

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 19 (1963)

**Artikel:** Die Anwendung von Krypton (Kr85) bei der Untersuchung der Herz-Lungen-Funktion

**Autor:** Gurtner, Hans Peter

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307526>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 25.02.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Medizinische Klinik der Universität Bern (Direktor: Prof. W. Hadorn) und Cardiopulmonary Laboratory, Columbia University Division, Bellevue Hospital, New York (Direktor: Prof. A. Cournand)

## Die Anwendung von Krypton ( $\text{Kr}^{85}$ ) bei der Untersuchung der Herz-Lungen-Funktion

Von Hans Peter Gurtner

### 1. Einleitung

Krypton ist ein Edelgas und trägt im periodischen System die Ordnungszahl 36. Die in der Natur vorkommenden Krypton-Isotopen haben Massenzahlen zwischen 78 und 86 und sind nicht radioaktiv. Das *künstlich* hergestellte *Isotop*  $\text{Kr}^{85}$  ist radioaktiv<sup>1</sup>. Seine physikalischen Eigenschaften sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1  
Physikalische Eigenschaften von  $_{36}\text{Kr}^{85}$  [18]

Ordnungszahl	Atomgewicht	Physikal. Halbwertszeit a	Art des Zerfalls	Relative Häufigkeit der Zerfallsart %	Energie MeV		Löslichkeit [23] $\lambda$	Diffusionskoeffizient [29] $\text{cm}^2\text{sec}^{-1}$
					mittl.	max.		
36	85	10,6	$\beta$ $\gamma$	99,3 0,7	0,2 0,52	0,67	0,049*	$1,0 \times 10^{-5**}$

\* In Wasser bei 37° C.

\*\* In Gewebe bei Körpertemperatur.

Wir erkennen:

- a)  $\text{Kr}^{85}$  zerfällt zur Hauptsache unter Aussendung von Betapartikeln.
- b) Die mittlere Energie der emittierten Betastrahlung ist gering.

<sup>1</sup> Ein weiteres radioaktives Kr-Isotop hat die Massenzahl 79. Es wird durch Deuteronenbombardierung von KBr in einem Zyklotron hergestellt und hat eine physikalische Halbwertszeit von 34 h. Bei seinem Zerfall wird vorwiegend Gammastrahlung von 0,044–0,833 MeV frei. Menge und Härte der Gammastrahlung erlauben eine externe Szintimetrie der Konzentrationsveränderungen eines inneren Organs (z. B. Gehirn). Das direkte Ficksche Prinzip zur Durchblutungsmessung ist damit anwendbar.  $\text{Kr}^{79}$  wurde zur kontinuierlichen Messung der Gehirndurchblutung verwendet [30].

c)  $\text{Kr}^{85}$  teilt als Edelgas die Eigenschaften der *inerten Gase*: Es gehorcht dem Henryschen Gesetz und es behält, in ein biologisches Milieu versetzt, seine chemische Identität.

Das Henrysche Gesetz drückt die empirische Tatsache aus, daß die Konzentration eines gelösten Gases seinem Partialdruck proportional ist; Proportionalitätskonstante ist der Löslichkeitskoeffizient des Gases im betreffenden Lösungsmittel.

Wie alle andern inerten Gase, die in ein biologisches System verbracht werden, geht  $\text{Kr}^{85}$  keine chemischen Bindungen ein, kann jederzeit quantitativ wiedergewonnen werden und wird weder abgebaut noch neugebildet.

Darüberhinaus ist  $\text{Kr}^{85}$  pharmakologisch inaktiv, eine Eigenschaft, die nicht allen inerten Gasen zukommt.

d)  $\text{Kr}^{85}$  ist in Wasser (und Blut) *schlecht löslich*. Der Ostwaldsche Löslichkeitskoeffizient ( $\lambda$ ) gibt das Gasvolumen in ml an, welches unter Umgebungsbedingungen in 1 ml Flüssigkeit aufgelöst wird. Ein  $\lambda$  von 0,05 bedeutet, daß die flüssige Phase im Gleichgewichtszustand 20mal weniger  $\text{Kr}^{85}$  enthält als die gasförmige Phase. Oder umgekehrt: Gerät eine Flüssigkeit, die physikalisch gelöstes  $\text{Kr}^{85}$  enthält, in die unmittelbare Nachbarschaft einer Gasphase, so werden 95 % des Edelgases in die Gasphase übertreten, sofern  $\lambda$  für die trennende Schicht gleich ist wie für die Flüssigkeit.

