

# Erfahrungen mit der lokalen Strahlenbehandlung inoperabler Zwischenhirn- und Basalganglentumoren mit der stereotaktischen Permanent-Implantation von Iridium-192 \*

F. MUNDINGER und E. METZEL

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

Eingegangen am 24. August 1968

## *Results of Local Irradiation of Inoperable Tumors of the Diencephalon and Basal Ganglia by Stereotaxic Implantation of Iridium-192*

*Summary.* This paper reports on a new method for the palliative treatment of inoperable diencephalic and basal ganglia tumors: the stereotaxic interstitial permanent implantation of Iridium-192 for protracted long-time irradiation. First of all the location and size of the tumor are approximated with the help of ventriculoneuroangiographic, angiographic and gammaencephalographic methods. After excision of small tissue particles with the implantation cannula which penetrates the tumor axially, the tumor is histologically classified and its size is determined. In spherical tumors the radioactive Iridium-192-wires (0.3 mm in diameter and of variable length) are implanted in the center, in conical and cylindrical tumors in the axis produced by the penetration of the tumor. The amount of activity to be implanted is calculated in such a way that 10,000 Rad are absorbed by the peripheral infiltrated tumor zone during a clinical accumulation period of 203 days (= the 2.7-fold of the half-life). 7 cases (1 oligodendrogloma, 2 spongioblastomas, 4 astrocytomas), which were followed-up over 26 months, illustrate the technical procedure and the palliative improvement. In 4 cases the neurological defects (epileptic attacks, pareses, disturbances of vision, extrapyramidal motor hyperkinesia) and mental disturbances (lack of conation, decrease of intellectual capacity, akinetic-mutistic syndrome) almost completely disappeared in correspondence with the accumulation of dosage. Other cases with shorter follow-up showed improvement. In two cases (unilateral foramen of Monroe block, aqueduct block associated with hydrocephalus occulus) the irradiation was successfully aided by the additional implantation of a ventriculo-auricular shunt (after SPRITZ-HOLTER or PUDENZ) in order to remove the increased intracranial pressure.

*Key-Words:* Protracted Iridium-192-Irradiation — Inoperable Diencephalic Tumors — Stereotaxis — Bioptic Control-Dosimetry.

*Zusammenfassung.* Es wird über eine neue Methode zur Palliativ-Behandlung inoperabler Zwischenhirn- und Basalganglentumoren berichtet: die stereotaktische interstitielle Permanent-Implantation von Iridium-192 zur protrahierten Langzeitbestrahlung.

\* Auszugsweise vorgetragen auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Göttingen 19.—22. Juni 1968.

Mit der ventriculo-encephalotomographischen, angiographischen und  $\gamma$ -encephalographischen Diagnostik wird zunächst die Lokalisation und Größe des Tumors angenähert bestimmt. Durch *Entnahme kleinstter Gewebestückchen entlang des stereotaktischen Punktionskanales* aus der axial im Tumor verlaufenden Implantationskanüle wird im Quetschpräparat mit histologischer Schnelldiagnostik der Tumor klassifiziert und seine Ausdehnung festgelegt.

Die *Implantation der radioaktiven Iridium-192-Drähte* von 0,3 mm Durchmesser und variabler Länge erfolgt bei sphärischen Tumoren im Zentrum, bei konischen oder cylindrischen Tumoren in der Penetrationsachse des Tumors.

Die zu implantierende *Strahler-Aktivität* wird so berechnet, daß auf die periphere Infiltrationszone des Tumors 10000 Rad über eine klinische Akkumulationszeit von 203 Tagen (= 2,7fache Halbwertszeit) zur Absorption gelangen.

Bei 7 Fällen — 1 *Oligodendrogiom*, 2 *Spongioblastome* und 4 *Astrocytome* — mit einer Nachbeobachtungszeit bis zu 26 Monaten wird das technische Vorgehen und der palliative Besserungseffekt kasuistisch beschrieben. In 4 Fällen ist parallel zur Dosisakkumulation ein fast völliger Rückgang der neurologischen Ausfälle (epileptische Anfälle, Paresen, Sehstörungen, extrapyramidal-motorische Hyperkinesen) und psychischen Störungen (Antriebsverarmung, Herabsetzung der intellektuellen Leistungen, akinetisch-mutistisches Syndrom) eingetreten. Die anderen Fälle mit kürzerer Nachbeobachtungszeit zeigen eine Rückbildungstendenz. In zwei Fällen mit einseitiger Foramen-Monroe-Blockade und mit Aquädukt-Blockade mit Aufstau-Hydrocephalus wurde durch zusätzliche Implantation eines ventriculo-atrialen Shunt (n. SPITZ-HOLTER oder PUDENZ) zur Beseitigung des erhöhten intrakraniellen Druckes der Bestrahlungseingriff wirkungsvoll unterstützt.

*Schlüsselwörter:* Iridium-192-Langzeitbestrahlung — Inoperable Zwischenhirntumoren — Stereotaktische Punktionskanüle — Bioptische Kontrolle — Dosimetrie.

Die Tumoren des Zwischenhirns und des Hypothalamus sind aufgrund der Erfahrung und in allgemeiner Übereinstimmung mit der offenen neurochirurgischen Operationstechnik inoperabel. Auch die konventionellen externen strahlentherapeutischen Verfahren sind wenig ermutigend. Trotz dieser therapeutisch ausweglosen Situation haben wir es unternommen, durch eine lokale Strahlenbehandlung mit radioaktiven Isotopen eine Regression des Tumors zu bewirken und somit einen palliativen Effekt zu erzielen.

Bei den meist langsam wachsenden, infiltrierenden Tumoren mit Zerstörung der Kerngebiete und Neuronen-Systeme des Thalamus und der Basalganglien bleiben die neuronalen Verbindungen in ihrer Funktion manchmal erstaunlich lange erhalten, wobei kompensatorische Vorgänge eine Rolle spielen. Würden wir nun wie bei den Hemisphärentumoren auch bei den tiefliegenden Tumoren mit der *interstitiellen Brachytherapie* mit Radio-Isotopen (MUNDINGER, 1956—1968) — also in Minuten oder Stunden — die Nekrosedosis verabfolgen, so würden die in ihrer Funktion eben noch kompensierten neuronalen Systeme ebenfalls mit zerstört und der letale Ausgang nur beschleunigt werden.

Wir wählten daher den Weg der *lokalen protahierten Permanentbestrahlung*, die der eine von uns schon 1957 in die Therapie eingeführt hat und mit der wir inzwischen eine langjährige klinische Erfahrung gesammelt haben (MUNDINGER, 1957, 1963, 1965, 1967). Als Strahler wird das  $^{192}\text{Ir}$  benutzt. Die klinische Dosis-Akkumulationszeit beträgt dabei über 203 Tage. Durch diese relativ langsame Dosisakkumulation werden die in der Umgebung des Tumors gelegenen, vom Tumor verdrängten oder nur teilweise durchsetzten Zwischenhirnstrukturen weitgehend geschont. Durch die Protahierung wird der geringe Unterschied der Strahlensensibilität dieser Tumoren einerseits und der grauen Substanz und Fasersysteme andererseits wesentlich stärker kontrastiert. Die fortgesetzte Strahlenemission setzt in Zellen mit prämitotischer Ruhepause, also den Tumorzellen, mit größerer Wahrscheinlichkeit Letaltreffer als in den Zwischenhirnstrukturen.

Bisher haben wir sieben derartige Tumoren behandelt, sie sollen im folgenden mitgeteilt werden.

### Methodik und Dosimetrie

Mit subtiler Diagnostik (Ventrikulographie, fraktionierte Pneumencephalographie kombiniert mit Tomographie der Mittellinienstrukturen, Carotis-interna-Angiographie und  $\gamma$ -Encephalographie) legen wir die *Lokalisation und Ausdehnung des Tumors* fest. Diese diagnostischen Maßnahmen ermöglichen eine Approximation des Tumorvolumens. Für die *Dosimetrie* und zur Vermeidung von örtlichen Bestrahlungskomplikationen ist aber eine möglichst genaue Kenntnis der Abmessungen des Tumors erforderlich. Wir haben daher folgendes Vorgehen entwickelt:

Ist so der Zielpunkt im Tumor und der Punktionswinkel individuell festgelegt, wird mit unserem stereotaktischen Zielgerät (RIECHERT u. WOLFF, 1951, modifiziert von RIECHERT u. MUNDINGER, 1956, 1959; MUNDINGER u. RIECHERT, 1963) danach eine dünne Hohlsonde, die wir auch für die transfrontale Implantation von Radio-Isotopen in supra- und intraselläre Hypophysenadenome benutzen (MUNDINGER, 1961, 1965, 1968; MUNDINGER u. RIECHERT, 1967), durch ein kleines Bohrloch intracerebral eingeführt. Der Punktionswinkel ist so gewählt, daß größere Gefäße und funktionell wichtige Strukturen ausgespart werden, zugleich aber die Punktionskanüle den Tumor möglichst axial durchdringt. Während des Vorführens der Hohlsonde entnehmen wir, in der Peripherie des Tumors beginnend, mit einer kleinen von RIECHERT modifizierten Probeexcisionszange von 1,05 mm Durchmesser (RIECHERT, GISINGER u. MÖLBERT, 1967) fortlaufend Gewebeproben, die sofort untersucht werden. Die Gewebeproben werden alle 5–10 mm entnommen, bis auf der gegenüberliegenden Seite biotisch gesichert wiederum die Tumorrandzone erreicht ist. Die Punktion erfolgt meist in rostro-caudaler bzw.

fronto-occipitaler Richtung; denn die mediale und laterale Begrenzung des Tumors ist durch die Darstellung des III. Ventrikels, der Seitenventrikel und der A. chorioidea anterior ausreichend genau abzuschätzen. Die Biopsien lassen sich selbst in funktionell wichtigen Hirnzentren durchführen, da die Zange sehr klein ist. Als Maß hierfür sei der Proteingehalt der Proben genannt, der zwischen 0,1 und 0,6 mg liegt.

