

Untersuchungen zur pathophysiologischen Grundlage der Hirszintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat

U. ZEIDLER, K. SUMMER*, C. V. BRUNNGRABER, S. KOTKE
und H. HUNDESHAGEN

Institut für Nuklearmedizin und spezielle Biophysik (Direktor: Prof. Dr. med. H. Hundeshagen) des Radiologischen Zentrums der Medizinischen Hochschule und Neurologisch-Neurochirurgische Klinik (Chefarzt: Prof. Dr. med. E. Trostorf) im Krankenhaus Nordstadt der Landeshauptstadt Hannover

Eingegangen am 3. August 1969

The Uptake of ^{99m}Tc -Pertechnetate in Brain Tumours and its Pathophysiological Mechanism

Summary. After intravenous injection the uptake of ^{99m}Tc as pertechnetate was measured in different tumours and brain in man. Tumour-brain concentration ratio for different tumours was 1.5—4.3:1.

The sequential scintiphotography with a scintillation camera and computer analysis indicated a rapid diffusion of radioactive pertechnetate into the extracellular space of the tumour. A few min after injection, the relative concentration of ^{99m}Tc in the tumour in comparison to the brain was on the average 1.7:1. These results suggest that blood-brain barrier disturbance in brain tumours is due to a pathological permeability of tumour vessels.

Key-Words: Brain Scanning — Blood-Brain Barrier.

Zusammenfassung. Die Ausbildung eines möglichst hohen Tumor-Hirn-Quotienten ist für den szintigraphischen Nachweis von Hirngeschwülsten von entscheidender Bedeutung. Während tierexperimentelle Untersuchungen ergeben hatten, daß mit der Verbindung ^{99m}Tc -Pertechnetat Konzentrationsverhältnisse zwischen Tumor und normalem Hirngewebe von 12 bis 25:1 zu erzielen sind, entsprechen die szintigraphischen Bilder hinsichtlich deutlicher Abgrenzung nicht immer den Erwartungen. Untersuchungen an operativ gewonnenem Tumormaterial ergaben mit Konzentrationsverhältnissen von maximal 4,3:1 Relationen die den in vivo gemessenen Differenzen besser gerecht werden.

Für die Anreicherung der radioaktiven Substanz ^{99m}Tc -Pertechnetat ist ein metabolischer Prozeß unwahrscheinlich. Serienmessungen mit der Gammakamera und Auswertung über einen Digitalrechner ergaben, daß teilweise bereits nach 1 min Konzentrationsquotienten von durchschnittlich 1,7:1 erreicht werden die bis zu 30 min keine wesentliche Änderung zeigten.

Es muß daher angenommen werden, daß die rapide Diffusion der radioaktiven Verbindung durch die *insuffiziente Capillarwand der Tumorgefäße* in den pathologisch erweiterten Extracellularraum des Tumors alleinige Grundlage der gegen-

* Jetzt Neurologische und Psychiatrische Klinik der Universität Graz.

über dem normalen Hirngewebe vermehrten Konzentration ist. Der Versuch einer artdiagnostischen Differenzierung unter Verwendung dieser Verbindung erscheint daher wenig aussichtsreich.

Schlüsselwörter: Hirnszintigraphie — Bluthirnschranke.

Wenngleich bisherige Ergebnisse erkennen lassen, daß die Nachweiswahrscheinlichkeit für raumfordernde intrakranielle Prozesse mit Hilfe der Szintigraphie vergleichbar zu der anderer Methoden der Neurologie ist [10, 11, 17, 35, 43, 71, 74] sind die weitergehenden Forderungen der Klinik an die Methode, die deutliche Abgrenzung und die exakte Zuordnung des pathologischen Bereiches bisweilen nur unvollkommen erfüllbar.

Zwar werden Qualität und Informationsgehalt eines szintigraphischen Bildes wesentlich von den technisch-physikalischen Voraussetzungen der verwendeten Geräte und Substanzen beeinflusst [3, 4, 37, 44, 73], dennoch ist die Erfüllung der obengenannten Forderungen von folgenden Faktoren abhängig:

1. von der Lage und der Größe der Hirngeschwulst,
2. von dem Verhältnis der Konzentrationen der radioaktiven Substanz in Hirngeschwulst und normalem Hirngewebe.

ad 1. Die in unseren Untersuchungsreihen nachgewiesenen Hirngeschwülste hatten in der Regel einen Durchmesser von mehr als 3 cm. Das entspricht Befunden anderer Untersucher. Die Frage nach dem kleinsten, noch nachweisbaren pathologischen Befund kann nur mit Einschränkungen beantwortet werden. Hirngeschwülste die schon früh klinische Symptome hervorrufen, beispielsweise wenn sie ihren Sitz über der Zentralwindung hatten, waren bei ausreichender Anreicherung auch in geringerer Größe nachweisbar. Andererseits entgingen Acusticusneurinome und Hypophysentumoren trotz frühzeitig ausgeprägter klinischer Symptomatik nicht selten dem Nachweis durch die Szintigraphie.