Der Löslichkeitskoeffizient  $\lambda$  ist abhängig vom Lösungsmittel. Das Verhältnis der auf Gas bezogenen Löslichkeitskoeffizienten zweier verschiedener Medien, z. B. Blut und Gehirngewebe, bezeichnet man als *Verteilungs- (Partitions-) Koeffizienten S*. S ist identisch mit dem Verhältnis der Gaskonzentrationen in den beiden Medien im Gleichgewichtszustand. Der  $\text{Kr}^{85}$ -Verteilungskoeffizient S für das System Gehirn-Blut wurde von Lassen und Munck zu 1,059 (37° C), für das System Plasma-Erythrocyten zu 0,685 (37° C) bestimmt [26].

Bei der Anwendung von  $\text{Kr}^{85}$  für Kreislauf- und Atmungsuntersuchungen kommt es immer wieder vor, daß gleichzeitig entnommene Blut- und Atemgasproben ausgezählt werden müssen (s. Abschnitt 5, S. 212). Nach dem oben Gesagten wird die  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration in der Gasphase im Gleichgewichtszustand rund 20mal größer sein als in der entsprechenden Blutphase. Werden jedoch Gas- und Blutprobe in der gleichen Cuvette (s. Abschnitt 2, S. 192) unter gleichen Bedingungen ausgezählt, so wird die gemessene Aktivität der Gasprobe nicht nur 20mal größer sein als diejenige der Blutprobe, sondern ein Vielfaches von 20. Grund dieses Verhaltens ist die viel kleinere Selbstabsorption des Gases. Mit andern Worten:

Das Verhältnis der Aktivitäten einer Gas- und einer mit ihr im Gleichgewicht stehenden Flüssigkeitsprobe, die sogenannte «*count ratio*» P (auch  $\pi$ ), ist nicht einfach gleichzusetzen mit  $1/\lambda$ , sondern mit einer Größe  $E \cdot 1/\lambda$ . Den Faktor E (auch f) bezeichnet man als «*counting efficiency*». Die verschiedenen Parameter  $\lambda$ , E und P sind für  $\text{Kr}^{85}$  von Hardewig u. Mitarb. [23] gemessen worden (Tab. 2).

Tabelle 2

Empirische Werte für den Ostwaldschen Löslichkeitskoeffizienten  $\lambda$  von  $\text{Kr}^{85}$  in Wasser, Plasma und Blut, die sogenannte «*counting efficiency*» E einer bestimmten Zähl-anordnung für gasförmige und flüssige  $\text{Kr}^{85}$ -haltige Proben und das Aktivitätsverhältnis («*count ratio*») P der zwei Phasen im Gleichgewichtszustand (Mittelwert  $\pm 1$  S. D.)

	Wasser 37° C	Plasma 37° C	Blut 37° C
$\lambda$ . . . . .	0,0499 $\pm$ 0,0013	0,0510 $\pm$ 0,001	y = 0,05199 +
E (– f) .	6,15 $\pm$ 0,283	6,21 $\pm$ 0,14	(0,0001573 $\times$ Hct%)
P (= $\pi$ ) .	123,5 $\pm$ 5,4	121,7 $\pm$ 2,8	

e)  $\text{Kr}^{85}$  ist ein *leicht diffundierendes* Gas. Seine Diffusionskonstante in Gewebe bei Körpertemperatur ( $1,0 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ ) ist nur um ein Geringes kleiner als diejenige von  $\text{CO}_2$  ( $1,4 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ ).