Die histologische Technik mußte dem Verfahren angepaßt werden, d. h. von kleinsten Gewebsmengen mußte das Ergebnis in kürzester Zeit vorliegen.

Wegen der kleinen Materialmenge und des relativ großen Zeitaufwandes verzichten wir auf Gefrierschnitte, sondern fertigen Quetschpräparate an. Das Material wird in einem kleinen Tropfen physiologischem NaCl und 1–2 Tropfen Färbe-flüssigkeit auf dem Objektträger aufgenommen und mit Präpariernadeln zerfasert. Während dieser Prozedur geht die Färbung vor sich (1–2 min). Danach wird das Deckglas aufgelegt und das Gewebe gequetscht. In üblicher Weise kann jetzt die mikroskopische Untersuchung erfolgen. Zeigt sich eine unzureichende Färbung, so wird das Deckglas angehoben und nochmals 1 Tropfen Farbe aufgebracht. Wir verwenden vorwiegend Methylenblau oder Kresylviolett. Die damit erhaltenen Färbungen reichen zur Diagnosestellung völlig aus. Neben dieser Schnelldiagnose versuchen wir in allen Fällen Gewebe einzubetten und der „normalen“ histologischen Untersuchung zuzuführen. Wegen der geringen Materialmengen gelingt dies jedoch relativ selten. Zur Kontrolle und zur Dokumentation ist dieser Weg zwar sehr erstrebenswert, da aber die Quetschpräparate relativ dick sind und die Farbkontraste gering, sind die Mikrophotogramme qualitativ unbefriedigend. Eine genaue schriftliche Fixierung der Befunde während der Untersuchung ist deshalb wichtig. In besonderen Fällen, vor allem bei unklaren Diagnosen, sind die Präparate in einer feuchten Kammer mehrere Stunden, evtl. auch mehrere Tage haltbar.

Auf diese Weise erhalten wir eine Artdiagnose des vorliegenden Tumors und eine Abschätzung über die Konfiguration und das Volumen bzw. den Durchmesser des Tumors (außerdem kann eine Zwischenhirncyste z. B. des III. Ventrikels oder ein Craniopharyngiom ausgeschlossen oder entleert werden).

Bei den soliden Tumoren erfolgt die Dosimetrie des  $^{192}\text{Ir}$  in der Weise, daß auf die Tumorrandzone eine errechnete klinische Akkumulationsdosis von 10000 Rad verabfolgt wird. In unmittelbarer Nachbarschaft des Strahlers und im Tumor selbst werden dabei Dosen zwischen 30 bis 50000 Rad akkumuliert. Bei kugeligen Tumoren wird der Strahler in das Zentrum des Tumors plaziert, bei Tumoren mit einer längsovalen oder zylindrischen Ausdehnung werden Strahler mit einer endlichen Ausdehnung oder in einem gewissen Abstand in der Längsachse implantiert.

Das  $^{192}\text{Ir}$  benutzen wir als Drahtstücke von 2–8 mm Länge (70% Platin, 30% Iridium) mit einem Durchmesser von 0,3 mm. Die Halbwertszeit beträgt 74,6 Tage, die maximale Intensität der  $\gamma$ -Strahlung 0,31 und 0,54 MeV.

Die Dosiskonstante ist:

$$5,0 \frac{r \cdot \text{cm}^2}{\text{h} \cdot \text{mCi}} .$$

Bei allen Fällen verlief der Eingriff komplikationslos. In den Fällen 2 und 3 wurde einige Tage nach der Strahlerimplantation ein ventriculo-atrialer Shunt (nach SPITZ-HOLTER) angelegt.

### Kasuistik 1,<sup>2</sup>

*Fall Nr. 1: K., Hermann-Ricardo, geb. 7. 2. 1929.*

Vorgeschichte: Zweieinhalb Jahre vor der stationären Aufnahme trat ein erster generalisierter epileptischer Anfall während des Schlafes auf. Die Anfälle wiederholten sich trotz antikonvulsiver Therapie zunächst im Abstand von 4 bis 6 Monaten, im letzten Jahr häufiger, und in den letzten Monaten vor der Aufnahme alle 14 Tage. Eine Arteriographie und Pneumencephalographie im Juli 1965 zeigten noch keine pathologischen Veränderungen. Es stellte sich aber im Elektrencephalogramm ein  $\delta$ -Focus im linken Temporallappen dar (Dr. OLIVARES, Santiago de Chile). Bei der Aufnahme in der hiesigen Klinik am 29. 8. 1966 ist der neurologische Befund völlig unauffällig. Psychisch wirkt der Patient verlangsamt und in der Eigeninitiative eingeschränkt. Während der Unterhaltung treten zeitweilig Wortfindungsstörungen, die über die Schwerbesinnlichkeit hinausgehen, auf. Das Verhalten ist situationsgerecht, die intellektuellen Leistungen, besonders die Konzentration eingeschränkt. Im EEG ist eine mäßige bis mittelgradige fokale Dysrythmie temporal vorne links sowie temporobasal mit Fortleitung, besonders nach präzentral zu erkennen. Vereinzelte Formationen erinnern an Krampfpotentiale bei temporalen Anfällen. Die orthogonale digitale  $\gamma$ -Encephalographie, kombiniert mit den beiden Radioisotopen  $^{99m}\text{Tc}$  (6,12 mCi) und  $^{203}\text{Hg}$ -Neohydrin ( $850\mu\text{Ci}$ ), zeigt eine erhöhte Aktivitätseinlagerung über dem medio-temporalen Projektionsfeld links mit Ausbildung einer Seitendifferenz gegenüber rechts von 14%. Dieser Befund spricht für einen noch relativ kleinen umschriebenen raumverdrängenden Prozeß im Zwischenhirnbereich, nach links lateralisiert, wobei auf Grund der quantitativen Meßwerte und des zeitlichen Speicherungsverlaufes ein mitosereicher Tumor auszuschließen ist. Artdiagnostisch handelt es sich wahrscheinlich um ein fibrilläres Astrocytom oder ein Oligodendrogiom. In den mitübersandten Befunden der Pneumencephalographie ist jetzt der III. Ventrikel gering schrägstellt und in den ventralen Anteilen nach rechts verlagert und die Cella media von ventro-lateral bogenförmig eingeengt. Die Angiographie der Carotis interna zeigt seitlich eine Anhebung und Linkslateralisation des vorderen und mittleren Anteils der Mediagruppe mit lateral-konvexer geringer Verschiebung der Art. chorioidea ant. bei noch intaktem Verlauf der Art. cerebri post. sowie dorsaler und caudaler Verlagerung der Venae thalamo-striatae mit Rechtslateralisation. Im a.p. Bild findet sich ohne sichere Seitenverlagerung eine bogenförmige lateral-konvexe geringe Verdrängung der Art. chorioidea ant. Im Echoencephalogramm ist eine Lateralisation des III. Ventrikelechos nach rechts um 4,5 mm festzustellen.

Auf Grund dieser Befunde ist somit ein raumverdrängender Prozeß im Bereich des linken Thalamus und der Basalganglien anzunehmen, der auf Grund der Lokalisation für die offene operative Intervention inoperabel ist.

Der stereotaktische Bestrahlungseingriff erfolgte am 30. 6. 1966 (stereot. Op.-Nr. Ra 214). Nach Anlegen des Basisringes des stereotaktischen Gerätes Bestimmung

<sup>1</sup> Für die teilweise Überlassung der präoperativen Befunde der Fälle 4, 6 und 7 danken wir Herrn Prof. Dr. R. JUNG, Direktor der Neurologischen Klinik und Abt. für Klin. Neurophysiologie der Univ. Freiburg i. Br.

<sup>2</sup> Für die Überlassung der Pneumo-Tomo-Encephalogramme möchten wir Herrn Dr. P. POTTHOFF, für die Befundung der Elektroencephalogramme Herrn Dr. E. GRÖBNER sehr danken.

des Zielpunktes im Zentrum des Tumors auf Grund der Encephalo- und Angiogramme. Der Zielpunkt wird 7 mm hinter dem Foramen Monroe, 3 mm ventral und 19 mm lateral vom Rand des III. Ventrikels gewählt. Dieser Punkt entspräche beim Normal-Gehirn dem mittleren Pallidum internum. Ein kleines Trepanloch von 6 mm Durchmesser wird im Os frontale paramedian angelegt, entsprechend dem vorausbestimmten Einfallswinkel der Punktionssonde zur Schädelbasis von  $25^\circ$  und  $10^\circ$  lateral. Während des Vorführens der Implantationskanüle werden kleinste biopsische Proben entnommen. Es zeigt sich, daß das Tumorgewebe 9 mm rostro-dorsal vom Zielpunkt beginnt und 5 mm caudal und ventral vom Zielpunkt endigt. Die histologische Untersuchung des Quetschpräparates (auch der zusätzlich eingebetteten Tumorportion) ergibt ein Oligodendroliom. Somit hat der Tumor einen vertikalen Durchmesser von 12 mm und einen sagittalen und frontalen Durchmesser von 14 mm. Im Zentrum des Tumors wird ein  $^{192}\text{Ir}$ -Draht von 0,3 mm Durchmesser und einer Gesamtlänge von 4,25 mm mit einer Gesamtaktivität von 0,53 mCi implantiert. Auf der Isodose 7 mm von der Strahleroberfläche beträgt die errechnete klinische Akkumulationsdosis 10000 Rad.

Kurz nach Beendigung des völlig komplikationslos verlaufenden Eingriffes tritt ein abortiver Anfall mit Übelkeit und Hyperventilation und Schweißausbruch auf. Der Patient ist für etwa  $1/2$  min nicht ansprechbar und für weitere 5–6 min in seinen Reaktionen stark verlangsamt, wenngleich Fragen situationsgerecht beantwortet werden. Tonische und klonische Krämpfe oder eine Generalisierung des Anfalles sind nicht zu beobachten. Der weitere postoperative Verlauf ist völlig komplikationslos. Neurologische Ausfälle bestehen nicht. 5 Tage nach dem stereotaktischen Bestrahlungseingriff wird der Patient nach Hause entlassen. Wie wir 11 Monate später vom behandelnden Arzt erfahren haben, sind im weiteren Verlauf keine Komplikationen aufgetreten. Die antikonvulsive Therapie ist zunächst in unveränderter Höhe weiter gegeben worden. Dabei sind keine Anfälle mehr aufgetreten. In der Zwischenzeit ist eine Reduktion der Medikation auf die Hälfte erfolgt, ohne daß temporale oder generalisierte Anfälle oder eine anfallsähnliche Aura im Verlauf der bisher 22 Monate beobachtet worden sind. Der Patient ist beschwerdefrei und in seinem differenzierten Beruf voll arbeitsfähig.