Daß vorwiegend Neoplasmen des Kleinhirns, der Brücke und des Stammhirns nicht lokalisierbar sind [1, 13, 49, 55, 58, 74] erklärt sich bei Verwendung des ^{99m}Tc -Pertechnetat durch Überlagerungen die infolge der Anreicherung der Substanz in Schleimhäuten und Muskulatur entstehen [5, 57, 66, 72] sowie durch unzureichendes Auflösungsvermögen der verwendeten szintigraphischen Geräte [73].

ad 2. Eine deutliche Tumordarstellung mit Hilfe der Szintigraphie wird immer dann möglich sein, wenn die applizierte radioaktive Substanz sich ausschließlich innerhalb des Tumors konzentriert, oder zumindest die Konzentration innerhalb der Geschwulst weit höher als die Konzentration im normalen Hirngewebe liegt, also ein hoher Tumor-Hirn-Quotient resultiert. Abb. 1 demonstriert den „Idealfall“ der Hirnszintigraphie: Maximale Konzentration der radioaktiven Verbindung im Tumor und nur geringe Anreicherung in den physiologischen Strukturen ermöglichen eine kontrastreiche, deutliche Darstellung der pathologischen Bezirke. Es handelt sich hier um intracerebrale Metastasen eines jodspeichernden Schilddrüsenkarzinoms, dargestellt nach therapeutischer Applikation von ^{131}J -Natriumjodid.

Für primäre Hirngeschwülste und alle anderen metastatischen Prozesse hat dieser Befund jedoch keine Bedeutung. Eine tumorspezifische Substanz ist nicht bekannt. Der Nachweis ist allein abhängig von dem

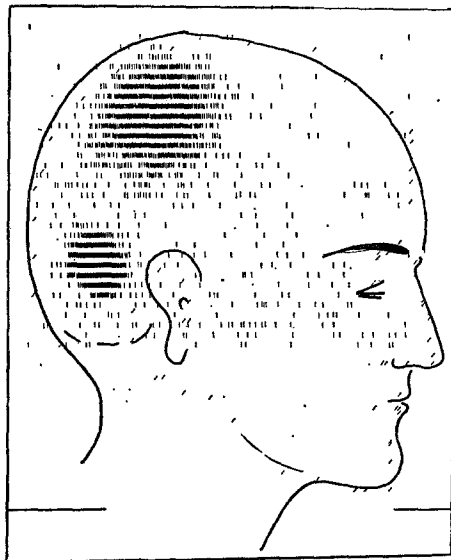


Abb. 1. Szintigraphischer Nachweis intracerebraler Metastasen eines jodspeichernden Schilddrüsenkarzinoms nach therapeutischer Applikation von 40 mCi ^{131}J -Natriumjodid (Siemens Scintimat 2; max. Impulsrate 21 000 imp/min. Impulsrate 4000 imp/min. Geschw. 75 cm/min)

Tabelle 1. *Tumor-Hirn-Quotienten der Quecksilberverbindung Chlormerodrin und des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat in experimentellen Tumoren*

Autor	Jahr	Nuklid	Species	Tumorart	Tumor-Hirn-Quotient
Long [36]	1962	^{203}Hg	Maus	Ependymom	25:1
Soloway [60]	1964	^{197}Hg	Maus	Ependymom	15:1
		$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Maus	Ependymom	16:1
Gerhard [20, 21]	1964	^{203}Hg	Ratte	Jensen-Sarkom	5:1
		^{203}Hg	Ratte	DS-Sarkom	4:1
McAfee [42]	1964	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Maus	Ependymom	15–22:1
		^{203}Hg	Maus	Ependymom	22–29:1
Matthews [37, 38]	1964	^{203}Hg	Ratte	Fibrosarkom	8:1
	1965	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Ratte	Fibrosarkom	12:1

Umstand, daß die radioaktive Verbindung, obwohl nicht tumorspezifisch, sich in Tumorgewebe stärker anreichert als in normalem Hirngewebe. Höhe der Gesamtkonzentration und Größe des Tumor-Hirn-Quotienten sind wesentlich für die Darstellbarkeit der Hirngeschwulst.

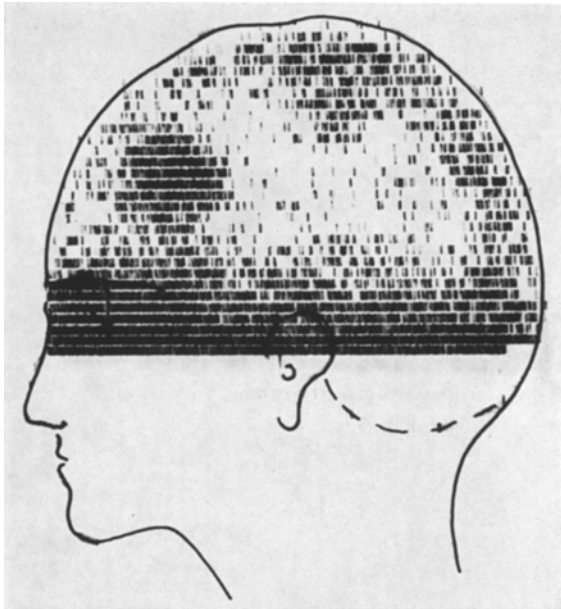


Abb.2. Szintigraphischer Nachweis intracerebraler Metastasen eines Hypernephroms. Externe Tumor-Hirn-Quotienten = frontal: 1,5:1 parietal (der Tumor ist in der anderen Hemisphäre gelegen) = 1,2:1. (Picker-Magnascanner V mit 217 Loch Kollimator. Max. Impulsrate 14000 imp./min)

Auf der Suche nach der Substanz die einen hohen Tumor-Hirn-Quotienten erwarten läßt, sind eine große Zahl verschiedenartiger Verbindungen und Nuklide untersucht worden. Für die in der Szintigraphie verwendeten Quecksilberverbindungen und für das ^{99m}Tc -Pertechnetat sind solche Untersuchungen systematisch nur im Tierversuch an induzierten Tumoren vorgenommen worden (Tab.1).