Läßt man eine Versuchsperson ein  $\text{Kr}^{85}$ -haltiges Gasgemisch atmen (Abschnitt 2, S. 190), so wird sich nach einer bestimmten Zeit ein Gleichgewicht zwischen Umwelt und Körpergeweben einstellen. Der Weg, den das zugeführte  $\text{Kr}^{85}$  dabei nimmt, sei kurz beschrieben. Der alveoläre  $\text{Kr}^{85}$ -Partialdruck ist bestrebt, sich demjenigen der Umgebung anzugleichen:  $\text{Kr}^{85}$  wird durch den Prozeß der *Ventilation* in die Lungen transportiert. Aus den Alveolen *diffundiert* das Gas in die Lungenkapillaren. Der *Kreislauf* bringt das  $\text{Kr}^{85}$ -haltige Blut zu den Geweben. Im Gewebe schließlich *diffundiert* das Gas aus dem Blut in die Zellen und Zwischenzellräume. Diese vier Schritte wiederholen sich jedesmal, wenn ein inertes Gas dem Körper zugeführt oder entnommen wird.

Rechnung und Experiment zeigen, daß die beiden Diffusionsprozesse unter physiologischen Bedingungen nicht den engsten Querschnitt im Ablauf der geschilderten Vorgänge darstellen. Die Diffusion ist nicht geschwindigkeitsbeschränkend. Das inerte Gas Stickstoff z. B. erreicht an der Alveolarmembran in 0,01 sec ein 99% Diffusionsgleichgewicht, d. h. in rund 1% der zur Verfügung stehenden Passagezeit des Blutes. Krypton verhält sich ähnlich.

Die Geschwindigkeit des Transfers von inerten Gasen bestimmen vielmehr *Atmung* und *Kreislauf*. Dies ist die eigentliche Grundlage für die Anwendung von inerten Gasen zur Atmungs- und Kreislaufuntersuchung.

In jedem Zeitpunkt wird das Gleichgewicht zwischen einem Gewebe und seinem kapillärvenösen Blut durch folgende Beziehung ausgedrückt:

$$C_{\text{Kr}^{85}, \text{ Gewebe}} = S \cdot C_{\text{Kr}^{85}, \text{ venös}}$$

wobei:  $C_{\text{Kr}^{85}, \text{ Gewebe}}$  = Konzentration von  $\text{Kr}^{85}$  im Gewebe

$C_{\text{Kr}^{85}, \text{ venös}}$  = Konzentration von  $\text{Kr}^{85}$  in dem das Gewebe verlassenden venösen Blut

$S$  = Verteilungskoeffizient von  $\text{Kr}^{85}$  zwischen Gewebe und Blut

$$= \frac{\lambda_{\text{Gewebe}}}{\lambda_{\text{Blut}}}$$

## 2. Messung der Durchblutung eines einzelnen Organs beim intakten Individuum

Die Messung der Blutdurchströmung eines einzelnen Organs beim intakten, wenn möglich nicht-anästhesierten Individuum ist ein Problem, das keinesfalls leicht zu lösen ist. *Kety* und *Schmidt* [24] haben 1945 einen Weg gewiesen. Ihre Methode ist letzten Endes eine Modifikation des Fickschen Prinzips [14] und gründet auf dem soeben besprochenen Gesetz, wonach ein leicht diffundierbares Gas, in ihrem Falle Stickoxydul in niedriger Konzentration, in sehr kurzer Zeit ein Gleichgewicht zwischen dem venösen Blut eines Organs und dessen Gewebe erreicht. Sofern der Verteilungskoeffizient  $S$  des Gases zwischen Gewebe und Blut bekannt ist, läßt sich die von 100 g Gewebe während der Aufsättigung aufgenommene Gasmenge berechnen ( $100 \cdot S \cdot C_{\text{venös}}$ ). Die mittlere arteriovenöse Gasdifferenz kann man auf Grund der Gaskonzentrationen in arteriellen und venösen Blutproben, welche in diskreten Intervallen während der Sättigung entnommen werden, rechnerisch oder graphisch ermitteln. Der Quotient aus Gasaufnahme und mittlerer arteriovenöser Differenz ergibt die Organdurchblutung in ml/100 g/min. In Abb. 1 ist die Methode von *Kety* und *Schmidt* schematisch dargestellt (indirektes Ficksches Prinzip).