#### *Fall Nr. 2: B., Renate, geb. 14. 1. 1963.*

Die Familienvorgeschichte ist unauffällig. Der Geburtsverlauf und die Entwicklung des Kindes bis zum zweiten Lebensjahr verlief normal. Nur stellte die Mutter fest, daß das Kind seit Herbst 1965 häufig erbrach und vor und nach dem Essen schrie; bei zunehmender Eßunlust magerte das Kind ab. Es würde nicht gern laufen, sei viel müde und „sehr sensibel und nervös“. Etwas später fiel der Mutter auf, daß das Kind z. B. Gegenstände, die heruntergefallen waren, nicht mit den Augen suchte, sondern ertastete, obwohl das Kind ihm gezeigte Gegenstände ohne weiteres erkennen und benennen konnte. Die fachärztliche Untersuchung im Juli 1966 ergab einen Visus von 0,1–0,25. Der linke nasale Papillenrand erschien von 11–13 Uhr etwas unscharf, jedoch ohne sicheres Ödem. Es fielen auch Wortfindungsstörungen auf, so daß unter dem Verdacht eines intrakraniellen Prozesses eine stationäre Aufnahme in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen erfolgte. Das stark abgemagerte Kind (14,3 kg) fiel durch sein seltsames psychisches Verhalten auf, es „war zeitweise enthemmt, dann über lange Zeit völlig desorientiert, schlaftrig und zeigte deutliche Wortfindungsstörungen“. Neurologisch bestand eine zentrale Facialisparese rechts, leichte ungerichtete Schwankneigung beim Rombergschen Versuch. Der Reflexbefund war normal, der Liquorbefund unauffällig. Die lumbale *Pneumencephalographie* (Neurochirurgische Abteilung — Direktor Prof. Dr. W. DRIESSEN — der Chirurgischen Universitätsklinik, Tübingen) zeigte eine Raum-

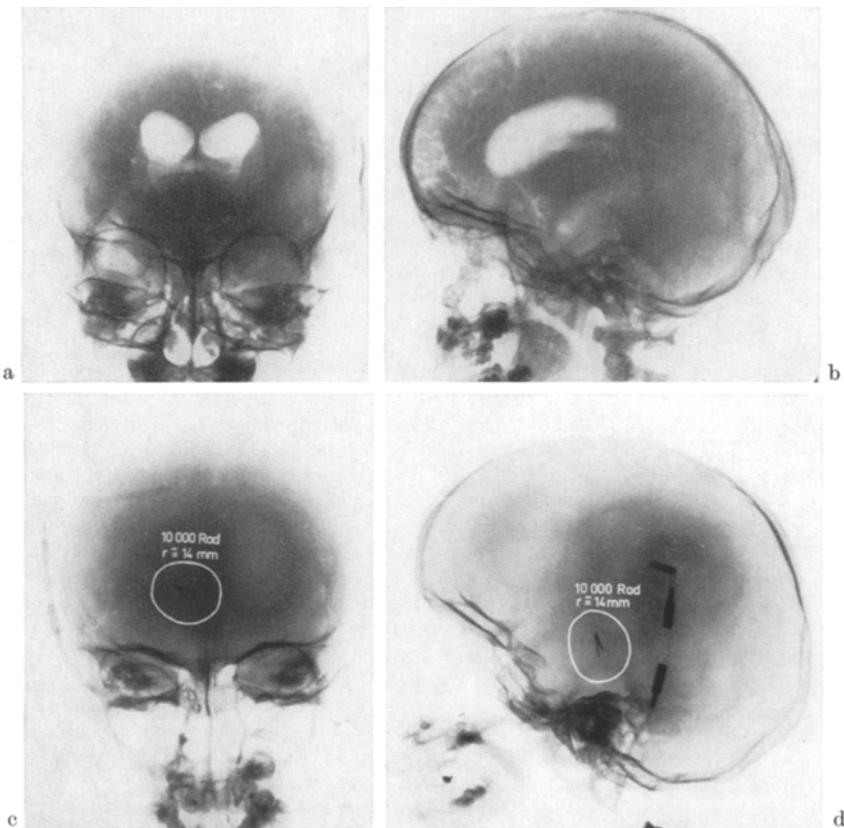


Abb. 1 a und b. Pat. B., Renate, 4 Jahre. Stereot. Op.-Nr. Ra 231. Lumbales Encephalogramm mit Nachweis eines bilateralen, ausgedehnten diencephalen raumverdrängenden Prozesses

Abb. 1 c und d. Pat. B., Renate, 4 Jahre. Spongioblastom des Zwischenhirns. Stereot. Op.-Nr. Ra 231. Lage der implantierten  $^{192}\text{Ir}$ -Drähte mit eingezeichneter 10 000 Rad-Isodose (Radius = 14 mm), die nach dem bioptischen Befunde mit der Tumorperipherie zusammenfällt

verdrängung, die den III. Ventrikel nahezu vollständig ausfüllt und nur nach dorsal und oben rechts eine schmale Luftsichel erkennen lässt (Abb. 1a). Im a.p. Bild stellte sich die median gelegene Tumorkontur mit einem dorsal konvexen Verlauf ebenfalls dar. Die Thalamuskontur ist verstrichen und die Ventrikelräume sind erweitert (Abb. 1b). Im Angiogramm ist die Vena cerebri interna nach dorsal verlagert und ausgezogen. In der Capillarphase sind einige Tumorgefäße im Bereich des III. Ventrikels zu erkennen. Das EEG ergab keine Allgemeinveränderungen, keinen Focus.

Während dieser stationären Beobachtungszeit vom 15.—25. 7. 1966 hatte das Kind häufig erbrochen. Da jegliche Nahrungsaufnahme verweigert wurde, mußte

eine Magensonde eingelegt und von da an das Kind durch die Sonde ernährt werden. In der Folgezeit hielt sich der Allgemeinzustand des Kindes leidlich; deshalb wurde das Kind zum Ausschluß einer Ventrikelyse zu einer stereotaktischen Punktion an unsere Klinik überwiesen.

Bei dem inzwischen marantischen Kind bestehen choreiforme Bewegungsstörungen beider oberer Extremitäten, es ist zeitweilig enthemmt, zu keiner aktiven Mitarbeit zu bewegen, beginnt bei jeder Berührung sofort zu schreien, spricht kaum oder stammelt nur unvollständige Wort- und Satztrümmer, um danach in einen akinetisch-mutistischen Zustand zu verfallen. Es ist meist situativ, zeitlich und örtlich desorientiert, zeigt eine starke Affektinkontinenz, die intellektuellen Leistungen sind massiv eingeengt. Neurologisch bestehen ein ungerichteter und inkonstanter Nystagmus bds., ein positiver Knipsreflex und ein Babinski links. Der Tonus ist an allen Extremitäten erhöht. Der Gang ist breitbasig und praktisch kaum möglich, ebenso der Finger-Nasen-Versuch, Pronationstendenz der oberen Extremitäten. Beim Rombergschen Versuch tritt ein ungerichtetes Schwanken auf, die Diadochokinese ist schwer gestört. Offenbar besteht eine allgemeine Überempfindlichkeit für Berührung, Schmerz und Temperatur. Wegen der Adynamie und fehlenden Mitarbeit des Kindes war ein exakter Sensibilitätsbefund nicht zu erheben. Die orthogonale digitale  $\gamma$ -Encephalographie mit  $^{99m}\text{Tc}$  zeigt eine mäßige Hyperaktivität über den Projektionsfeldern des Thalamus mit rechts 8%, links 10% oberhalb der  $2\sigma$ -Schranke, in der Horizontalmessung medio-zentral ebenfalls eine pathologische Hyperaktivität. Dieser Befund spricht für einen median gelegenen raumverdrängenden Prozeß im Zwischenhirn- und Stammganglienbereich, gering nach links lateralisiert, artdiagnostisch auf Grund der Speicherungshöhe mit großer Wahrscheinlichkeit für ein Spongioblastom. Im Kontroll-EEG findet sich jetzt ein unregelmäßiger Zwischenwellen-Grundrhythmus und vermehrte  $\delta$ -Wellen ohne signifikante Seitenendifferenz und ohne Herdbefund.

Der stereotaktische Bestrahlungseingriff (stereot. Op.-Nr. Ra 231) erfolgt am 19. 1. 1967 in Lokalanästhesie. In den pneumencephalographischen und angiographischen Aufnahmen wird der Zielpunkt im Tumorzentrum festgelegt. Er liegt an der Grenze vom mittleren zum hinteren Thalamus, sein Abstand von der Cella media-Kontur beträgt nach Korrektur der Röntgenverzeichnung 7 mm. Präzentral paramedian wird das kleine Trepanloch angelegt und 14 mm vor dem Zielpunkt die erste biotische Probe entnommen. Im Quetschpräparat ist ein zellreicher Tumor, wahrscheinlich ein Spongioblastom zu sichern. Am Zielpunkt selbst wird eine erneute Probe entnommen, die den gleichen histologischen Aufbau zeigt. 5 mm caudal des Zielpunktes zeigt das Quetschpräparat normales Hirngewebe. In das Zentrum des Zwischenhirntumors werden drei  $^{192}\text{Ir}$ -Drähte von je 10 mm Länge und 0,3 mm Durchmesser und ein  $^{192}\text{Ir}$ -Draht von 7 mm Länge und 0,3 mm Durchmesser eingelegt. Die implantierte Gesamtkaktivität von 2,6 mCi entspricht einer klinischen Akkumulationsdosis von 10000 Rad auf einer Isodose von 14 mm (Abb. 1 c und d). Der Eingriff verläuft völlig komplikationslos.