Im Verlauf der szintigraphischen Untersuchung wird eine Hemisphäre des Gehirns mit einem, durch den Kollimator des Untersuchungsgerätes definierten „Sichtvolumen“ abgetastet. Vereinfacht angenommen, sei dieses „Sichtvolumen“ zylinderförmig mit einer Höhe von 8 cm und einem Durchmesser von 1,6 cm. Die Empfindlichkeit des Systems sei an allen Punkten des Volumens gleich und die über dem normalen Hirngewebe registrierte Zählrate aus diesem Volumen = 1. Dann wird bei gleichem Sichtvolumen über dem Tumor, der eine hier angenommene 12fach höhere (Tab.1) Konzentration der radioaktiven Substanz pro cm^3 Gewebe aufweist, die Zählrate entsprechend höher liegen müssen. Sie würde bei einem Tumordurchmesser von 3 cm, wie sich errechnen läßt um das 5fache höher als über dem normalen Hirngewebe liegen müssen und müßte 6,5fach höher bei einem Tumordurchmesser von angenommen 4 cm sein. Ein derartig hoher Tumor-Hirn-Quotient würde aber in jedem Falle eine sichere und klare Darstellung des Tumors im szintigraphischen Bild ermöglichen (Abb.2).

Externe Messungen über normalem Hirngewebe und über Hirngeschwülsten ergeben aber bei vergleichbaren Tumorgößen keineswegs die oben errechneten Tumor-Hirn-Quotienten. In der Regel liegen die Impulsraten über dem Hirntumor nur um etwa 20–60% höher als über Bezirken normalen Hirngewebes. Die Folge sind Schwierigkeiten der Geräteeinstellung, der Tumordarstellung und -lokalisation und damit der Beurteilung des szintigraphischen Bildes.

Wir haben daher Untersuchungen über die Anreicherung der radioaktiven Verbindung ^{99m}Tc -Pertechnetat durchgeführt mit der Frage ob die tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse ohne weiteres auf das Verhalten der Substanz im menschlichen Organismus übertragen werden können und mit der Frage ob aus der Art und Geschwindigkeit der Anreicherung Rückschlüsse auf die Art des vorliegenden raumfordernden Prozesses gezogen werden können.

Methoden

1. Externe Messungen der Höhe und der Zeit bis zur Ausbildung des Tumor-Hirn-Quotienten.

a) Bestimmung des Hirn-Tumor-Quotienten durch Messung der Zählrate (Imp/min) über dem Tumor und über normalem Hirngewebe unter Verwendung eines digitalen Zählgerätes im Verlauf einer klinischen Hirnszintigraphie 30 bis 90 min nach i.v. Injektion von 8 mCi ^{99m}Tc -Pertechnetat.

b) Bestimmung des Tumor-Hirn-Quotienten im Verlauf von Serienmessungen mit der Gammakamera in Verbindung mit einem Digitalcomputer [29,30] in Abständen von 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20 und 30 min nach Injektion.

2. Messung des Tumor-Hirn-Quotienten mit Hilfe intraoperativ entnommener Gewebeproben.

Patienten, die wegen einer Hirngeschwulst operiert wurden, erhielten präoperativ 1 mCi ^{99m}Tc -Pertechnetat i.v. Die Entnahme von Tumorgewebe erfolgte zwischen 55–180 min nach Injektion, möglichst aus verschiedenen Tumorangeilen. Bei 12 von 26 durchgeführten Untersuchungen war die Mitentfernung nicht tumorös infiltrierten Hirngewebes nicht zu umgehen. Diese Gewebeproben wurden als Referenz verwendet, wobei beachtet wurde, daß es sich nicht um Gewebe aus Bezirken eines möglichen perifokalen Ödems handelte.

Die Gewebeproben wurden von oberflächlich haftenden Blutresten befreit, der geringen Mengen wegen jedoch nicht perfundiert.

Die Messung der Radioaktivität erfolgte in einem Bohrlochsintillationskristall. Die gewonnenen Impulszahlen sind auf Gramm Gewebe umgerechnet, zueinander in Beziehung gesetzt und als Tumor-Hirn-Quotient ausgedrückt.

Verwendete Geräte: Picker-Magnascanner V mit 5'' Kristall und 5'' Fokus Kollimator (217 Loch, eigene Anfertigung).

Nuclear-Chicago Gammakamera Pho-Gamma III angeschlossen an einen Digitalcomputer line 8 [29,30] mit der Möglichkeit der Ausgabe und Berechnung von Impulszahlen über vorgewählten Feldern (regions of interest). Siemens Zählgerät Nukleopan mit 2'' Bohrlochkristall.

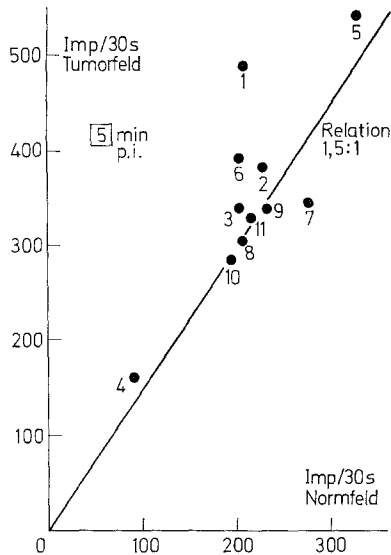


Abb. 3. Tumor-Hirn-Quotienten bei 11 Patienten mit Hirngeschwülsten verschiedener Art gemessen 5 min nach Applikation von 8 mCi ^{99m}Tc -Pertechnetat mit Szintillationskamera und Digitalrechner. 1 Meningeom; 2 Oligodendrogliom; 3 Glioblastom; 4 Metastase; 5 Glioblastom; 6 Metastase; 7 Metastase; 8 Glioblastom, 9 Pinealom; 10 Metastase; 11 Metastasen

Ergebnisse

1. Externe Messungen des Tumor-Hirn-Quotienten

Oberflächenmessungen der Zählraten über dem Tumor (C_t) sowie über normalem Hirngewebe (C_o) bei 30 Patienten mit verschiedenen primären und metastatischen Hirngeschwülsten der Großhirnhemisphären ergaben durchschnittliche Anreicherungsquotienten von 1,6:1 bei einem Minimalwert von 1,1:1 und Maximalwerten um 2,7:1. Bei zwei operativ entfernten fibrillären Astrocytomen war eine Anreicherungsdivergenz nicht nachweisbar, die szintigraphischen Bilder waren in beiden Fällen negativ.