Der indirekte oder  $\text{N}_2\text{O}$ -Fick wurde ursprünglich für die Messung der Gehirndurchblutung entwickelt. Da sich die Methode grundsätzlich zur Durchblutungsmessung irgendeines Organs eignet, dessen Blutversorgung homogen und dessen venöser Ausfluß einer unmittelbaren Blutentnahme zugänglich ist, wurde ihre Anwendung bald auf die Bestimmung der Coronar- [13, 19] und der Nierendurchblutung [10] ausgedehnt.

Die Genauigkeit der  $\text{N}_2\text{O}$ -Methode entspricht derjenigen der direkten Fickschen Methode. Die mit dem  $\text{N}_2\text{O}$ -Fick beim Tier bestimmte Gehirn- und Coronardurchblutung weicht von der mit einem Flowmeter



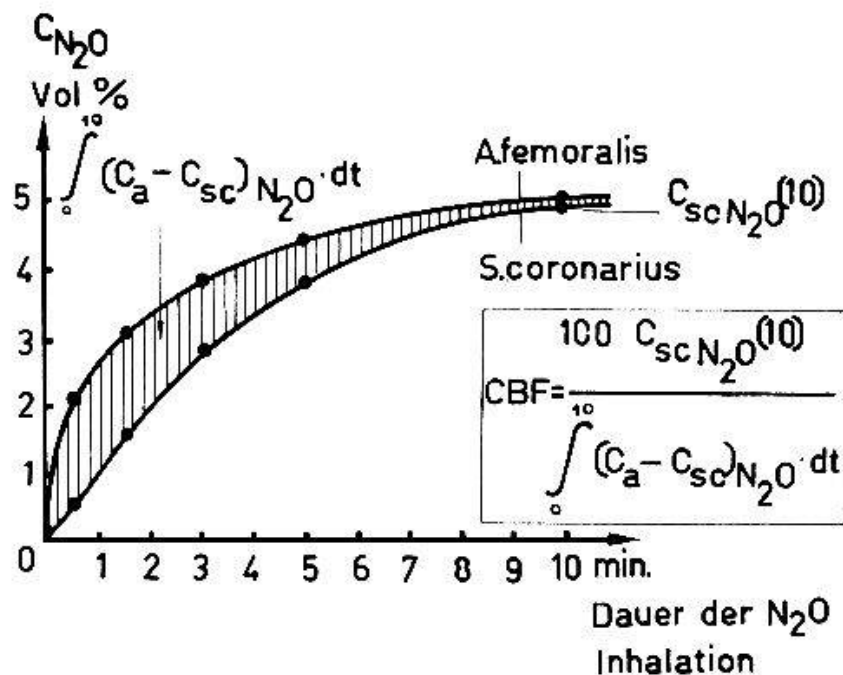


Abb. 1. Methode von Kety und Schmidt zur Messung der Coronardurchblutung unter Verwendung von  $N_2O$  in niedrigen Konzentrationen. Abszisse: Zeit in Minuten nach Beginn der  $N_2O$ -Inhalation. Ordinate: Konzentration von  $N_2O$  in Volum% im peripheren arteriellen Blut und im Sinus-coronarius-Blut ( $C_a, N_2O$  und  $C_{sc}, N_2O$ ). Der coronarielle Blutfluß berechnet sich nach der eingerahmten Formel (ml/min/100 g).

direkt gemessenen um nicht mehr als  $\pm 10\%$  [24] bzw.  $\pm 12,4\%$  [20] ab. Die grundsätzlichen Fehlermöglichkeiten sind in den Arbeiten von Kety und Schmidt [24], Lassen [27] und Rowe [37] diskutiert.

