleichsweise weniger befriedigenden Ergebnisse mit der Tc-Messung allein (Tab. 2). Erst die — auch meßtechnisch günstige — Kombination von Tc mit Hg ergibt ebenfalls typische Charakteristica, mit denen wir die Klassifikationsresultate erheblich verbessert haben. Die Kombination hat zudem den Vorteil, bei der überwiegenden Zahl der Fälle eine differentialdiagnostische Abgrenzung nicht-tumoraler Prozesse zu ermöglichen (Abb. 3). Wie aus dem Vergleich der beiden Diagramme zu ersehen ist, reichert sich nämlich bei letzterem das Tc nicht oder nur gering an, und die Speicherung des Hg ist immer niedriger als 20% (mit Ausnahme des 24 Std.-Wertes der abgekapselten Abscesse). Besonders wertvoll ist das kombinierte GEG zur Abgrenzung der Strahlennekrosen oder der operationstraumatischen Schädigungen von eventuell noch vorhandenen Rest- oder Rezidivtumoren (Abb. 4); denn die Strahlennekrosen lagern das Hg mit einem hohen Speicherungsquotienten ein, nicht dagegen das Tc (obere Grenzwerte).

Zur Auswertung unserer artdiagnostischen Ergebnisse ist allerdings hinzuzufügen, daß wir bei allen Fällen die Dauer der Krankheitsanamnese (langsam oder schnell wachsende Tumoren) und die BSG (Metastasen) mit herangezogen haben. Ohne Berücksichtigung dieser beiden Daten ist die artdiagnostische Aussage in durchschnittlich 67% unserer Fälle histologisch bestätigt worden. Bei der Auswertung sich von derartigen Daten freizumachen und danach den Wert einer Methode einzuschätzen, erscheint uns nicht vorteilhaft; denn auch für die Beurteilung des Elektrencephalo- und Arteriogramms werden heute allgemein die anamnestischen und klinischen Daten mit herangezogen.

Wir haben die Meningiome mit Wismut in 92%, mit der Hg-Tc-Kombination in 83% am häufigsten richtig klassifiziert. Die Glioblastome sind mit Bi in allen Fällen, mit Hg in 86% richtig eingeordnet worden. Bei den Oligodendrogliomen bringen das Bi (76%) und die kombinierte Methode (67%) die höchste Erfolgsquote, bei den Astrocytomen das Hg (64%) und bei den übrigen Tumortypen wiederum das Bi (73%). Vergleichsweise wenig befriedigend ist die Klassifikationsrate mit Tc allein (33–50%). Somit ist mit Ausnahme der Astrocytome die GEG-Klassifikation mit Bi und der kombinierten Tc-Hg-Methode am ergiebigsten. Es stellt sich hier die Frage, welchen der drei untersuchten Radioisotopen für das GEG der Vorzug zu geben ist. Sowohl die lokalisatorischen als auch artdiagnostischen Auswertungen lassen erkennen, daß mit Bi²⁰⁶-Citrat und der kombinierten Methode mit Tc^{99m} und Hg²⁰³-Neohydrin die besten Resultate zu erzielen sind (Tab. 1–3). Der Vorteil des Bi liegt in Übereinstimmung mit unseren experimentellen und biochemischen Untersuchungen (MUN-