Messungen des Tumor-Hirn-Quotienten mit Hilfe der Gammakamera und einem Digitalcomputer sofort im Anschluß an die Injektion über einen Zeitraum von durchschnittlich 20 min ergaben bei 12 Tumoren verschiedener Genese einen durchschnittlichen Tumor-Hirn-Quotienten von 1,6:1 (Abb. 3). Diese Differenz war bereits in wenigen Minuten, häufig bereits in der ersten Minute sicher ausgebildet und zeigte im weiteren Verlauf der Messungen keine wesentlichen Änderungen, so daß schon sehr frühzeitige Aufnahmen möglich waren (Abb. 4).

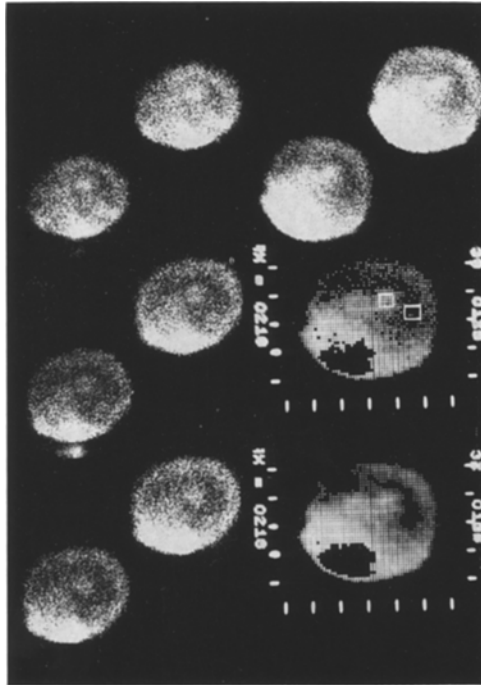


Abb. 4. Serienaufnahmen mit der Szintillationskamera und angeschlossenen Digitalrechner bei einem Patienten mit Hirnmetastasen nach gesichertem Bronchialcarcinom.

- li. Hälfte:
1. Aufnahme 30 sec bis 1 min nach Injektion
 2. Aufnahme 30 sec, 5 min nach Injektion
 3. Aufnahme 30 sec, 20 min nach Injektion

(Nuclear-Chicago Phogamma III-Linc 8 Digitalrechner) Gesamtimpulszahl 25000/30 sec, Fenster 25%

- re. Hälfte
1. Aufnahme 1 Std nach Injektion Gesamtimpulszahl 120000/5 min, Fenster 10%
 2. Aufnahme des vom Rechner gelieferten Kernspeicherbildes mit den eingezeichneten Vergleichsfeldern
 3. dieselbe Aufnahme nach Ausgleichsrechnung

2. Bestimmung des Tumor-Hirn-Quotienten mittels intraoperativ entnommener Gewebeproben

Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Tab.2 zusammengestellt. Legt man die ermittelten Werte (maximaler Quotient 4,3:1) dem eingangs aufgeführten Beispiel zugrunde, so wären für einen 3 cm großen Tumor extern Zählraten meßbar, die einen Tumor-Hirn-Quotienten von 2,1:1 ergeben bzw. 2,6:1 für einen angenommenen Tumor von 4 cm Durchmesser. Diese Quotienten sind in einer Reihe von Fällen durchaus

Tabelle 2. *Tumor-Hirn-Quotienten für ^{99m}Tc -Pertechnetat bestimmt nach präoperativer Injektion und intraoperativer Entnahme von Gewebeproben*

Tumorart	Zeit der Entnahme nach Injektion	Tumor-Hirn-Quotient	Szintigraphie
Glioblastom	55 min	4,2:1	keine Untersuchung
Glioblastom	70	2,1:1	keine Untersuchung
Glioblastom	60	3,2:1	++
Glioblastom	180	2,1:1	++
Glioblastom	120	3,1:1	keine Untersuchung
Glioblastom	120	4,3:1	+++
Oligodendrogliom	65	3,9:1	+++
Metastase	70	2,1:1	keine Untersuchung
Metastase	50	1,5:1	+
Astrocytom	65	keine Tumor-speicherung	negativ

meßbar und ermöglichen bei ausreichend hoher Impulsrate und guter Kollimation stets eine deutliche Tumordarstellung (Abb. 2), sofern keine Überlagerungen durch physiologische Strukturen vorliegen.

Diskussion der Ergebnisse

Die im Vergleich zu anderen Tumorarten auffallend geringe Nachweiswahrscheinlichkeit für Astrocytome (astrocytoma grade I and II) [32, 71, 74] ist nach den Befunden der externen Messungen bei vorher neuroradiologisch lokalisierten Tumoren und dem Vergleich der intraoperativ entnommenen Proben ausschließlich dadurch bedingt, daß diese Tumorart die radioaktive Substanz zu den Untersuchungszeitpunkten überhaupt nicht oder nur in geringem Maße anreichert.

