

SPLENOSCINTIGRAFIA I.

I. Krepsz, A. Pupp, Barbara Szász

Dificultățile cu privire la diagnosticul afecțiunilor splinei se pot atribui următoarelor 3 cauze:

1. Mărimea volumului splinei, ca simptomul cel mai simplu al structurii și funcțiunii alterate, nu poate fi determinat precis prin examen clinic sau radiologic convențional. După Fischer, determinarea cu mijloace clinice reușește unei persoane experimentate numai atunci, când splina s-a mărit la triplul volumului normal (7, 13).

2. Până în prezent lipsesc cunoștințele asupra funcțiilor unei spline normale. Aparținerea splinei de RES reiese din faptul că activitatea ei specifică se diferențiază greu de activitatea întregului sistem.

3. Nu dispunem până în momentul de față de un test funcțional al splinei și nici măcar de un test referitor la una din multiplele ei funcții.

Nu există o substanță pe care splina s-o concentreze în mod specific, exclusiv sau cu predominanță; în schimb eritrocitele marcate radioactiv și alterate în mod artificial prin agenți termici, serologici sau chimici și reinjectați intravenos se acumulează în proporții ridicate la nivelul splinei și permit studiul ei scintigrafic.

Prima splenoscintigrafie a fost efectuată de Johnson, Herion și Mooring; alterarea eritrocitelor a avut loc prin anticorpi rH incompleți (24). Datorită multiplelor sale dezavantaje acest procedeu a fost abandonat în favoarea procedurii termice mai cert (6, 7, 8, 9, 11, 20, 23, 26, 27, 31, 19, 37, 38, 40, 41).

Splenoscintigrafia deschide perspective noi în domeniul diagnosticului afecțiunilor splenice. Permite în mod simplu și foarte puțin riscant pentru bolnav, determinarea precisă a mărimii, formei și localizării organului, ceea ce nu s-a putut realiza cu investigațiile cunoscute până în prezent, nici măcar aproximativ; în plus oferă posibilități și pentru efectuarea unei probe funcționale.

Bazele fiziologice

Esența examenului scintigrafic al splinei o constituie cunoștințele din domeniul fizicii nucleare, iar bazele biologice își au originea în 3 constatări ale hematologiei moderne.

1. În urma cercetărilor lui Gray și Sterling (16) se știe de 16 ani că eritrocitele intră în legătură aproape ireversibilă cu cromul radioactiv: $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$, penetrând prin membrana intactă a eritrocitelor, se reduce în interiorul celulei din valența a VI-a în valența a III-a și se combină cu globina hemoglobinei. Marcarea eritrocitelor cu 51-Cr permite nu numai determinarea duratei lor de viață (20, 29), dar și a sediului dezintegrării.

2. Radiațiile gamma emise de cromul radioactiv prezintă un grad suficient de penetrabilitate pentru ca activitatea organului să poată fi măsurată cu dozimetre adecvate la nivelul suprafeței tegumentului.

3. Cercetind raportul eritrocitelor patologice cu splina Harris, Mc Allister și Frankerd (17) au stabilit că eritrocitele normale umane au aceeași soartă ca și cele patologice, în cazul când sînt alterate prin agenți fizici, chimici sau serologici prin intermediul anticorpilor rH incompleți.

Proprietatea splinei, datorită căreia (prin extracția rapidă și în cantități mari a eritrocitelor alterate) aceasta este în stare să le sechestreze în parenchimul funcțional, poate servi la examenul selectiv scintigrafic al organului.

Spre deosebire de scintigrafia altor organe, unde se înregistrează acumularea substanțelor organice sau anorganice marcate radioactiv, la splenoscintigrafie purtătoarele radioactivității sînt celulele vii autoagave alterate în vitalitatea lor.

La scurt interval după reinjectarea intravenoasă a eritrocitelor alterate termic și marcate cu ^{51}Cr , izotopul se concentrează în splină și permite stabilirea locului activității, concomitent cu topografia organului.

Dacă eritrocitele se încălzesc la $49,5^\circ\text{C}$ timp de 20 min., iau naștere o serie de modificări biochimice, fizico-chimice (diminuarea unor enzime, intensificarea fragilității mecanice și osmotice) și morfologice. La această temperatură, prin păstrarea integrității corpusculare cu reducerea diametrului celular în mediul plasmatic, eritrocitele se transformă în sferocite sau se fragmentează în mai multe formațiuni sferice mici, fără însă ca hemoglobina să se micșoreze în cantități demne de relevat. Această formă sferoidă, spre deosebire de sferocitoza provocată de osmoză, nu mai este reversibilă (25).