Am 1. 2. 1967 wird zusätzlich noch eine ventriculo-auriculäre Drainage (nach SPITZ-HOLTER) rechts angelegt. Der während der Operation gemessene Ventrikeldruck beträgt 580 mm  $\text{H}_2\text{O}$ . Der Wundheilverlauf ist ebenfalls komplikationslos. Die Ernährung erfolgt vorübergehend parenteral, da sich eine Magenatonie, die nach der Shunt-Operation aufgetreten ist, zunächst nicht zurückgebildet hat. Am 16. 2. 1967 ist die Verlegung in die Kinderabteilung eines auswärtigen Krankenhauses erfolgt. Innerhalb von 3 Wochen bessert sich der Allgemeinzustand, die Magenatonie verschwindet, das Kind beginnt wieder zu essen. 8 Wochen nach dem lokalen Bestrahlungseingriff wird das Kind nach Hause entlassen. Anlässlich einer ambulanten Nachuntersuchung 2 Monate später, am 17. 5. 1967, ist das Kind wegen

seines stark gebesserten Allgemeinbefindens und Aussehens nicht mehr zu erkennen. Es hat in der Zwischenzeit 5 kg zugenommen, ist beschwerdefrei und hat kein Erbrechen mehr. Es besteht noch eine rechtsseitige Gangstörung mit Reflexsteigerung im Sinne einer zentralen Parese. Bei affektiven Belastungen ist im rechten Arm ein frequenter Tremor zu provozieren. Das Kind wirkt gegenüber früher aufgeschlossen.

Wir haben das Kind erneut 10, 12 und 21 Monate nach der interstitiellen  $^{192}\text{Ir}$ -Bestrahlung nachuntersucht. Das Allgemeinbefinden und der Ernährungszustand sind jetzt gut. Es hat in der Zwischenzeit ein Gewicht von 26 kg (Gewichtszunahme 14 kg), klagt über keine Beschwerden. Auch klinisch bestehen keine Zeichen eines erhöhten Schädelinnendruckes, obwohl bei der letzten Kontrolluntersuchung der Shunt nach dem Palpationsbefund nicht mehr durchgängig ist. Die neurologischen Ausfälle haben sich vollständig zurückgebildet, es sind weder Paresen noch extra-pyramidal-motorische Hyperkinesen vorhanden. Lediglich beim FN-Versuch besteht rechts noch eine geringe Un geschicklichkeit. Der übrige neurologische Befund ist völlig normal. Psychisch wirkt das Kind aufgeschlossen und zugewandt, freundlich und ausgeglichen, reagiert situationsgerecht, die intellektuellen Leistungen sind jetzt altersentsprechend.

*Fall Nr. 3: G., Agnes, geb. 15. 2. 1954.*

Das Mädchen ist das dritte von sechs Kindern, von denen zwei unmittelbar nach der Geburt verstarben. Die statische Entwicklung war offenbar verzögert, es begann mit 18 Monaten zu laufen, war jedoch ungeschickt, so daß es in orthopädischer Behandlung gewesen war. Zwei Jahre vor der stationären Aufnahme seien eine zunehmende Schwäche der rechten Körperseite, seit wenigen Monaten diffuse Kopfschmerzen aufgetreten. Sie sei besonders reizbar und aufbrausend geworden und habe in ihren Schulleistungen nachgelassen. Zum Sprechen brauche sie einen „Anlauf“.

Bei der Aufnahme am 18. 5. 1967 finden wir bei dem 13 jährigen zarten Mädchen mit Minderwuchs eine rechtsseitige Hemiparese, an der rechten Hand athetoidie Dyskinesien, im rechten Schulterbereich, insbesondere im M. pectoralis myoklone Zuckungen sowie eine partielle motorische Aphasie. Es besteht ein Blickrichtungs-Nystagmus nach links und eine Lidspaltendifferenz (links weiter als rechts). Die koordinativen Prüfungen ergeben einen unsicheren Finger-Nasen- und Knie-Hacken-Versuch sowie eine Dysdiadochokinese rechts. Der lumbale Liquor ist leicht organisch verändert. Ophthalmologisch (Universitäts-Augenklinik) finden sich eine Stauungspapille von 1–2 Dioptrien, Zentralskotome beidseits mit einer geringen zentralen Einengung des Gesichtsfeldes und der nasalen Anteile rechts. Die orthogonale digitale  $\gamma$ -Encephalographie kombiniert mit den beiden Radioisotopen  $^{99m}\text{Tc}$  (2,8 mCi) und  $^{203}\text{Hg}$ -Neohydrin (0,4 mCi) zeigt einen mäßig aktivitätspeichernden, raumverdrängenden Prozeß im Bereich des Zwischenhirns, der median gelegen nach links lateralisiert ist, wobei auf Grund des Speicherungsverhaltens ein Spongioblastom anzunehmen ist. Auch die Pneumo-Tomo-Encephalographie führt zur Darstellung eines inoperablen raumverdrängenden Tumors des linken Zwischenhirns, der über die Mittellinie nach rechts reicht und zu einer weitgehenden Zerstörung bzw. Verdrängung des Thalamus und der Basalganglien geführt hat.

Der stereotaktische Bestrahlungseingriff (stereot. Op.-Nr. Ra 241) erfolgt in Lokalanästhesie am 26. 5. 1967. Der im Zentrum des raumverdrängenden Tumors angenommene Zielpunkt liegt links 16 mm von der intrakraniellen Mittellinie und 23 mm oberhalb der Clinoid-Dorsum sellae-Ebene, einem Bereich, der bei normalen topographischen Verhältnissen etwa der Mitte des inneren Pallidumgliedes ent-

spricht. Der Einfallsinkel der Elektrode wird mit  $30^\circ$  zur Basis der vorderen Schädelgrube von dorso-rostral nach ventro-caudal und  $10^\circ$  lateral-medial ausgeführt. 7 mm vor dem Zielpunkt erfolgt die erste Probeexcision. Sie zeigt neben normalem Hirngewebe zellreiche Inseln mit Astrocyten. Die zweite biotische Probe in Sonderrichtung 3 mm ventro-caudal des vorausberechneten Zielpunktes ergibt ein fibrilläres Astrocytom. Die dritte Probeexcision 13 mm ventro-caudal des Zielpunktes zeigt ebenfalls einen sicheren Tumor. Eine vierte Probeexcision, die 23 mm ventro-caudal hinter dem Zielpunkt beabsichtigt war, wird unterlassen; denn beim Versuch, die Backen der Biopsiezange zu schließen, klagt das Mädchen über linksseitig einschießende heftigste Gesichtsschmerzen, verbunden mit Übelkeit und Erbrechen. Möglicherweise handelt es sich um einen durch eine kleine Arteriole ausgelösten Nebeneffekt oder um eine Irritation der in diesem Bereich verlaufenden Einstrahlungen zu den ventro-caudalen thalamischen Schmerzernen.

Auf Grund dieses Befundes, der mit dem Pneumo-Tomo-Encephalogramm gut übereinstimmt, kann ein Durchmesser des Tumors von 35 mm angenommen werden. An keiner Stelle hat die Punktion eine Cyste ergeben. Auch ein im Zentrum des Tumors eingelegter Silberclip bleibt unverändert liegen. Daraufhin erfolgt die Implantation von drei  $^{192}\text{Ir}$ -Drähten ( $2 \text{ à } 5 \times 0,3 \text{ mm}$ ;  $1 \text{ à } 4 \times 0,3 \text{ mm}$ ) mit einer Gesamtaktivität von 2,36 mCi. Die errechnete klinische Akkumulationsdosis auf einer Isodose von 17 mm, etwa dem Radius des Tumors entsprechend, beträgt 10000 Rad.

Der Eingriff verläuft komplikationslos. Die vorübergehend aufgetretenen Nausea und Vomitus sind an Ende des Eingriffes nicht mehr vorhanden. Zusätzliche psychische und neurologische Defizite fehlen.

Wegen der partiellen Foramina Monroe-Blockade wird 5 Tage nach dem stereotaktischen Eingriff ein ventriculo-auriculärer Shunt (nach SPITZ-HOLTER) angelegt. Das Mädchen wird 11 Tage nach der Shunt-Operation entlassen. Eine Kontrolluntersuchung 7 Wochen später ergibt einen befriedigenden Allgemeinzustand. Ein erhöhter intrakranieller Druck besteht nicht. Die extrapyramidalen Hyperkinesen sind in Rückbildung. Es besteht noch eine Restparese im rechten Arm und Bein mit Facialisbeteiligung und eine Dysdiadochokinese sowie eine Sprachstörung bei schwierigeren Testworten. Die Stauungspapille ist bis auf eine Randunschärfe zurückgegangen.

Bei der Nachuntersuchung am 12.11.1968 (18 Monate postoperativ) ist das Mädchen völlig beschwerdefrei und hat an Gewicht zugenommen; die schulischen Leistungen sind verbessert. Neurologisch ist das Hüpfen mit dem rechten Bein vergleichsweise noch unsicherer, alle übrigen Zeichen der Hemiparese sind verschwunden, ebenfalls die extrapyramidalen Hyperkinesen und koordinativen Störungen. Es besteht keine Stauungspapille mehr. Psychisch ist das Mädchen aufgeschlossen, reagiert situationsgerecht, ist in ihrer Stimmungslage jedoch subeuphorisch. Die intellektuellen Leistungen sind gegenüber präoperativ gebessert.