Meningiome und Glioblastome, nach Histogenese und Verhalten grundverschieden, konzentrieren die radioaktive Substanz außerordentlich gut und sind im allgemeinen sicher nachweisbar [54, 58, 71, 74]. Die Annahme spezifischer metabolischer Prozesse [45, 59] als Grundlage der Anreicherung scheint aber nach den Ergebnissen der Serienmessungen für die Verbindung ^{99m}Tc -Pertechnetat nicht angebracht. Die rasche Ausbildung des Tumor-Hirn-Quotienten, teilweise bereits innerhalb der ersten Minute nach Injektion macht vielmehr eine rapide Diffusion aufgrund pathologischer Gefäßveränderungen wahrscheinlich.

Um innerhalb der Geschwulst die für den Nachweis erforderliche Konzentration zu erreichen, muß die markierte Verbindung die Blutbahn verlassen können, in oder an die Tumorzelle gelangen und dort entsprechend lange fixiert bleiben.

Für einige in der Hirnszintigraphie verwendete Substanzen sind Untersuchungen über die Lokalisation innerhalb des Tumors angestellt worden. Gegenwärtig sind zwei Gruppen zu unterscheiden wobei auffälligerweise ^{131}J -Albumin (RIHSA) in der einen wie der anderen Gruppe zu finden ist:

1. Radioaktive Nuklide und Verbindungen die intracellulär angereichert werden sollen: ^{206}Bi [21,47] ^{203}Hg [31,40,46,47] $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [61] ^{43}K [40] ^{131}J -Albumin [63,64].

2. Radioaktive Nuklide und Verbindungen die extracellulär angereichert werden sollen: ^{74}As [46,47] ^{82}Br [37,38] ^{131}J -Hippuran [46,47] ^{131}J -Albumin [38,40].

Während intracellulär fixierte Substanzen in ihrer Tumorkonzentration unabhängig sind von der Höhe des Blutspiegels [40] und gegenüber normalem Hirngewebe unterschiedlich hohe Konzentrationen aufweisen [40,47] verhalten sich Serumspegel und Tumorkonzentration der als extracellulär bezeichneten Substanzen annähernd proportional [40]. Tumor-Hirn-Quotienten dieser Verbindungen und Nuklide sollen annähernd gleich sein [37,39,40].

Übertragen auf die Verbindung ^{131}J -Albumin würde dies allerdings bedeuten, daß die aus der unterschiedlichen Anreicherungsgeschwindigkeit und Fixationsdauer der Verbindung in verschiedenen Tumoren hergeleiteten Untersuchungen [50,51,68,69] keine pathophysiologische Grundlage hätten, während die nachgewiesene intracelluläre Fixation [63,64] für die Möglichkeiten dieser Untersuchungen spricht.

Um in oder an die Tumorzelle zu gelangen, muß die radioaktive Substanz die Hirncapillare verlassen können. In normalem Hirngewebe ist dies wenn, nur in geringem Maße möglich. Daß es bei Hirngeschwülsten zu ausgeprägtem Austritt der Verbindung aus dem Gefäßsystem kommt wird im allgemeinen als „örtlicher Zusammenbruch des Blut-Hirnschrankensystems“ erklärt.

Generell ist unter dem Begriff Blut-Hirnschranke ein bisher nicht in allen Einzelheiten bekannter Mechanismus zu verstehen der im Blut gelöste Substanzen daran hindert in das Zentralnervensystem einzudringen, ihren Übertritt reduziert, verzögert oder umgekehrt in irgendeiner Form überhaupt erst möglich macht [18].

Weitergehende Aussagen verstehen darunter ein membranöses System [8,9,23,24,26,62] das mit Hilfe verschiedener Mechanismen lipoidunlösliche Substanzen permeabel macht [8,9] und spezifische Transporteigenschaften aufweist.

In dem System: Endothelzelle der Capillare-Basalmembran der Capillare-Grundsubstanz-Basalmembran der astroglären Fortsätze-Astrogliazelle [52,53], wird dem Astrocyten eine wesentliche Rolle für den Transport essentieller Verbindungen und die Funktion der Steuerung des Transportmechanismus zugesprochen [26,33,34]. Wird aber für die für den Hirnstoffwechsel essentiellen Moleküle jeweils ein aktiver, selek-

tiver Transportmechanismus angenommen, dann ist ein extracellulärer Raum im Gehirn, der die freie Diffusion ermöglicht, nicht erforderlich [48].

Elektronenoptische Untersuchungen sprechen für das Fehlen eines Extracellulärspaces im Gehirn [6, 7, 19, 24, 41] zumindest ist er gegenüber den Extracellulärspaces anderer Organe außerordentlich klein [24]. Auch Messungen des funktionellen extracellulären Raumes des Gehirns mit unterschiedlichen Substanzen sprechen für diese Beobachtungen [6, 15, 16, 24, 25, 48, 65].

Bezogen auf die in der Hirnszintigraphie verwendeten unphysiologischen Verbindungen würde diese Auffassung bedeuten, daß sie deshalb nicht an die normale Hirnzelle gelangen können, weil ein spezifischer Transportmechanismus für sie nicht vorhanden ist und der fehlende extracelluläre Raum ihre uneingeschränkte Diffusion verhindert. Veränderungen im Bereich des membranösen Systems bzw. des extracellulären Raumes sind daher wahrscheinlich allein verantwortlich für den Austritt der Substanzen aus dem Gefäßsystem.

In normalem Hirngewebe bilden die Basalmembranen der Endothelzellen und der astroglären Fortsätze enganeinanderliegend eine vollständige fensterlose Scheide um die Capillare, während sich um die Arterien und größeren Venen herum noch ein perivascularer Spalt findet [22, 28, 56, 67, 70].