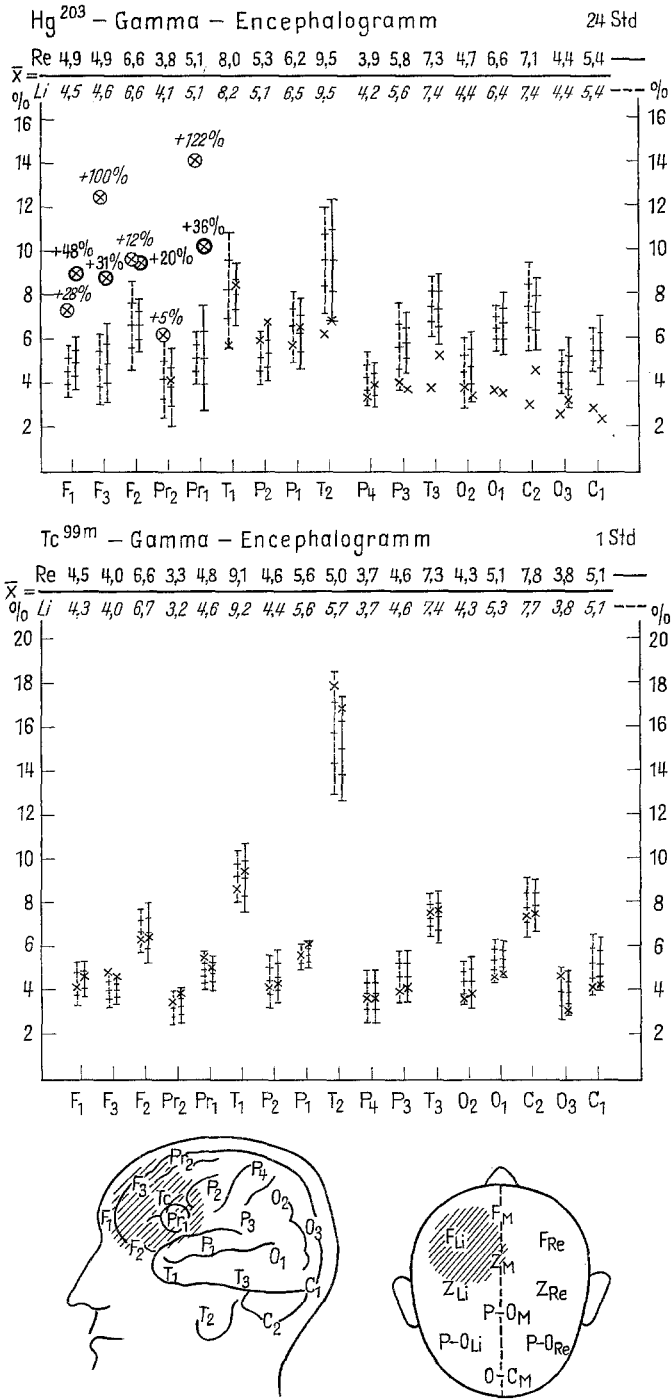


Abb. 4 (Legende siehe S. 309)

DINGER, 1957, 1958, 1959; MUNDINGER u. GERHARD, 1963; GERHARD u. MUNDINGER, 1966) in der zuverlässigen artdiagnostischen Aussage. Die Meningiome, Astrocytome und Tumortypen außerhalb der Gliomreihe sind in einem höheren Prozentsatz zu lokalisieren und die Meningiome, Glioblastome, Oligodendrogliome und anderen Tumoren, die nicht der Gliomreihe angehören, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu klassifizieren. Mit der kombinierten Tc-Hg-Methode andererseits ist nach unseren Erfahrungen die Abgrenzung von Tumoren gegenüber anderen cerebralen Prozessen ergiebiger und die Unterscheidung von Strahlennekrosen, Cysten, Infarkten und Gefäßprozessen besser möglich. Auch ist der zeitliche Aufwand für die Messung und Auswertung mit der kombinierten Methode um ca. 25% geringer als mit Bi. Die Strahlenbelastung spielt für die Bewertung keine Rolle. Zwar ist die Ganzkörperbelastung bei den verwendeten Bi^{206} -Aktivitäten höher (ca. 2 Rad) als mit der Kombination $\text{Hg}^{203} + \text{Tc}^{99\text{m}}$ (0,5 Rad) aber etwa gleich hoch wie mit As^{74} oder RIHSA. Für das kritische Organ, die Niere, beträgt die Strahlenbelastung des Bi 17–23 Rad (MUNDINGER, 1958, 1961, 1966) bzw. 13 Rad (DUGGAN u. Mitarb., 1964) und für die Kombination $\text{Hg}^{203} + \text{Tc}^{99\text{m}}$ 20–25 Rad (BENDER). Sie liegt somit in der Größenordnung von Röntgenkontrastuntersuchungen. Auch haben wir in keinem unserer Fälle im Verlaufe der letzten 10 Jahre eine Nierenschädigung — weder morphologisch noch klinisch — beobachtet.