#### *Fall Nr. 4: M., Roswitha, geb. 14. 11. 1952.*

Die Familienvorgeschichte und die eigene Vorgeschichte sind unauffällig. 10 Monate vor der stationären Aufnahme bemerkte das 14jährige Mädchen besonders auf dem linken Auge Sehstörungen und klagt über diffuse, im Hinterkopf betonte Kopfschmerzen, Schwindel und Unsicherheit beim Gehen mit zunehmender Fallneigung nach links. Neurologisch besteht eine doppelseitige Opticusatrophie, links stärker als rechts, mit einem Visus von links 0,5 und rechts 0,6 sowie eine homonyme Hemianopsie nach rechts (Universitäts-Augenklinik); fragliche Betonung der Eigenreflexe links, Verminderung der Mitbewegungen des linken

Armes und Schwellenstörung der Lageempfindung an den Extremitäten. Auffällig sind zahlreiche Café au lait-Flecken der Haut. Psychisch ist das Mädchen unauffällig.

Die *Röntgenübersichtsaufnahme* des Schädels mit Spezialaufnahmen der Schädelbasis und Sella zeigt eine intrakranielle Drucksteigerung mit Nahtsprengung und Drucksella, die a.p. Projektion eine links stärker als rechts ausgeprägte Erweiterung der Foramen anervi optici. In der fraktionierten *Pneumencephalographie* vom 4. 11. 1966 ist ein ausgeprägter Hydrocephalus internus zu erkennen. Die basalen Cisternen kommen nicht zur Darstellung. Das EEG ergibt einen unregelmäßigen Stromverlauf mit beiderseits temporo-basaler Betonung und einem leichten Herdbefund mit fokaler Dysrhythmie occipital und temporal links.

Das Echoencephalogramm, Elektronystagmogramm mit kalorischer Prüfung und der Liquor sind normal. Die Pneumo-Tomo-Encephalographie zeigt einen großen Zwischenhirntumor mit ausgewalzter flacher Cella media.

Wir haben daher am 18.11.1966 zum Ausschluß einer Cyste und zur bioptischen Sicherung sowie eventuellen interstitiellen Permanentbestrahlung den *stereotaktischen Eingriff* (stereot. Op.-Nr. Ra 232) ausgeführt. Zur Fixation des Ringes wird bei dem sehr ängstlichen Mädchen eine Kurznarkose (Epanutin) vorgenommen, der eigentliche Eingriff aber in Lokalanästhesie durchgeführt. Aufgrund der Pneumencephalographie wird der supraselläre Zielpunkt 13 mm überhalb der Inter-Clinoid-Ebene der Sella in der kranialen Mittellinie gewählt. Um den Tumor möglichst axial in seiner dorso-ventralen Ausdehnung vom Thalamusoberrand bis zum caudalen Hypothalamus mit der Punktionssonde zu durchdringen, erfolgt die Punktions mit steilem Zugang (100° zur Schädelbasisebene, 8° seitlich). Nach Anlegen des Bohrloches in der Postzentralregion zeigt sich ein erhöhter Hirndruck, nach Spalten der Dura verstrichene Hirnwindungen. 31,3 mm oberhalb des Zielpunktes entleert sich Liquor des Seitenventrikels. 21 mm oberhalb des Zielpunktes zeigt die bioptische Probeexcision im Schnellpräparat den Tumor mit zahlreichen Astrozyten, die ein reiches Fasernetz bilden. Mitosen werden nicht gefunden. Das Bild ist relativ uniform. Am Zielpunkt ergibt die bioptische Probe das gleiche histologische Bild. In dorso-ventraler Richtung ist somit ein fibrilläres Astrocytom gesichert, das von den Basalganglien bis zum Hypothalamus reicht und offenbar eine tunnelförmige Ausdehnung mit einem Querdurchmesser des Zylinders von 15 mm hat. Am Zielpunkt erfolgt die Implantation eines 4×0,3 mm dünnen <sup>192</sup>Ir-Drahtes mit einer Gesamtaktivität von 0,51 mCi (klinische Akkumulationsdosis 10000 Rad auf einer Isodose von 7,5 mm). Zwei weitere Drahtstücke von 4×0,3 mm werden 17 mm dorsal des Zielpunktes implantiert. Die Gesamtaktivität beträgt hier 1,53 mCi entsprechend einer errechneten klinischen Akkumulationsdosis von 10000 Rad im Abstand von 10 mm von der Strahleroberfläche.

Der stereotaktische Bestrahlungseingriff verläuft komplikationslos. Die ophthalmologische Kontrolle (Universitäts-Augenklinik) 7 Tage später ergibt unveränderte Visus- und Gesichtsfeldbefunde.

In Ergänzung zu dem stereotaktischen Bestrahlungseingriff wird am 8. 12. 1966 zur Erhaltung bzw. Besserung des gestörten Augenbefundes eine transkraniale operative Exploration des Sehnerven-Chiasma-Bereiches (nach DANDY) angeschlossen. Es findet sich ein großer, in die Mittellinie und vorwiegend nach links sich ausdehnender Tumor, der in das Zwischenhirn und in den Temporallappen hineingewachsen ist. Die Abgrenzung nach dem Chiasma hin ist nicht eindeutig. Der histologisch ebenfalls als fibrilläres Astrocytom klassifizierte Tumor wird partiell entfernt, um eine Entlastung von Opticus und Chiasma zu erreichen.

Der Operationsverlauf war wiederum komplikationslos. Bei der nachfolgenden Beobachtung ergab sich eine erhebliche Besserung des Allgemeinzustandes (Ge-

wichtszunahme 9 kg) bei unverändertem ophthalmologischen Befund ohne Progredienz der neurologischen Symptomatik. Inzwischen ist die Menarche eingetreten. Die Nachbeobachtungszeit beträgt bisher 15 Monate.

Die folgenden drei Fälle, deren Behandlungszeitpunkt kürzer zurückliegt, sollen zusammengefaßt wiedergegeben werden.

*Fall Nr. 5: H., geb. 24. 2. 1925.*

Seit 1960 wurden epileptiforme Anfälle angegeben, die mit Schwindelzuständen begannen und sich pro 24 Std bis zu zwölf Dämmerattacken, tagsüber gehäuft, steigerten, ab 1961 auch große Anfälle mit Bewußtlosigkeit, Krämpfen und Speichelfluß. Eine nervenfachärztliche stationäre Untersuchung 1967 erbrachte keinen Anhalt für einen Tumor. In der Folgezeit konnte trotz regelmäßiger Therapie mit Antikonvulsiva keine Anfallsminderung erreicht werden. Deshalb erfolgte die Aufnahme zur erneuten stationären Abklärung: Es besteht ein organisches Psychosyndrom, neurologisch eine diskrete rechtsseitige Halbseitensymptomatik mit Pronationstendenz, fraglich positivem Babinski und Reflexbetonung rechts sowie eine mäßige motorische und sensorische Aphasie. Im  $\gamma$ -Encephalogramm mit  $^{99m}\text{Tc}$  und  $^{203}\text{Hg}$ -Neohydrin ist ein median gelegener, mäßig aktivitätsspeichernder umschriebener Herd über dem zentro-temporalen Projektionsfeld (Zwischenhirn) nachzuweisen. Die Gasencephalographie zeigt eine Tumorkontur im Bereich der Cella media mit Schrägverlagerung des III. Ventrikels, die Arteriographie bei nur mäßiger Verlagerung der A. cerebri anterior eine Anhebung der Sylvianischen Gefäßgruppe im Bereich des mittleren Temporallappens.

Zunächst wird der Versuch einer operativen Entfernung des Tumors nach Anlegen eines temporalen Haut-Muskel-Knochenlappens ausgeführt. Dabei wird ein im Marklager gelegener Tumoranteil von ca. Walnußgröße entfernt und eine Tantal-Markierung eingelegt. Auf die Resektion der nach den Basalganglien und zum Zwischenhirn eingewachsenen inoperablen Anteile wird verzichtet und am 29. 12. 1967 eine lokalisierte Radio-Isotopen-Bestrahlung mit Hilfe der stereotaktischen Lokalisationsmethode durchgeführt (stereot. Op.-Nr. Ra 261). Es werden zwei Zielpunkte bestimmt, die von einem temporalen Zugangsweg aus passiert werden sollen. In Abständen von 10 mm werden Probeentnahmen durchgeführt. Nach Passieren des Temporalhorns ist im Bereich der Amygdala sofort Tumorrandszone nachweisbar, 10 mm medialer sicherer Tumor, wahrscheinlich ein fibrilläres Astrocytom. Eine dritte Probeexcision nochmals 10 mm medialer ergibt Tumorrandszone mit nur vereinzelten Tumorzellanhäufungen. Der Durchmesser des Tumors beträgt somit ca. 25 mm. Es werden insgesamt 2,36 mCi  $^{192}\text{Ir}$  unterteilt, in sieben Drähte von je 4 mm Länge und 0,3 mm Durchmesser mit einer Gesamtlänge von 2,8 cm in den Tumor eingelegt. Die klinische Akkumulationsdosis, berechnet auf eine Isodose von 15 mm, beträgt 10000 Rad. Der Patient hat den Eingriff komplikationslos vertragen. Die Entlassung erfolgt nach 6 Tagen. Unter antikonvulsiver Medikation treten täglich nur noch 3–4 Dämmerattacken ohne Bewußtlosigkeit und Krämpfe auf, die Aphasie ist deutlich gebessert, wie die Nachuntersuchung 4 Wochen nach dem Bestrahlungseingriff zeigt.