Ca urmare a alterării fără hemoliză, eritrocitul își pierde plasticitatea normală, facultatea de a-și modifica forma în mod reversibil, atunci cînd trece printr-un orificiu cu diametrul mai mic decît al său. Acest fenomen e normal în împrejurări fiziologice în timpul îmbătrînirii celulelor, dar patologic cu ocazia alterării serologice sau chimice (12, 21, 36). Eritrocitele, incapabile să-și acomodeze forma în cursul circulației sanguine, rămîn capturate, sechestrate în locurile cele mai înguste. Aceste locuri se găsesc la nivelul rețelei reticulare a splinei (22, 25, 30).

Cu ajutorul unor modele splenice irigate fiziologic s-a putut pune în evidență că sinusurile venoase splenice prezintă niște formațiuni longitudinale care se închid la extremități. Aceste terminații sînt înconjurate de fibre musculare netede care permit un oarecare grad de oscilație a calibrului orificiilor. Prin acestea eritrocitele discoidale trec cu ușurință, pe cînd cele sferice — fiind mai groase — le pot traversa cu greu și în felul acesta eritrocitele patologice vor fi reținute în mod mecanic. În prezent nu se poate stabili care sînt acele alterații fizice sau chimice care, considerate de organism drept străine, vor fi sechestrate din torrentul sanguin.

Calitatea scintigramei depinde de:

- perfecțiunea tehnică a aparatului;
- particularitățile anatomice și funcționale ale splinei;
- într-un grad oarecare de constituția bolnavului.

A) Splina normală prezintă o scintigramă cu varietăți morfologice și topografice bine cunoscute din anatomie. Nu s-au putut constata aspecte uniforme caracteristice ca la hepatoscintigrame, motivul fiind, în parte, participarea activă a splinei la excursiile respiratorii. În decubit dorsal sau ventral putem vedea de regulă o formă aproape triunghiulară, dar nici formele longitudinale ovoide sau rotunjite nu sînt rare.

În decubit dorsal partea mediană a polului superior al splinei se înregistrează, de regulă, mai puțin net decît în decubit ventral, din cauza forme organului. Aceiași lucru e valabil și la splina mărită; în aceste cazuri deci, o arie mai puțin intens înregistrată nu e totdeauna egală cu o arie care concentrează radiocromul mai slab. În incidență laterală splina se înregistrează de regulă uniform, are formă eliptică, cu un diametru longitudinal care închide cu planul sagital al corpului un unghi mai mare sau mai mic.

B) Splina patologică trădează fie o mărime de volum cu păstrarea contururilor, fie o modificare a forme pînă la formațiuni bizare.

Din punct de vedere clinic e importantă observația că la diferite tipuri constituționale splina poate să se alungească în sus pînă la regiunea înaltă a toracei, fapt nedeterminabil prin investigații clinice obișnuite. Spre deosebire de tiro-

gramă, splenoscintigramă numai în cazuri excepționale prezintă arii de activitate mai redusă. Explicația ne-o dă grosimea organului care, ca și la ficat, îngreunează depistarea lacunelor de activitate de grad minor.

Determinarea mărimii splinei. Indicele de suprafață splenică.

Splenoscintigrafia a fost prima investigație care ne-a permis determinarea precisă a mărimii organului, pe lângă precizările morfo-topografice. Scintigramele efectuate in vivo și comparate cu piesele operatorii au dovedit că suprafața amin-durora a coincis. Experiența a demonstrat că scintigrama efectuată în decubit lateral ne arată suprafața cea mai mare, cauza fiind topografia geometrică a splinei în corp. Splina normală prezintă, după datele lui Lubarsch (28) în concordanță cu cele ale lui Hegglin (18) lungimea de 12 cm, lățimea de 7 cm și grosimea de 3,5 cm. Dacă scintigrama laterală se consideră aproximativ elipsoidă, atunci cu ajutorul datelor de mai sus valorile splinei pot fi calculate în modul următor:

$$F = \pi a \cdot b$$

unde a = semidiametrul cel mai mare și
b = semidiametrul cel mai mic.