Mit Hg^{203} -Neohydrin allein und im besonderen mit $\text{Tc}^{99\text{m}}$ ist vergleichsweise das positive lokalisatorische und artdiagnostische Resultat schlechter. Insbesondere bietet die alleinige Verwendung des $\text{Tc}^{99\text{m}}$ nach unseren Auswertungen und mit unserer Methodik des GEG keinen Vorteil. Die günstige kurze Halbwertszeit, niedrige Strahlenbelastung und die Möglichkeit durch einen Molybdän⁹⁹-Generator („Stercow“) jederzeit und wirtschaftlich größere Aktivitätsmengen von $\text{Tc}^{99\text{m}}$ zur Verfügung zu haben, wiegen die informatorische Einbuße nicht auf.

Abschließend können wir somit feststellen:

Unter dem Blickwinkel des Tumornachweises oder -Ausschlusses, der Tumorlokalisation und -Klassifikation sind bei Anwendung der digitalen Methode dem Bi^{206} -Citrat und unter dem Blickwinkel einer noch zusätz-

Abb. 4. Sykran S., 30 Jahre. GEG: 3,6 mCi $\text{Tc}^{99\text{m}}$ + 0,5 mCi Hg^{203} -Neohydrin am 12. 6. 1966. Oligodendrogliom 10 Monate nach lokalisierter, interstitieller Iridium¹⁹²-GammaMed-Bestrahlung. Das obere Gammaencephalogramm mit Hg^{203} -Neohydrin zeigt eine ausgedehnte pathologische Hyperaktivität fronto-präzentral, das untere Gammaencephalogramm mit $\text{Tc}^{99\text{m}}$ nur einen oberen Grenzwert präzentral. Es ist dies der typische Befund für die mit Hg markierte Strahlennekrose, jedoch ohne Zeichen eines Resttumors, der üblicherweise auch das Tc speichert. Bei der Reoperation fanden wir, dem Quecksilber-Befund entsprechend, nur Strahlennekrosen aber keinen Tumor

lichen differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber nichttumoralen cerebralen Prozessen der Kombination Tc^{99m} mit Hg^{203} -Neohydrin der Vorzug zu geben. Es wird naturgemäß immer Fälle geben, bei denen entweder das Wismut oder die Kombination versagt und auch die anderen diagnostischen Methoden (EEG, Angiographie, Encephalographie usw.) keine zusätzliche Sicherung der Diagnose zulassen, nach dem klinischen Bild und Verlauf aber ein raumverdrängender Prozeß vorhanden sein muß. In diesen Fällen können dann die GEGs mit allen drei Radioisotopen, die sich gegenseitig ergänzen, dazu verhelfen, die Diagnose frühzeitig zu stellen. Es fehlt hier der Platz, auf derartige interessante Fälle, von denen wir über eine ganze Reihe in unserem Material verfügen, noch näher einzugehen. Wir müssen uns daher mit diesem Hinweis begnügen.

Zusammenfassung

Die vergleichende Auswertung der Gammaencephalogramme mit den Radio-Isotopen Wismut (Bi^{206} -Citrat), Quecksilber (Hg^{203} -Neohydrin) und Technetium (Tc^{99m} -Pertechnetat) von 283 operativ und histologisch gesicherten Tumoren ergibt:

1. Die digitale Methode der Gammaencephalogramme mit Auswertung auf statistischer Basis (Abweichung vom Normogramm) führt zu sehr guten lokalisatorischen Resultaten und artdiagnostischen Hinweisen.

2. Die Verwendung von Tc^{99m} allein ist unbefriedigend, da tiefliegende, temporo-basale und subtentorielle Tumoren weniger häufig zur Darstellung gelangen. Insbesondere ist die richtige artdiagnostische Zuordnung mit nur 62% vergleichsweise niedrig.

3. Mit Bi^{206} ist in 94% eine exakte Lokalisation und in 79% eine mit dem histologischen Bild übereinstimmende richtige Klassifikation der Tumoren möglich (darunter bei 15% eine grobe Gruppeneinteilung). Der Vorteil des Bi liegt in der hohen Quote mit richtiger Tumorklassifikation.

4. Die meßtechnisch günstige, gleichzeitige Anwendung der *Kombination Tc^{99m} und Hg^{203} -Neohydrin* zeigt ähnlich gute Resultate (97% exakte Lokalisation, 90% korrekte Klassifikation, darunter allerdings bei 29% nur grobe Gruppeneinteilung!). Der Vorteil dieser Kombination liegt in der besseren zusätzlichen differentialdiagnostischen Abgrenzung des Tumors von Ödemzonen, Cysten, Nekrosen und von anderen nichttumoralen cerebralen Prozessen (Infarkt, entzündliche, degenerative und Gefäßprozesse).