*Fall Nr. 6: Sch., Hans-Dieter, geb. 6. 4. 1948.*

Im April 1966 Gelbsucht, 1967 wegen Verdachts auf eine Lebererkrankung Laparoskopie mit normalem Befund. Seit etwa 2 Jahren bemerkte der Patient eine zunehmende Leistungsschwäche, seit Herbst 1967 linksbetonte Visusverminderung mit unterer Quadranten-Anopsie beiderseits, Panhypopituitarismus. Die Pneumo-

Tomo-Encephalographie zeigt eine bis in den III. Ventrikel reichende, stiftförmige Tumorkontur im caudalen Hypothalamus (Abb. 2a und b). Wegen Verdachts auf ein supraselläres Hypophysenadenom wurde zunächst die Sehnervenkreuzung

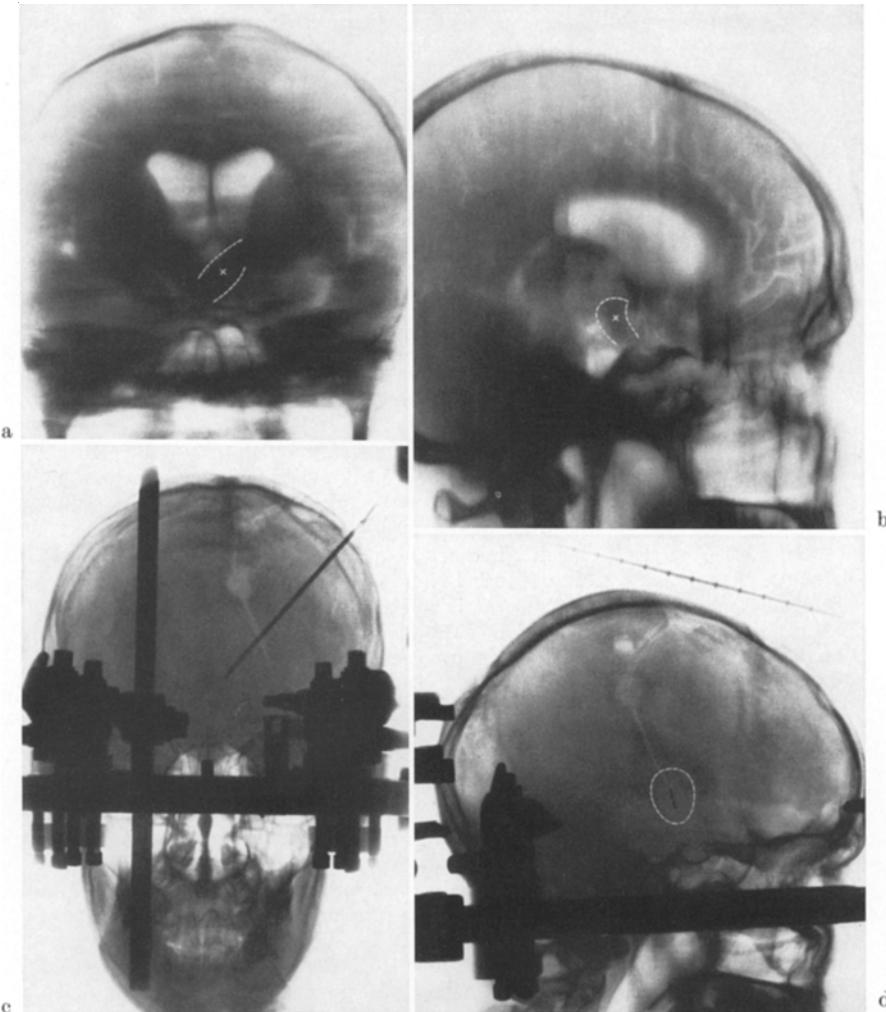


Abb. 2a und b. Pat. Sch., Hans-Dieter, 20 Jahre, a. p. und seitliches Encephalotomogramm mit jeweils eingezzeichneter Kontur des raumverdrängenden Prozesses  
 Abb. 2c. Pat. Sch., Hans-Dieter, 20 Jahre. Fibrilläres Astrocytom des Hypothalamus. Stereot. Op.-Nr. Ra 270. Intraoperative Aufnahme mit Probeexcisionszange im Tumor (s. Abb. 2a und b)

Abb. 2d. Pat. Sch., Hans-Dieter, 20 Jahre. Stereot. Op.-Nr. Ra 270. Lage der implantierten  $^{192}\text{Ir}$ -Drähte in der biotisch gesicherten Tumorachse. Die 10000 Rad-Isodosen (= Radius von 6 bzw. 7 mm) sind eingezzeichnet (s. auch Abb. 2a und b)

freigelegt. Dabei ist kein Tumor, auch kein Zusammenhang zwischen dem Tumorbereich des Hypothalamus und der Hypophyse nachzuweisen.

Am 3. 4. 1968 wird nach vorhergehender hormoneller Substitution stereotaktisch der hypothalamische Tumor angegangen (stereot. Op.-Nr. Ra 270). Nach Anlegen eines Bohrloches postzentral paramedian werden in üblicher Weise entlang des Perforationsweges histologische Proben entnommen (Abb. 2c). Schon die erste Probe  $-7,5$  vor dem hypothalamischen Zielpunkt und am Zielpunkt ebenfalls, zeigt ein sicheres fibrilläres Astrocytom. Aufgrund der röntgenologischen Tumornachweise mit bioptischer Sicherung wird stereotaktisch ein  $^{192}\text{Ir}$ -Draht von 3,6 mm Länge mit einer Gesamtaktivität von 0,38 mCi implantiert. Die klinische Akkumulationsdosis in 6 mm Abstand wird auf etwa 10000 Rad berechnet. In der Tumorachse 7 mm dorsal und lateral wird ein weiterer Draht von 5 mm Länge mit einer Gesamtaktivität von 0,59 mCi implantiert, entsprechend einer Isodose von 7,5 mm Radius mit ebenfalls 10000 Rad klinischer Akkumulationsdosis. Die Bestrahlungsabmessungen betragen somit im ventralsten Teil 12 mm und im dorsalen Abschnitt 15 mm, die Höhe des Bestrahlungszylinders ca. 17 mm (Abb. 2d).

Postoperativ treten keine zusätzlichen Ausfälle auf. Bei der Wiedervorstellung 1, 3 und 7 Monate nach dem Eingriff fühlt sich der Patient subjektiv beschwerdefrei und gibt an, daß der Visus besser sei. Die objektive Visuskontrolle kann dies jedoch nicht objektivieren, möglicherweise wird die Besserung des Visus durch eine diskrete Besserung der Gesichtsfelddefekte hervorgerufen.

#### *Fall Nr. 7: M., Klaus-Hinrich, geb. 31. 5. 1930*

1968 wurde ein Diabetes mellitus festgestellt. Die jetzige Erkrankung begann relativ akut mit Kopf-, Hals- und Nackenschmerzen ca. 3 Wochen vor der stationären Aufnahme. Einmal mußte der Patient erbrechen. Bei der stationären Aufnahme bestehen neurologisch eine Stauungspapille von einer Dioptrie beiderseits, Spontannystagmus nach links, Blickparese nach oben, unten und rechts, extrapyramidal-myoklonische Zuckungen der linken Gesichtshälfte sowie eine diskrete Halbseitensymptomatik mit Eigenreflexbetonung und positiven Pyramidenzeichen der linken Extremitäten. Psychisch bietet der Patient ein organisches Psychosyndrom mäßigen bis mittleren Grades. Im EEG sind bei Hyperventilation dysrhythmische Delta-Wellen temporo-basal und rechts temporal festzustellen. Die außerhalb angefertigte Carotis-Angiographie zeigt im Bereich der Basalganglien rechts einen klein-walnußgroßen Rundherd, die Pneumencephalographie eine Schrägstellung des III. Ventrikels sowie Verdrängung des rechten Seitenventrikels nach median und oben. Die Encephalographie ergibt mit  $^{203}\text{Hg}$  eine Spätspeicherung im Bereich der Stammganglien rechts. Es handelt sich somit um einen inoperablen Tumor im Bereich der Basalganglien rechts. Aus diesem Grunde wird der stereotaktische Bestrahlungseingriff mit bioptischer Entnahme und  $^{192}\text{Ir}$ -Implantation geplant und durchgeführt.

Bei der Operation am 25. 6. 1968 (stereot. Op.-Nr. Ra 276) wird zunächst als Zielpunkt das Zentrum der angiographischen Anfärbung angenommen. Nach Anlegen eines Trepanloches Vorführen der Probeexcisionskanüle und Entnahmen von kleinsten Gewebsteilen zur histologischen Untersuchung in den Positionen  $-30$  bis  $+10$  in Abständen von 10 mm. Diese Proben zeigen kein Tumorgewebe; dagegen ist in den Positionen  $+20$  und  $+30$  ein zellreicher Tumor mit uniformen länglichen Zellen ohne Mitosen nachweisbar. Es fallen jedoch im Tumor zahlreiche Gefäßneubildungen auf. Bei der Entnahme bei  $+40$  mm ist nur noch an einer Stelle eine kleine Tumorzellinsel zu erkennen, das übrige Gewebe ist normal (Tumorrandzone). Histologisch handelt es sich um ein Spongioblastom. Aufgrund dieser Befunde, die

einen Längsdurchmesser des Tumors von ca. 35 mm sichern, erfolgt die Dosimetrie des  $^{192}\text{Ir}$  zur Permanent-Implantation. Insgesamt wird eine Aktivität von 3,22 mC  $^{192}\text{Ir}$  im Tumorzentrum implantiert. Die Dosierung erfolgt auf einen Radius von 17,5 mm mit einer errechneten klinischen Akkumulationsdosis von 10000 Rad. Postoperativ verstärkt sich das organische Psychosyndrom vorübergehend. Zusätzliche neurologische Ausfälle treten nicht auf. Eine Beurteilung des Therapieeffektes ist noch nicht möglich, da Nachuntersuchungen fehlen.

### Besprechung der Befunde

Eine Übersicht über die sieben mit der interstitiellen  $^{192}\text{Ir}$ -Permanent-Implantation behandelten und kasuistisch wiedergegebenen Fälle von Tumoren des Zwischenhirns gibt die Tabelle. Die Krankheitszeichen des 37 Jahre alten Patienten mit dem Oligodendrogiom (Fall 1) reichen in Form von in der Frequenz sich häufenden Temporallappen- und generalisierten Anfällen und erheblichen Wesensveränderungen 3 Jahre zurück.