Cu ajutorul formulei de mai sus, suprafața unei spline normale, pe o scintigramă laterală, la persoane de vîrstă medie e egală cu 60—75 cm², în medie 66 cm². Dacă grosimea medie a splinei este de 3,5 cm (diametrul în adîncime), atunci volumul acestui elipsoid este egal cu:

$$V = \frac{4}{3} a \cdot b \cdot c$$

unde c = semidiametrul de adîncime.

Cu ajutorul formulei de mai sus, volumul splinei s-a stabilit egal cu 155 cm³. Dacă suprafața elipsoidului o considerăm egală cu 75 cm², iar diametrul adîncimii elipsoidului cu 4 cm, atunci volumul splinei va fi egal cu 200 cm³. Avînd în vedere că greutatea specifică a splinei umane este de 1,06, greutatea va fi egală cu 212 g.

Mărimea splinei normale este în funcție de constituție, sex, vîrstă, ceea ce nu se poate stabili practic in vivo. E foarte rațional deci ca suprafața splenoscintigramei să fie în raport cu valorile care oglindesc acești factori. O valoare corespunzătoare este suprafața corpului, calculată din înălțimea și greutatea (12). Suprafața scintigramei efectuată în incidență laterală, împărțită cu suprafața corporală dă un coeficient care se numește indicele de suprafață splenică (Fischer, 7).

La indivizii sănătoși, cu înălțimea de 170 cm și greutatea de 70 kg, cu o suprafață splenoscintigrafică de 70—75 cm², indicele de suprafață splenică este egal cu $3,88 \cdot 10^{-3}$ — $4,12 \cdot 10^{-3}$.

În ipoteza că splina crește uniform în toate direcțiile, volumul și suprafața calculată planimetric pe splenoscintigrama efectuată în incidență laterală, prezintă următoarea interdependență:

$$V = a \cdot F^{\frac{3}{2}}$$

unde a = factorul de proporționalitate, obținut pe baza datelor obținute în urma splenectomiilor, din măsurători ale splinei.

Indicele de suprafață a splinei dă date cantitative cu privire la dimensiunile splenomegaliei și în general la splină, în timp ce pînă în prezent existau doar date calitative.

Examenul funcțional al splinei Componentul ei specific și clearance-ul RES

Faptul că în urma reinjecției eritrocitelor alterate termic, splina se înregistrează bine scintigrafic în condiții obișnuite, pe cînd ficatul nu se conturează, denotă că concentrația eritrocitelor alterate este consecința unui proces specific al splinei. În felul acesta hematiile marcate

cu 51—Cr nu permit numai o înregistrare morfologică a splinei, ci și un test al unei funcții a splinei: funcția de sechestrare, precum și eventualele modificări ale substratului morfo-histologic al acestei funcțiuni: a pulpei roșii. Testul ne informează prin timpul de înjumătățire a scăderii activității singelui cu privire la clearance-ul RES, iar prin augmentarea activității splinei măsoară gradul de sechestrare la nivelul organului.

Acest procedeu se deosebește într-un singur punct de testele cunoscute până în prezent ale RES. În acestea s-au injectat intravenos substanțe coloidale, marcate radioactiv, iar extragerea acestor substanțe a fost efectuată, în mod nespecific, de totalul elementelor RES capabile de fagocitoză. În schimb suspensia de hematii alterate termic și inj. i. v. constă din două componente de diferite mărimi (33, 32): diametrul sferocitelor este aproximativ de 5—6 microni, iar cel al fragmentelor de hematii este mai mic de 3 microni. Pe de altă parte sferocitele provocate artificial, contrar coloizilor, nu sînt extrase de totalul RES din singe, ci splina este aceea care le sechestrază selectiv în porțiunea reticulară perisinusală. Acele fragmente de hematii însă, care reintră în circulația sanguină prin porii sinusurilor splenice, sînt fagocitate de RES extralial (în special ficatul și măduva osoasă). În consecință în împrejurări normale curba clearance-ului, după injecție e bifazică și niciodată nu dă o acumulare de 100% la nivelul splinei. Activitatea injectată se extrage în 65—75%, după o perioadă de înjumătățire de circa 4 minute din singe (extracție specifică a splinei), pe cînd restul de 25—35% se extrage numai după un timp mai lung (circa 30—50 minute). În felul acesta testul funcțional relatează și despre randamentul general al RES. La indivizii splenectomizați, extragerea hematiilor este foarte protrahată, procesul biofizic lipsește, avînd în vedere lipsa factorului specific al splinei. În aceste cazuri se vizualizează ficatul și măduva osoasă, deoarece hematiile alterate sînt sechestrate de restul RES, în special de ficat. În consecință la indivizi splenectomizați vom obține o hepatoscintigramă.