Diese Besonderheiten der Hirncapillaren werden als die „histotopographische Voraussetzung für ein Blut-Hirnschrankensystem“ bezeichnet [23, 27, 28]. Werden eine oder mehrere Komponenten dieser Voraussetzung: Capillaren mit porenlosem Epithel und kontinuierlicher Basalmembran, fehlender perivascularer Raum, komplette Gliascheide deren Einzelfortsätze nur durch einen 200 Å breiten extracellulären Spaltraum voneinander getrennt sind, nicht erfüllt, so wird nach Ansicht der Autoren die Blut-Hirnschranke insuffizient [23, 24, 28, 67]. Benigne und semibenigne Gliome haben nach Untersuchungen der Beobachter annähernd normale Gefäße ohne freien perivascularen Spaltraum. Die ursprünglichen histopathologischen Beziehungen bleiben gewahrt, weil an die Stelle der Gliascheide Fortsätze und Perikarya von Tumorzellen treten. Zusammenbrüche dieser Gliascheide erfolgen nur dann, wenn starke regressive Veränderungen zu ausgedehnten Zelluntergängen im Blastomgewebe geführt haben.

Die Befunde dieser Untersuchungen stützen die Hypothese. Fehlende Anreicherung in Astrocytomen bedingt deren geringe Nachweiswahrscheinlichkeit [71, 74], regressive Veränderungen ermöglichen bisweilen den Nachweis [2, 14, 17, 64].

Maligne Gliome, Neurinome und mesenchymale Hirntumoren erfüllen keine der genannten histotopographischen Voraussetzungen. Tumoren

dieser Gruppen sind in der Regel infolge ihrer intensiven Anreicherung gut darstellbar, sofern nicht die Erfäßbarkeit durch die Lage der Geschwulst erschwert wird.

Der mit Hilfe der Serienuntersuchungen nachgewiesene rasche Austritt des Pertechnetat aus dem Gefäßsystem des Tumors, der unter Umständen bereits in der ersten Minute zur Ausbildung eines signifikanten, endgültigen Tumor-Hirn-Quotienten führt, spricht für die Bedeutung des „membranösen Systems“. Er läßt die Annahme einer rapiden Diffusion der Substanz durch die insuffiziente Capillarwand des Tumorgefäßes in den pathologisch erweiterten Extracellularraum des Tumors als alleinige Grundlage der Anreicherung gerechtfertigt erscheinen. Damit erscheinen aber auch Versuche, ähnlich wie mit der Verbindung ^{131}J -Albumin durch Registrierung unterschiedlicher Anreicherungs-geschwindigkeit und Verweildauer der Substanz, zu einer artdiagnostischen Aussage zu kommen, aussichtslos.

Inwieweit die Hypothese der histotopographischen Voraussetzung einer Blut-Hirnschranke auch für vasculäre Prozesse, bei denen es gleichfalls zu einer, wenn auch nur vorübergehenden Anreicherung des Pertechnetats im pathologischen Bereich kommen kann, Gültigkeit besitzt, muß zunächst offen bleiben.

Literatur

1. Allen, M. B., Dick, D. A. L., Hightower, S. J., Brown, M.: The value and limitations of brain scanning. *Clin. Radiol.* **18**, 19 (1967).
2. Bakay, L., Lee, J. C.: Cerebral edema. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1965.
3. Beck, R. N.: A theoretical evaluation of brain scanning systems. *J. nucl. Med.* **2**, 314 (1961).
4. Bender, M. A., Blau, N.: Collimator evaluation with the IAEA scanning phantom. 2. International Atomic Energy Agency Symposium Athens 1964. Vienna: IAEA 1964.
5. Börner, W., Moll, E., Spuler, H.: Hirnszintigraphie mit 99m Tc-Pertechnetat. *Med. Welt* **1966** **1**, 27.
6. Bourke, R. S., Greenberg, E. S., Tower, D. B.: Variation of cerebral cortex fluid spaces in vivo as a function of species brain size. *Amer. J. Physiol.* **208**, 689 (1965).
7. Brightman, M. W.: Movement within the brain of ferritin injected into the cerebrospinal fluid compartments. In: Brain Edema (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.) Wien-New York: Springer 1967.
8. Broman, T., Lindberg-Broman, A. M.: An experimental study of disorders in the permeability of the cerebral vessels (the blood-brain barrier) produced by chemical and physicochemical agents. *Acta. physiol. scand.* **10**, 102 (1945).
9. — Steinwall, O.: Model of the blood-brain barrier system. In: Brain Edema (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.