Tabelle. Zwischenhirntumore mit  $^{192}\text{Ir}$ -Implantation

Nr.	Diagnose	Alter (Jahre)	Nach- beobachtungszeit (Monate)	Effekt
1	Oligodendrogiom Stammganglien links	37	26	+++
2	Spongioblastom Zwischenhirn	4	21	+++
3	Astrocytom Zwischenhirn	13	18	+++
4	Astrocytom Zwischenhirn	14	21	+++
5	Astrocytom Stammganglien	42	8	++
6	Astrocytom Zwischenhirn	20	7	++
7	Spongioblastom Stammganglien rechts	38	3	†

Bei dem einen der Spongioblastome des Zwischenhirns (Fall 2) sind 14 Monate vor dem Eingriff eine Halbseitenparese als Lokalzeichen der Zerstörung bzw. Druckwirkung auf die dicken Pyramidenfasern der Capsula interna sowie eine extrapyramidal-motorische choreiforme Hyperkinese (Putamen, Caudatum) aufgetreten. Der marantische Zerfall mit akinetisch-mutistischen Symptomenkomplex ist einerseits durch die bilaterale Zerstörung des medialen Thalamus verursacht, additiv ist andererseits der gesteigerte Hirndruck durch die Kompressionswirkung des Tumors mit Aquäduktaufschluß hinzugetreten. Der zweite Patient mit einem Spongioblastom (Fall 7) hat in der kurzen Anamnese zunächst Zeichen eines allgemeinen Hirndruckes, bis sich als Lokalzeichen die Halbseitensymptomatik infolge des beginnenden Druckes bzw. der Infiltration des Tumors in die Capsula interna im

Bereich der Pyramidenbahnen und als Symptomatik des oralen Mittelhirns die Gesichtsmyoklonie (Nucl. ruber), die vertikale Blickparese und der Nystagmus entwickeln. Der erste Fall mit einem fibrillären Zwischenhirnastrocytom (Fall 3) mit einjähriger Vorgesichte bei ähnlicher Lokalisation des Tumors wie in Fall 2, zeigt einen erhöhten Beugetonus (Rigor, Nucl. niger) und athetoid-myoklonische Hyperkinesen, die durch Zerstörungen im Bereich des striären Systems (Putamen, Pallidum externum) und des Nucl. ruber erklärt werden können (s. a. MUNDINGER, 1968). Die motorisch-aphasischen Störungen weisen lokalisatorisch auf eine Störung der Sprachrepräsentation im Subthalamus unterhalb der inneren und caudalen Anteile der extrapyramidal-motorischen oralen Ventralkerne hin (MUNDINGER, 1966). Der nächste Patient mit einem Astrocytom (Fall 5) leidet 6 Jahre lang an Temporallappen-Anfällen und kommt erst im Alter von 42 Jahren zur Operation. Von einer temporalen Trepanation aus wird die Inoperabilität des Tumors gesichert, danach erfolgt die stereotaktische Permanent-Implantation von  $^{192}\text{Ir}$ . Die bei ihm vorhandene latente Parese dürfte wiederum als Lokalsymptom bei beginnender Infiltration der Capsula interna bzw. des Pedunculus cerebri zu werten sein. Das sehr ausgedehnt infiltrierende fibrilläre Astrocytom des Falles 4, das tunnelförmig von suprasellär unter Einbezug des Hypothalamus bis zu den Basalganglien und zum Thalamus reicht, zeigt ebenfalls wie die zwei Fälle 3 und 6 vornehmlich eine homonyme Hemianopsie durch Irritation des unter dem Pallidum verlaufenden Tractus opticus. Koordinative Störungen mit Fallneigung (Fall 4) können bei fehlender Parese auf ein Betroffensein der mesencephalen cortico-rubro-spinalen Systeme bezogen werden. Die Rückbildung bzw. Besserung der lokalen Ausfallssymptome bei sechs Fällen im Verlauf von Monaten und parallel zur Dosisakkumulation weisen eindeutig auf eine lokale Regression des Tumors hin. Bei Fall 7 ist die Dosisakkumulation noch zu gering, um schon eine Rückbildung der Lokalsymptomatik erwarten zu können.

Alle Fälle haben eine inoperable Lokalisation ihrer Tumoren. OLIVECRONA (1967) führt hierzu aus: „Diese sind chirurgisch von geringem Interesse. Sie sind alle inoperabel und der einzige Schritt, den wir unternehmen können, ist die Besserung des Occlusions-Hydrocephalus durch Anlegung einer Ableite-Drainage. Einige Spongioblastome, im vorderen Teil des Foramen Monroe lokalisiert, sind vom technischen Standpunkt aus zwar operabel, die Komplikationen bei der Entfernung sind aber derartig extrem, daß die Patienten wahrscheinlich am ehesten mit einer Ableite-Drainage (TORKILDSEN) bedient sind. Die quoad vitam-Prognose dieser Tumoren ist sehr schlecht. Die Besserung, durch eine Shuntoperation erreicht, ist von kurzer Dauer.“ Damit sind die Zwischenhirntumoren hinsichtlich der operativen Möglichkeiten und der Prognose

eindeutig charakterisiert. Zwar kann es Jahre dauern — wie in unseren Fällen —, bis die neurologischen Symptome oder die durch die Verlegung der liquorableitenden Wege auftretende allgemeine Hirndrucksymptomatik zu einem dann meist rasch progredienten letalen Verlauf führt. Haben aber die lokalen Ausfälle einmal eingesetzt, so ist auch durch die palliative Maßnahme der Druckentlastung des Hydrocephalus die lokale Symptomatik nicht mehr zu bessern.

Die externe oder perkutane Tiefenbestrahlung mit ionisierenden oder energiereichen Strahlern (Röntgentiefenbestrahlung, Hochvolttherapie, Telecurietherapie) ist in ihrem Ergebnis ebenfalls nicht befriedigend. „Mit einer kunstgerecht ausgeführten Strahlentherapie ist bei der völligen Strahlenunempfindlichkeit der Oligodendroglome, der absoluten Strahlenresistenz der Astrocytome und der Spongioblastome kein Effekt zu erwarten“ (zit. n. LÖHR u. VIETEN, 1967; ZÜLCH, 1963). Auch ist es „... sinnlos, eine Regression des Astrocytoms durch strahlentherapeutische Maßnahmen erzwingen zu wollen“ (zit. n. LÖHR u. VIETEN, 1967). LINDGREN (1958) konnte in fünf Fällen trotz Verabfolgung von Strahlendosen, die oft zu einer Spätreaktion gesunder Hirnteile geführt haben, keinen wesentlichen Effekt am Tumor erzielen. Besonders die Erfahrungen von LINDGREN sind sehr wertvoll, da sie auf genauen Berechnungen der Herddosen und Angaben über die Fraktionierung beruhen. Wird die Hirntoleranzgrenze eingehalten, ist es auch mit den modernen externen Bestrahlungsverfahren nicht möglich, in den mittelliniennahen Tumoren eine Herddosis zu erreichen, die — wie die histologischen Untersuchungen zeigen — zur Zerstörung der Geschwülste benötigt wird, da die „relative Tiefendosis“ nicht ausreichend hoch genug ist und Hirn und Hirntumor wegen der fehlenden bzw. seltenen Mitosen annähernd gleich strahlenresistent sind. Deshalb ist eine Besserung der durch den Tumor direkt verursachten neurologischen Ausfälle mit den genannten Bestrahlungsverfahren nicht zu beobachten.

Die interstitielle (lokale) Implantation von Radio-Isotopen ermöglicht demgegenüber den Ort der maximalen Dosisabgabe in den Tumor hinein zu verlegen. Durch die Kombination mit dem stereotaktischen Punktions- und Lokalisationsverfahren ist eine praktisch komplikationslose exakte Plazierung der Strahler gewährleistet. Bei derartigen Mittellinientumoren war bisher infolge ihrer Inoperabilität von vornherein die histologische Klassifikation des Tumors nicht möglich und nur aus dem Verlauf oder autoptischen Befund die Diagnose zu stellen gewesen. Die zusätzliche Einführung der Entnahme von kleinsten bioptischen Proben durch uns entlang des Punktionskanals führt zur Ortslokalisierung und histologischen Diagnose und erlaubt den Durchmesser des Tumors festzulegen. Auch kann durch die stereotaktische Punktions eine Cyste des III. Ventrikels, des Septum pellucidum und bei

Kraniopharyngiomen ausgeschlossen oder abpunktiert werden, was zu eindrucksvoller Besserung führt. Die Artdiagnose ist aber auch deswegen entscheidend wichtig, da nur die langsam wachsenden Gliome, wie Astrocytome, Spongioblastome, Oligodendroglome oder die nicht entarteten Ependymome sinnvollerweise mit der protrahierten Langzeitbestrahlung mit  $^{192}\text{Ir}$  örtlich angegangnen werden sollen.

Bei den anderen rasch wachsenden und entarteten Tumoren der Gliomreihe, die allerdings sehr selten primär im Zwischenhirn lokalisiert sind, sondern in der Mehrzahl vom Mark aus in die Zwischenhirnstrukturen einwachsen, führen wir in Kombination mit einer operativen inneren Entlastung der primären größeren Tumorportion die Implantation eines Strahlers mit kurzer Halbwertszeit, wie Radio-Gold, in die Mittelliniensepten und die nachfolgende Kurzzeitbestrahlung (MUNDINGER, 1964, 1968) oder externe Tiefentherapie aus.

Aufgrund der bioptischen Auslotung legen wir das Zentrum, die Ausdehnung und das Volumen des Tumors fest und berechnen wir die Aktivität und geometrische Verteilung des  $^{192}\text{Ir}$ . Infolge des relativ steilen Dosisabfalls werden die graue und weiße Substanz in unmittelbarer Nachbarschaft des Tumors, d. h. die funktionell wichtigen Kerngebiete und Neuronensysteme des Thalamus, der Basalganglien und des Hypothalamus sowie die Fasersysteme der Capsula interna über die lange Akkumulationszeit hinweg funktionell offenbar nicht geschädigt. Nach dem Diagramm von LINDGREN (1958), COCCHI (1957, 1963), LÖHR u. VIETEN (1967) liegt die Hirntoleranzgrenze ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Toleranz verschiedener Hirnstrukturen — die graue Substanz scheint weniger empfindlich als die weiße zu sein — bei einer Akkumulationszeit von ca. 200 Tagen (gleichgesetzt mit einer Fraktionierung) bei ca. 7500 R oder 6500 Rad. Mit der von uns experimentell (MUNDINGER, NOETZEL u. LEDINKSY, 1968) und klinisch bei Astrocytomen und Oligodendroglomen der Hemisphären (MUNDINGER, 1961, 1966, 1968) bestimmten Dosierung beträgt in Übereinstimmung mit dem Diagramm von COHEN (1955) für Oligodendroglome, Spongioblastome und Astrocytome die Tumornekrose-Dosis 10000 Rad.