Summary

Comparative evaluation of gammaencephalograms was carried out by us in 283 tumors (which were verified by surgical intervention and histological examination) selected from a series of over 2000 gammaencephalograms. We used Bi^{206} -Citrate, Hg^{203} -Neohydrin and Tc^{99m} (Pertechnetate). Results were as follows:

1. The digital method of gammaencephalography with evaluation on statistical basis (deviation from normogram) produces very good positive results regarding localization and diagnosis of kind.

2. Sole application of Tc-99 m is unsatisfactory because deep-seated, temporobasal, and subtentorial tumors are less frequently demonstrated. Particularly the percentage of correct classifications of tumor kind (only 62%) is comparatively low.

3. Bi-206 permits exact localization in 94% and correct classification (in accordance with the histological finding) in 79% (in 15% of which only rough classification was possible). The advantage of Bi-206 lies in the high rate with correct classification of tumors.

4. Simultaneous combined application of Tc-99 m and Hg-203-Nh (favorable from a technical point of view) shows similarly good results (exact localization in 97%, correct classification in 90%, although in 29% of these classification is only rough). The advantage of this combination lies in the better additional diagnostic differentiation of the tumor from edematous zone, cysts, necroses, and other non-tumorous cerebral processes (infarct, inflammatory, degenerative and vascular processes).

Literatur

- BLAU, M., and M. A. BENDER: Radiomercury (Hg^{203}) labeled Neohydrin: a new agent for brain tumor localization. *J. nucl. Med.* **3**, 83—93 (1962).
- BRENNER, M., T. A. PIHKANEN, and A. VOUTILAINEN: Brain scanning: A new examination method for intracranial diseases. *Duodecim (Helsinki)* **80**, 915 (1964).
- CHIRO, G. DI: Three dimensional brain scanning. *Journées de Neuro-Radiologie, Strasbourg*, 24. 9. 1963. In: *Radio-Isotopes et affections du Système nerveux central*, S. 35—49, hrsg. von TH. PLANIOL. Paris: Masson & Cie. 1965.
- DUGGAN, M. H., J. BRICE, E. JONES, J. R. MALLARD, and M. J. MYERS: Scanning techniques for brain tumour localization. Intern. Atomic Energy Agency, Symposium of Medical Radioisotope Scanning, Athen, 20.—24. 4. 1964.
- GERHARD, H., F. MUNDINGER, E. GABRIEL u. H. WALDBAUR: Neuere Untersuchungen über die Tumoranreicherung radioaktiver Schwermetallisotope (^{203}Hg , ^{206}Bi und ^{64}Cu). In: *Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie*, S. 229—237, hrsg. von G. HOFFMANN. Stuttgart: F. K. Schattauer 1965.
- GOODRICH, J. K., and F. T. TUTOR: The isotope encephalogram in brain tumor diagnosis. *J. nucl. Med.* **6**, 541—548 (1965).
- HARPER, P. V., R. A. FINK, R. BECK, D. CHARLESTON, and J. P. EVANS: Rapid brain scanning with technetium-99 m. VII. Symposium Neuroradiologicum, New York, 20.—25. 9. 1964.
- HIRSCHBIEGEL, H.: Die Hirnszintigraphie. Vortr. Neurochirurgen-Kongreß, Konstanz/Bodensee, 15.—17. 9. 1966.
- KUHLEND AHL, H.: Diskussionsbemerkung. Vortr. Symp. über diagnostische und therapeutische Fragen bei Hirntumoren. Hannover, 10.—11. 2. 1967.
- McAFEE, J. G., C. F. FUEGER, H. S. STERN, H. N. WAGNER jr., and T. MIGITA: $\text{Tc}^{99\text{m}}$ pertechnetate for brain scanning. *J. nucl. Med.* **5**, 811—827 (1964).
- MUNDINGER, F.: Ricerche sperimentali e cliniche con bismuto radioattivo (Bi^{206}) sul problema della localizzazione diagnostica di tumori. *Farmaco Ed. sci.* **12**, 90—97 (1957).