Există multe afecțiuni în care durata extragerii hematiilor alterate termic de către splină e foarte lungă, în funcție de diminuarea volumului parenchimului splenic (10). În cazuri extreme extragerea poate lipsi în ciuda prezenței splinei (asplenia funcțională), cu alte cuvinte hematiile alterate termic nu se concentrează în splină în proporții măsurabile.

Wagner și colab. (37) au demonstrat experimental că, în cazul alterării prea intense a hematiilor, sechestrarea nu are loc în primul rînd în splină, ci în ficat și cu atît mai intens cu cît hematiile sînt mai intens alterate. Fenomenul acesta ar putea fi responsabil pentru ineficiența splenectomiei în unele cazuri de anemie hemolitică dobîndită.

Clearance-ul care ne informează despre starea funcțională a RES lienal și extralial este în majoritatea bolilor foarte lent, în osteomieloscleroză în schimb mai rapid decît normal. În boli cu splenomegalie, de ex. leucemie mieloidă cr., datele componentului specific lienal diferă în așa măsură, încît pot fi valorificate pentru diagnosticul diferențial.

Clearance-ul RES și componentul specific lienal servesc pentru caracterizarea cifrică a RES, în primul rînd pentru funcțiunea de sechestrare a hematiilor de către splină. Devierile de la normal oglindesc modificările histologice discrete ale structurii reticulare a splinei.

Eficiența procedeeleor terapeutice poate fi controlată mai precoce și obiectiv prin testarea funcției lienale, decît prin constatarea micșorării splenomegaliei.

Valoarea diagnostică a splenoscintigramei și indicațiile ei

Splenoscintigrafia este metoda de investigație pentru mărimea, forma și localizarea organului; în același timp ne furnizează și date de valoare diagnostică cu privire la starea de funcțiune a parenchimului lienal, în funcție de diminuarea sau lipsa activității ei.

Indicațiile sînt următoarele:

1. Determinarea formei, localizării, precum și a dimensiunilor reale și extinderea topografică a splinei considerată palpatoric și percutoric mărită.

După datele comparative ale lui *Fischer* (clinice și scintigrafice), obținute la un număr de 1370 de bolnavi, reiese că în aprox. 3/4 a cazurilor splenomegalia nu a putut fi stabilită prin palpate sau percute (14). Prin aplicarea sistematică a metodei s-a putut vedea că există o serie de boli, la care splenomegalia este cu mult mai frecventă, decît era considerată. Splenoscintigrafia se recomandă în special pentru scoaterea la iveală a splenomegaliilor mici și mijlocii. Există cazuri în care nici splenomegaliile excesive nu sînt puse în evidență prin examenul clinic, dacă organul nu este mărit ca de obicei din direcție cranio-dorsală în sens caudo-ventral, cu alte cuvinte dacă nu crește spre peretele abdominal, ci perpendicular în direcție cranio-caudală, ceea ce survine de regulă la splenomegalii cu evoluție lentă.

2. Situs inversus al splinei, transpoziția, ectopia splenică.

3. Probleme de diagnostic diferențial al tumorilor hipocondrului stg. Se poate identifica dacă formațiunea tumorală a hipocondrului stg. aparține sau nu splinei. Cu metoda aceasta putem să renunțăm la alte procedee diagnostice de care putem scuti astfel bolnavul.

4. Pentru punerea în evidență in vivo a splinelor accesorii sau a ganglionilor splenizați, post splenectomie, splenoscintigrafia oferă singura posibilitate (7).

5. Distrucții ale parenchimului lienal în urma infarctelor, chisturilor, necrozelor, abceselor, tumorilor. Aceste afecțiuni nu pot fi puse în evidență atît de simplu cu alte metode de investigație (36, 38).

6. Aplazie lienală, asplenie funcțională.

7. Splenoscintigrafia în serie poate furniza date importante cu privire la evaluarea eficienței terapiei preconizate, în special în bolile hematologice.