So ist zu erklären, daß infolge der Tumorregression bei den ersten vier Fällen in der bisherigen Nachbeobachtungszeit zwischen 18 und 26 Monaten ein praktisch völliger Rückgang der örtlichen neurologischen Ausfälle (Paresen, extrapyramidal-motorische Hyperkinesen, Sehstörungen, Anorexien, psychische Störungen, epileptische Anfälle) zu verzeichnen ist und bei den anderen, kürzer zurückliegenden drei Fällen eine Besserungstendenz, zumindest keine zusätzlichen neurologischen Ausfallserscheinungen aufgetreten sind.

Bei den Fällen 2 und 3 dürfte die zusätzliche liquorableitende Implantation des ventriculo-auriculären Shunt (nach SPITZ-HOLTER) die klinische Besserung unterstützt haben; denn hier war es bereits zu einem

Aufstau-Hydrocephalus durch einseitige Foramen Monroe-Blockade (Fall 3) bzw. Einengung des Aquäduktes (Fall 2) mit allgemeinen Hirndruckerscheinungen gekommen. Die Beseitigung des erhöhten intrakraniellen Druckes stellt gerade in den ersten Wochen nach der stereotaktischen Radioisotopen-Implantation eine therapeutische Maßnahme von hohem Wert dar. Da erst nach einigen Wochen die im übrigen ohne cystische Einschmelzung einhergehende Regression des Zwischenhirntumors eintritt, ist die Überbrückung dieser Zeit durch den ventriculo-auriculären Shunt bei Fällen mit erhöhtem intrakraniellen Druck für den Therapieerfolg mitbestimmend.

Die stereotaktische, lokale Permanentbestrahlung mit  $^{192}\text{Ir}$  ist natürlich als palliative Maßnahme anzusehen. Der bisherige Verlauf unserer Fälle berechtigt jedoch zu einer gewissen Hoffnung, bei diesen inoperablen und mit percutanen Bestrahlungstechniken nicht zerstörbaren, langsam wachsenden Gliomen durch die lokale Strahlentherapie für eine gewisse Zeitspanne Beschwerdefreiheit und Renormalisierung der Neurologie und eine Lebensverlängerung zu erreichen.

*Anmerkung bei der Korrektur.* Die Fälle 2, 3 und 6 sind erneut nachuntersucht worden. Im Text und der Tabelle sind die letzten Nachuntersuchungszeiten berücksichtigt. Der Pat. Nr. 7 ist 3 Monate nach dem Eingriff verstorben.

### Literatur

- COCCHI, U.: Die Röntgentherapie der Hirngeschwülste. Behandlungsresultate und Komplikationen. Strahlentherapie, Sonderbd. **37**, 317—355 (1957).
- Die Bestrahlung von Hirntumoren. Strahlenforschung und Strahlenbehandlung, Bd. IV, Sonderbände Strahlentherapie **52**, 34—46 (1963).
- COHEN, L.: Protracted interstitial irradiation of tumours using  $^{182}\text{Ta}$ . Brit. J. Radiol. **28**, 338—340 (1955).
- LINDGREN, M.: On tolerance of brain tissue and sensitivity of brain tumours to irradiation. Acta radiol. (Stockh.), Suppl. 170 (1958).
- Die Strahlenbehandlung der Hirntumoren. Dtsch. Röntgenkongr. 1964, Teil B: Strahlenbehandlung und -Biologie, S. 220—230. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1965.
- LÖHR, H.-H., u. H. VIETEN: Die Strahlenbehandlung raumbeengender intrakranieller Prozesse. In: Handbuch der Neurochirurgie, Bd. IV, S. 421—566. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967.
- MUNDINGER, F.: Beitrag zur Dosimetrie und Applikation von Radio-Tantal ( $\text{Ta}^{182}$ ) zur Langzeitbestrahlung von Hirngeschwülsten. Fortschr. Röntgenstr. **89**, 86—91 (1958).
- Langzeitergebnisse der stereotaktischen Radio-Isotopenbestrahlung von Hypophysentumoren (im Vergleich zur transkranialen offenen Operation). Strahlentherapie **116**, 523—535 (1961).
- Die interstitielle Radio-Isotopen-Bestrahlung von Hirntumoren mit vergleichenden Langzeitergebnissen zur Röntgentiefentherapie. Acta neurochir. (Wien) **9**, 89—109 (1963).

- MUNDINGER, F.: Die interstitielle Radio-Isotopen-Bestrahlung bei infiltrierenden Hirntumoren, Hypophysenadenomen und zur Hypophysektomie. Technik, Dosimetrie und Ergebnisse (mit Filmdemonstration). Soc. Neurochir., Fennica, Helsinki, 4. 5. 1964.
- Ergebnisse der primär- und kombiniert operativ-stereotaktischen Radioisotopen-adenomen. I. Jahrestagung d. Ges. f. Nuclearmedizin, Freiburg i. Br., 17.—19. 10. 1963. In: Radio-Isotope in der Endokrinologie, S. 397—416, hrsg. von G. HOFFMANN. Stuttgart: Schattauer 1965.
  - Treatment of brain tumors with radioisotopes. In: Progress of Neurological Surgery, Vol. I, pp. 101—145, hrsg. von KRAYENBÜHL, P., E. MASPES u. W. H. SWEET. Basel-New York: Karger 1966.
  - Treatment of brain tumors and hypophysectomy by means of stereotactic irradiation with radioisotopes. Clinique Universitaire de Neurologie, Hôpital Cantonal, Genf, 1. Dezember 1967.
  - Die intraselläre protrahierte Langzeitbestrahlung von Hypophysenadenomen mittels stereotaktischer Implantation von Iridium<sup>192</sup> (mit vergleichenden Auswertungen zur Phosphor<sup>32</sup>- und Gold<sup>182</sup>-Implantation). Vortr.: VIII. Symposium Neuroradiologicum, Paris, 25.—30. 9. 1967. Acta radiol. (Stockh.) (im Druck).
  - Brain tumour therapy by interstitial application of radioactive isotopes. Monography: Radionuclei applications in neurosurgery and neurology, hrsg. von PAOLETTI, P., YEN WANG. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas (im Druck).
  - Erfahrungen mit der interstitiellen Brachytherapie mit Ir<sup>192</sup>—„GammaMed“ bei infiltrierenden Hirntumoren. Kongr. Deutsche Röntgengesellschaft, Hamburg, 6.—8. 6. 1968. Fortschr. Röntgenstr. (im Druck).
  - , u. A. ASAI: Ergebnisse der digitalen Gammaencephalographie bei Hirntumoren: Vergleich mit Wismut<sup>206</sup>, Quecksilber<sup>203</sup>-Neohydrin und Technetium<sup>99m</sup>. III. European Congress of Neurosurgery, Madrid, 23.—26. 4. 1967. Arch. Psychiat. Nervenkr. **210**, 297—312 (1967).
  - H. NOETZEL u. G. LEDINSKI: Unveröffentlichte experimentelle Befunde.
  - , u. T. RIECHERT: Hypophysentumoren — Hypophysektomie. Stuttgart: Thieme 1967.
  - , u. K. SAUERWEIN: „GammaMed“ ein neues Gerät zur interstitiellen, nur einige Minuten dauernden Bestrahlung von Hirngeschwüsten mit Radioisotopen, auch intraoperativ anwendbar (mit Filmdemonstration). VII. Int. Symp. Neuroradiol. New York, 20.—25. 9. 1964. Acta radiol. (Stockh.) **5**, 48—52 (1966).
- OLIVECRONA, H.: The surgical treatment of intracranial tumors. In: Handbuch der Neurochirurgie, Bd. IV, S. 1—301. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967.
- POTTHOFF, P. C.: Pneumencephalotomography and ventriculo-tomography in brain stem neurosurgery. VIII. Symposium Neuroradiologicum, Paris, 25.—30. 9. 1967.
- , u. K. SCHMIDT: Zur Anwendung der Hirnstammtomographie. Neurochirurgia (Stuttg.) **11**, 150—160 (1968).
- RIECHERT, T., M. A. GISINGER u. E. MÖLBERT: Biopsien während stereotaktischer Operationen beim Parkinsonsyndrom. Neurochirurgia (Stuttg.) **10**, 106—118 (1967).
- , u. F. MUNDINGER: Beschreibung und Anwendung eines Zielgerätes für stereotaktische Hirnoperationen (II. Modell). Acta neurochir. (Wien), Suppl. III, 308—337 (1956).

- RIECHERT, T., u. F. MUNDINGER: Stereotaktische Geräte. In: Einführung in die stereotaktischen Operationen mit einem Atlas des menschlichen Gehirns, hrsg. von G. SCHALTENBAND u. P. BAILEY. Stuttgart: G. Thieme 1959.
- , u. M. WOLFF: Über ein neues Zielgerät zur intrakraniellen elektr. Ableitung und Ausschaltung. Arch. Psychiat. Nervenkr. 186, 225—230 (1951).
- VIETEN, H., u. H. H. LÖHR: Probleme und Möglichkeiten der Strahlenbehandlung von Hirntumoren. Nervenarzt 36, 429—437 (1965).
- ZÜLCH, K. J.: Morphologische Veränderungen an Geschwülsten nach Bestrahlung und Schädigungsmöglichkeit am normalen Hirn. Strahlenforschung und Strahlenbehandlung. 43. Tagg. Dtsch. Röntgenges. 1962, S. 47—62. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1963.

Prof. Dr. FRITZ MUNDINGER  
Dr. EBERHARD METZEL  
Neurochirurgische Universitätsklinik  
7800 Freiburg i. Br.  
Hugstetter Straße 55