10. Bucy, C. P., Ciric, I. S.: Brain scans in diagnosis of brain tumors. *J. Amer. med. Ass.* **191**, 437 (1965).
11. Bull, J. W., Marryat, J.: Isotope encephalography: experience with 100 cases. *Brit. med. J.* **1965 I**, 474.
12. Crone, C.: The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the indicator diffusion method. *Acta physiol. scand.* **58**, 292 (1963).
13. David, R. B., Beiler, D., Hood, H., Morrison, S. S.: Scintillation brain scanning in children. *Amer. J. Dis. Child.* **112**, 197 (1966).
14. Davis, L. S., Goldstein, S. L.: Diagnosis and localization of organic lesions of the central nervous system using radioactive diiodofluoresceine. *Radiology* **59**, 514 (1952).
15. Davson, H., Bradbury, M., Bito, L.: Kinetics of cerebrospinal fluid exchanges. In: *Brain Edema* (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.
16. — Speziani, E.: The blood-brain barrier and the extracellular space of brain. *J. Physiol. (Lond.)* **149**, 135 (1959).
17. DiChiro, G.: RIHSA encephalography and conventional neuroradiological methods. *Acta radiol. (Stockh.) Suppl.* 201 (1961).
18. Dobbing, J.: The blood-brain barrier. *Physiol. Rev.* **41**, 130 (1961).
19. Edström, R.: An explanation of the blood-brain barrier phenomenon. *Acta psychiat. (Kbh.)* **23**, 403 (1958).
20. Gerhard, H., Munding, F.: Biochemische Untersuchungen über Tumorspeicherung der zur Hirntumordiagnostik verwendeten Radioisotope. *Acta radiol. N.S. (Stockh.)* **5**, 118 (1966).
21. — — Gabriel, E., Waldbaur, H.: Neuere Untersuchungen über die Tumoranreicherung radioaktiver Schwermetallisotope. In: *Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie.* (G. Hoffmann u. K. E. Scheer, Hrsg.). Stuttgart: F. K. Schattauer 1965.
22. Glaister, D. H.: A flat beam collimator for radioisotope scanning of the lung. *Brit. J. Radiol.* **40**, 670 (1967).
23. Hager, H.: Morphological compartments in the central nervous system. In: *Brain Edema* (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.
24. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulären Räume im Säugetiergehirn. *Acta neuropath. (Berl.)* **1**, 9 (1961).
25. Harreveld, A. van, Crowell, J.: Extracellular space in central nervous tissue. *Fed. Proc.* **23**, 304 (1964).
26. Hoff, H., Jellinger, K.: Brain Edema as a neurological problem. In: *Brain Edema* (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.
27. Hossmann, K. A.: Morphological substrate of the blood-brain barrier in human brain tumors. In: *Brain Edema* (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.
28. — Schröder, M., Wechsler, W.: Das morphologische Substrat der Bluthirnschranke unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **49**, 350 (1965).
29. Hundeshagen, H.: Isotopenlokalisationsdiagnostik mittels eines Magnetband-Magnetkernspeicher-Systems. In: *Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik.* (G. Hoffmann u. K. E. Scheer, Hrsg.). Stuttgart: F. K. Schattauer 1967.
30. — Henskes, D. Th., Geisler, S., Gettner, U., Creutzig, H.: Der Anschluß eines datenverarbeitenden Systems an einen modifizierten Dynapix-scanner. *Picker-Bulletin* **2** (1968).

31. Jackson, G. L., Corson, M. L., Dick, J.: The cellular localization of mercury-203 chlormerodrin in astrocytomas. *J. nucl. Med.* **8**, 611 (1967).
32. Kernohan, J. W., Mabon, R. F., Svien, H. J., Adson, A. W.: A simplified classification of the gliomas. *Proc. Mayo Clin.* **24**, 71 (1949).
33. Klatzo, I., Piraux, A., Laskowski, E. J.: The relationship between edema, blood brain barrier and tissue elements in local brain injury. *J. Neuropath. Expl. Neurol.* **17**, 548 (1958).
34. — Wisniewski, H., Steinwall, O., Streicher, E.: Dynamics of cold injury edema. In: *Brain edema* (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.
35. Loken, M. K., Hewell, Ch., French, L. A.: Chlormerodrine Hg-203, scintiscanning and special roentgenographic procedures. *Arch. Neurol. (Chic.)* **17**, 437 (1967).
36. Long, R. G., McAfee, J. G., Winkelmann, J.: Evaluation of radioactive compounds for external detection of cerebral tumours. *Cancer Res.* **23**, 98 (1963).
37. Matthews, C. M. E.: Comparison of coincidence counting and focussing collimators with various isotopes in brain tumor detection. *Brit. J. Radiol.* **37**, 531 (1964).
38. — Comparison of isotopes for scanning. *J. nucl. Med.* **6**, 155 (1965).
39. — Mallard, J. R.: Distribution of ^{99m}Tc and brain/tumor concentrations in rats. *J. nucl. Med.* **6**, 404 (1965).
40. — Molinaro, G.: A study of the relative value of radioactive substances used for brain tumor localization and of the mechanism of tumor/brain concentration. *Brit. J. exp. Path.* **44**, 260 (1963).
41. Maynard, E. A., Schultz, R. L., Pease, D. C.: Electron microscopy of the vascular bed of rat cerebral cortex. *Amer. J. Anat.* **100**, 409 (1957).
42. McAfee, J. G., Fueger, F., Stern, H. S., Wagner, H. N., Migita, T.: ^{99m}Tc -Pertechnetate for brain scanning. *J. nucl. Med.* **5**, 811 (1964).
43. McClintock, J. T., Dalrymple, G. V.: The value of brain scans in the management of suspected intracranial lesions. *J. nucl. Med.* **5**, 189 (1964).
44. McIntyre, W. J., Christie, J. H.: The scanning systems and its parts. In: *Progress in medical radioisotope scanning* (R. M. Kniseley, G. A. Andrews, C. C. Harris, Ed.). USAEC Symposium series 1962.
45. Morley, T. P., Jefferson, G.: Use of radioactive phosphorus in mapping brain tumors at operation. *Brit. med. J.* **1952 II**, 575.
46. Mundinger, F., Gerhard, H.: Untersuchungen über die Verteilung der zur Hirnzintigraphie verwendeten Radioisotope in der Blutbahn, in experimentellen Tumoren und in menschlichen Hirngeschwülsten. *Acta neurochir. (Wien)* **11**, 398 (1963).
47. — — Investigations on blood transportation and distribution in the tissue and tumor cells of radioisotopes used for brain tumor localization. 2. European Congress neurological Surgery, Rome 1963. *Excerpta med.* **60**, 84 (1963).
48. Oppelt, W. W., Rall, D. P.: Brain extracellular space as measured by diffusion of various molecules into brain. In: *Brain Edema* (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.
49. Paoletti, P., Villani, R., Castelli, A., Masarotti, M.: La scintigrafia con neo-hydrin-203-Hg nei processi espansivi endocranici. *Analisi di 100 casi*. *Minerva neurochir.* **9**, 174 (1965).
50. Planiol, T.: *Diagnostic des lesions intracerebrales par les radioisotopes (gamma encephalographie)*. Paris: Masson 1959.