- MUNDINGER, F.: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen mit Radio-Wismut (Bi_{83}^{206}) zur Lokalisationsdiagnostik von Tumoren. *Fortschr. Röntgenstr.* **86**, 118—123 (1957).
- Die klinische Radio-Lokalisationsdiagnose von Hirngeschwülsten mit dem neuen Schwermetall-Isotop 6,4 Tage Radio-Wismut (Bi_{83}^{206}). Zugleich eine Tracer-Studie über den Verteilungsverlauf inkorporierter markierter organischer und anorganischer Wismutverbindungen im experimentellen Tumor und Ratten-Organismus. Habilitationsschrift, Freiburg 1958.
 - Radio-Wismut (Bi_{83}^{206}) als neues, spezifisches Hirntumordiagnostikum. *Acta neurochir. (Wien)* **6**, 146—154 (1959).
 - Ergebnisse der extrakraniellen Lokalisation und Artdiagnose von Hirntumoren mit Bi_{83}^{206} . *Nucl.-Med. (Stuttg.)* **1**, 167—174 (1959).
 - Radio-Isotopen-Untersuchungen des Gehirns. In LOEW, F.: Bericht über das Kolloquium der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie. *Acta neurochir. (Wien)* **13**, 172—173 (1965).
 - , u. H. GERHARD: Untersuchungen über die Verteilung der zur Hirntumordiagnostik verwendeten Radioisotope in der Blutbahn, in experimentellen Tumoren und menschlichen Hirngeschwülsten. *Acta neurochir.* **11**, 398—415 (1963).
 - — Investigations on blood transport and distribution in normal tissue and tumour cells of radio-isotopes used for brain tumour localisation (Cu^{64} , As^{74} , I^{131} -Albumin, Hg^{203} -Neohydrin and Bi^{206}). 2. Europ. Congr. Neurol. Surg., Rom 1963. *Excerpta med. (Amst.)*, Int. Congr. Series **60**, 57 (1963).
- PLANIOL, T.: Gamma-Encephalography after ten years of utilization in neurosurgery. *Progr. neurol. Surg.* **1**, 93—147 (1966).
- QUINN, J. L.: $\text{Tc}^{99\text{m}}$ pertechnetate for brain scanning. *Radiology* **84**, 354—355 (1965).
- W. HAUSER, and I. CIRIC: Analysis of 100 consecutive abnormal brain scans using $\text{Tc}^{99\text{m}}$ as pertechnetate. *J. nucl. Med.* **6**, 333 (1965).
- SWEET, W. H., J. MEALY jr., S. ARONOW, and G. L. BROWNELL: Localization of focal intracranial lesions by scanning of rays from positron-emitting isotopes. *Clin. Neurosurg.* **7**, 159—197 (1961).
- VAN DER WERFF, J. T.: Localization of intracranial processus by means of radioisotopes. *J. belge Radiol.* **45**, 167—169 (1962).
- J. J. PRICK, H. A. D. WALDER, and EN TAN WEN HIAN: Gamma-encefalografie. *Ned. T. Geneesk.* **108**, 646—651 (1964).
- WENDE, S.: Technik und Wert der Gamma-Encephalographie. *Fortschr. Röntgenstr.* **98**, 466 (1963).
- Ergebnisse der Hirntumordiagnostik mit radioaktiven Substanzen. *Acta radiol. (Stockh.)* **1**, 972—980 (1963).
 - Verlaufsuntersuchungen bei Hirntumoren mit radioaktiven Isotopen. *Acta radiol. (Stockh.)* **5**, 928—935 (1966).
- WILCKE, O.: The value of positrocephalography in the diagnosis and differential-diagnosis of intracranial space occupying lesions. *Journées de Neuro-Radiologie de Strasbourg* 23.—24. 9. 1963. In: *Radio-Isotopes et affections du Système nerveux central*, pp. 7—19, hrsg. von TH. PLANIOL. Paris: Masson & Cie. 1965.
- Isotopendiagnostik in der Neurochirurgie. *Acta neurochir. Suppl.* **XV**, 1—160 (1966).

Prof. Dr. F. MUNDINGER

Dr. A. ASAI

Neurochirurgische Universitätsklinik
78 Freiburg i. Br., Hugstetter Straße 55