Scintigrafia în culori

Capacitatea de diferențiere a ochiului uman este limitată, peste un grad oarecare nu este capabil să diferențieze diferențele de impulsuri semnificative care se manifestă în densități punctiforme sau oscilații ale tonusului culorii negre. Avînd în vedere acest fapt, conținutul informativ al scintigramei nu mai poate fi valorificat în condiții impecabile. Pentru înlăturarea acestui neajuns s-au recomandat o serie de modificări.

Scintigrafia în culori a luat naștere pe baza faptului că ochiul uman recunoaște diferențele de culori mai bine decît diferențele de tonus ale culorii cenușii.

Pentru înregistrarea cu diferite culori a debitelor de impulsuri, s-au elaborat mai multe metode de scintigrafie (15). La aparatul lui *Hine* debitul de impulsuri se înregistrează cu o bandă colorată cu 8 feluri de culori (19). Animarea benzii colorate o reglează un debitmetru în așa fel

că la fiecare arie de impulsuri să ajungă culoarea corespunzătoare sub vârful ciocănelului. Scintigrafia în culori permite o recunoaștere a diferențelor de impulsuri de 2—3 ori mai precisă decît cu scintigramele uzuale alb-negre.

Spleno- și renoscintigrafia combinată cu brom-mercuri-hidroxi-propan

Prepararea hematiilor cu 51-Cr pentru scintigrafie reclamă o tehnică simplă dar laborioasă, ceea ce împiedică într-o oarecare măsură aplicarea ei pe scară mai largă.

Wagner și colab. (39) au reușit să reducă timpul de preparare a hematiilor pentru splenosintigrafie cu ajutorul brom-mercuri-hidroxi-propanului. Dat fiind că substanța utilizată pentru alterarea hematiilor, pe cale chimică, conține și un indicator radioactiv, hematiile se marchează simultan cu alterarea lor. Acumularea BMHP în splină atinge punctul maxim în primele 2 ore după injectare, acesta fiind timpul optim pentru efectuarea splenosintigrafiei izolate. Avînd în vedere că legătura mercurului de hematii nu este intensă, acesta se desprinde de ele după un timp relativ scurt, trece în plasmă și se acumulează treptat la nivelul rinichilor.

După 24 de ore se constată activitatea maximă în rinichi, în consecință acest timp e preconizat pentru efectuarea nefrosintografiilor de foarte bună calitate, care concurează cu scintigrama făcută cu alte combinații de mercur.

Metoda aceasta prezintă două avantaje esențiale față de splenosintografiile efectuate astăzi în general cu 51-Cr.

1. Timpul de pregătire se poate reduce de la 90 la 5 minute.

2. Cu o singură injecție intravenoasă se pot înregistra scintigrafic separat splina și rinichii, ceea ce reprezintă un aport pretios în clinică.

Dezavantaje

— Înregistrarea izolată a splinei este posibilă numai un timp relativ scurt după injectarea substanței radioactive;

— aprecierea cantitativă a mărimii splinei, precum și punerea în evidență a splinei accesorii, e mult mai dificilă decît în cazul hematiilor alterate termic și marcate cu 51-Cr;

— testarea funcțională a splinei și a RES nu este posibilă cu metoda BMHP.

Iradierea bolnavului

La o splină de 200 g și o doză de 200 microcurie de 51-Cr, luînd ca bază o perioadă de înjumătățire efectivă de 13 zile, iradierea splinei e în jurul dozei de 4,5 rad.

Iradierea gonadică este în acest caz de 30—40 mrad; iradierea totală a organismului prezintă valori și mai mici. Pentru comparație menționăm că de ex. la o radiografie a bazinului, iradierea gonadică este de 200—500 mR (1), în caz de urografie iradierea se totalizează la o doză de aprox. 200 mR (35). Iradierea bolnavului în cazul splenosintigrafiei este deci foarte redusă.

Sosit la redacție: 16 februarie 1967.

Bibliografie

1. BILLINGS M.S.A., NORMAN M. A., GREENFIELD: *Radiology* (1957), 69, 37; 2. CROME P., MOLLISON L.: *Brit. J. Haematology* (1964), 10, 137; 3. DULCE