51. Planiol, T.: Some aspects of brain investigation by means of radioisotopes. *J. neurol. Sci.* **3**, 539 (1966).
52. Quadbeck, G., Helmchen, H.: Die Blut-Hirnschranke. *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 1377 (1957).
53. — Hess, O.: Brain edema and glucose transport across the blood brain barrier. In: *Brain Edema* (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.
54. Quinn, J. L., III, Ciric, I., Hauser, W. H.: Analysis of 96 abnormal brain scans using technetium 98m. *J. Amer. med. Ass.* **8**, 50 (1967).
55. Rhoton, A. L., Carlsson, A. M., Ter-Pergossian, M.: Brain scanning with chlor-merodrin Hg-197 and chlormerodrin-203-Hg. *Arch. Neurol. (Chic.)* **10**, 369 (1964).
56. Rohen, J. W.: Permeabilität und Gefäßstruktur. *Dtsch. Ärztebl.* **12**, 677 (1968).
57. Schneider, C., Prevot, H., Jr.: Das normale Hirnszintigramm mit 203-Hg Chlormerodrin und 99m Tc-Per technetat. *Fortsch. Röntgenstr.* **105**, 98 (1966).
58. — Tzonos, T.: Szintigraphie mit 203-Hg und 99mTc in der Diagnostik von Hirntumoren. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 285 (1968).
59. Sodee, D. B.: Selective neoplasm localization with mercury-197 neohydrin. 2. International Atomic Energy Agency Symposium Athens 1964. Vienna: IAEA 1964.
60. Soloway, A. H., Aronow, S., Kaufman, C., Balscius, J. F., Whitman, B.: Penetration of brain and brain tumors: Radioactive scanning agents. *J. nucl. Med.* **8**, 792 (1967).
61. Stöcker, E., Börner, W., Moll, E.: Der autoradiographische Nachweis von 99m-Tc. *Klin. Wschr.* **44**, 470 (1968).
62. Tani, E., Ishii, S.: Ontogenetic studies on the rat brain capillaries in relation to the human brain tumor vessels. *Acta neuropath. (Berl.)* **2**, 253 (1963).
63. Tator, Ch., Moorley, T. P., Olszewski, J.: A study of the factors responsible for the accumulation of radioactive iodinated human serum albumine (RIHSA) by intracranial tumors and other lesions. *J. Neurosurg.* **22**, 60 (1965).
64. — Olszewski, J.: Factors responsible for the distribution of radioactivity in a mouse glioma and brain after injection of radioiodinated human serum albumin (RIHSA). *Cancer Res.* **26**, 1569 (1966).
65. Tower, D. B.: Distribution of cerebral fluids and electrolytes in vivo and in vitro. In: *Brain Edema* (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.
66. Webber, M. M.: Technetium 99 m, normal brain scans and their anatomic features. *J. nucl. Med.* **6**, 767 (1965).
67. Wechsler, W., Riverson, E., Schröder, J. M., Kleihues, P., Palmeiro, J. F., Hossmann, K. A.: Electron microscopic observations on different models of acute experimental brain edema. In: *Brain Edema* (I. Klatzo, F. Seitelberger, Ed.). Wien-New York: Springer 1967.
68. Wende, S.: Technik und Wert der Gamma-Enzephalographie. *Fortschr. Röntgenstr.* **98**, 466 (1963).
69. — Ergebnisse der Hirntumordiagnostik mit radioaktiven Substanzen. *Acta radiol. (diagn.)* **1**, 972 (1963).
70. Whitley, J. E., Witcofski, R. L., Bollinger, T. T., Maynard, C. D.: 99m-Tc in the visualization of neoplasms outside the brain. *Amer. J. Roentgenol.* **96**, 706 (1966).

71. Witcofski, R. L., Maynard, C. D., Roper, T. J.: A comparative analysis of the accuracy of the technetium-99m pertechnetate brain scan. *J. nucl. Med.* **8**, 187 (1967).
72. — Roper, T. J., Maynard, C. D.: False positive brain scans from extracranial contamination. *J. nucl. Med.* **6**, 524 (1965).
73. Zeidler, U.: Probleme der Hirnszintigraphie. In: *Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik* (G. Hoffmann u. K. E. Scheer, Hrsg.). Stuttgart: F. K. Schattauer 1967).
74. — Kottke, S.: Hirngeschwulstnachweis durch Szintigraphie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* (im Druck).

Priv.-Doz. Dr. med. U. Zeidler
 Institut für Nuklearmedizin
 und spezielle Biophysik
 der Medizinischen Hochschule
 3000 Hannover, Osterfeldstraße 5

Dr. med. C. V. Brunngraber
 Neurochir. Abteilung der
 Neurologisch-Neurochirurgischen Klinik
 Krankenhaus Nordstadt
 3000 Hannover, Haltenhoffstraße 42

Dr. med. S. Kottke
 Neurologisch-Neurochirurgische Klinik
 Krankenhaus Nordstadt
 3000 Hannover, Haltenhoffstraße 42

Dr. med. K. Summer
 Neurologisch-Psychiatrische Klinik
 der Universität
 A Graz, Auenbrugger Platz 1

Prof. Dr. med. H. Hundeshagen
 Institut für Nuklearmedizin und spezielle Biophysik
 der Medizinischen Hochschule
 3000 Hannover, Osterfeldstraße 5