M., ATHANASIU A.: Splina, fiziopatologie și clinică. Ed. de Stat pt. Literatura Științifică, București, 1954; 4. EBAUGH F. G., EMERSON CH. P., ROSS J. F.: J. clinic. Invest. (1963), 32, 1260; 5. FISCHER J.: Radio-Isotope in der Hematologie, I. Inter Symposium Freiburg i. B. (1962), 1—3, 3; 6. FISCHER J.: Germania med. Mth. (1963), 8, 98; 7. FISCHER J.: Dtsch. med. Wschr. (1963), 88, 1430; 8. FISCHER J., WOLF R.: Acta hepatosplenol. (1963), 4, 209; 9. FISCHER J., WOLF R.: Medical Radioisotope Scanning, XAEA, Vienna (1965), 11, 337; 10. FISCHER J., WOLF R.: Congres Int. Soc. Haematology, Stockholm, 1964; 11. FISCHER J., SEVERIN G., WOLF R.: Acta Radiol. (Stockholm), (1965), 3, 278; 12. FISCHER J., WOLF R.: Bull. der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften (1963), 1—3, 68; 13. FISCHER J., WOLF R.: Deutsche Med. Wschr. (1963), 88, 305; 14. FISCHER J.: Der Radiologe (1965), 10, 372; 15. FISCHER J., MUNDSCHEK H., WOLF R.: Röfo (1965), 3, 103, 349; 16. GRAY S. J., STERLING K.: J. clin. Invest. (1950), 29, 1604; 17. HARRIS I. M., ALLISTER M. Mc., PRANKERD T. A.: Clin. Sci. (1957), 16, 223; 18. HEGGLIN R.: Konstit. Lehre (Berlin), 1934, 18, 110; 19. HINE G. J., PATTEN D. N., BURBOWS B. A.: IAEA Symposium on medical Radioisotope Scanning, Athens, 1964 IV. 20—24; 20. HOLZBACH R. TH., CLARK R. E., SRIPLEY R. A., KENT W. B. III, LYNDSEY G. E.: J. Labor Clin. Med. (1962), 60, 902; 21. JAKOB H. S., HANDL J. H.: J. clinic. Invest. (1962), 41, 779; 22. JAMMET H., GONGORA M. G., BILSKY-PASQUIRE, DUHAMED G., MARCHAL G.: Sem. Hôp. Paris (1962), 38, 1047; 23. JANDL G. H., GREENBERG M. S., YONEMOTO R. H., CASTLE W. B.: J. clin. Invest. (1955), 33, 842; 24. JOHNSON Ph. M., HERLION J. C., MOORING S. L.: Radiology (1960), 74, 99; 25. JUNG F.: Naturwissenschaften (1950), 37, 254; 26. KUBA J., CHARANJA O., WIEDERMANN M.: Cs. Röntgenol. (1963), 17, 328; 27. LINZASORO J. M.: Rev. esp. Enoderm. Apar. dig. (1964), 23, 543; 28. LUBARSCH O.: Pathologische Anatomie de Milz, Hb. d. spez. path. Anat. u. Histol. 1/2, Berlin, 1927; 29. NECHELE T. F., WEINSTEIN I. M., LEROY G. V.: J. Lab. Clin. Med. (1955), 42, 358; 30. NICOLAU C. T., TEITEL P., POTING M.: Nature (London), (1959), 184, 1808; 31. PFISTERER H., FREY K. B., TARTAGOLU H., STICH W.: Med. clin. (1965), 60, 661; 32. SCHUBOTHE H.: Folia hemato. (Ipz.) (1960), 77, 156; 33. SCHUBOTHE H., GROSS F.: Schweiz. med. Wschr. (1933), 83, 1048; 34. SCHWARTZ K. D.: Dtsch. Gesundheitswes. (1965), 20, 611; 35. SEELENTAG W.: Atomkernenergie (1957), 2, 102; 36. SAKETS R. F., HAMILTON H. E.: J. labor clinic. Med. (1958), 52, 138; 37. WAGNER H. N. jr., RAZZAN H. A., GAARTNER R. A., jr. CAINE W. P., FAEGIN O. TH.: Arch. intern. Med. (1962), 110, 90; 38. WAGNER H. N. jr., J. G. AFEE, WINKELMANN J. W.: Arch. int. Med. (1964), 113, 696; 39. WAGNER H. N. jr., AFEE J. G. Mc WEINER I. M., ILIO M., MARTINEZ J., jr. CAINE W. P.: J. Nucl. Med. (1963), 4, 190; 40. ZUM WINKEL K., KLUGE A.: Radioisotope in der Haematologie, Stuttgart, Friedrich Karl Schaattauer, 1963; 41. WOLF R., FISCHER J.: Fortschr. Röntgenstr. (1964), 101, 644