Die Verwendung von  $N_2O$  als Testgas hat an sich gewisse Nachteile, worauf schon Kety und Schmidt [24] hingewiesen haben. Zunächst ist  $N_2O$  auch in den üblicherweise angewandten Konzentrationen von 15% nicht ganz frei von pharmakologischen Auswirkungen («Lachgas»). Zweitens ist die manometrische  $N_2O$ -Analyse im Blut unspezifisch. Auch in der Modifikation der Van Slykeschen Methode nach Orcutt und Waters [35] wird grundsätzlich die nach Absorption von  $CO_2$  und  $O_2$  verbleibende Gasmenge gemessen, welche sich außer aus  $N_2O$  aus  $N_2$  und den Edelgasen zusammensetzt. Ein Hauptnachteil ist schließlich der Aufwand an Personal und Zeit, den die manometrische  $N_2O$ -Analyse mit sich bringt. Eine einzige Durchblutungsmessung bedeutet mindestens ein Dutzend Gasanalysen zu je rund 15 min.

Diese Nachteile haben Lassen und Munck [26] 1955 veranlaßt, das Lachgas durch Krypton 85 zu ersetzen. Die von den Autoren zur Messung der Gehirndurchblutung eingeführte Technik sei kurz skizziert (Abb. 2): Der Patient ist mit einem Mundstück an ein geschlossenes Spirometersystem angehängt. Das in Ampullen abgefüllt  $Kr^{85}$  wird über ein Hahnsystem zunächst in ein Tonometer gezogen und von dort in der

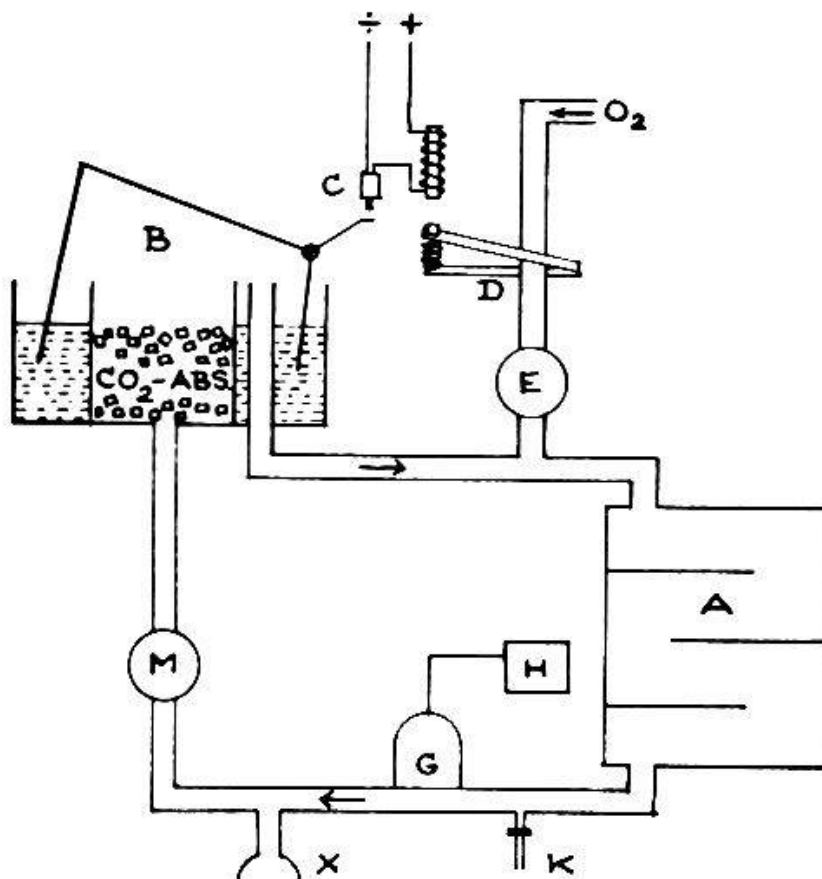


Abb. 2. Messung der Gehirndurchblutung mit Hilfe von  $\text{Kr}^{85}$ ; Versuchsanordnung. – A = 40 l Tank. B = Spirometer von 20 l mit  $\text{CO}_2$ -Absorber. C = durch das Volumen in B gesteuertes Relais, welches bei Absinken von B auf ein bestimmtes Niveau automatisch den Hahn D öffnet:  $\text{O}_2$  wird nachgespiesen. K = Einfüllstutzen für  $\text{Kr}^{85}$ . X = Mundstück für Patienten. G = Geiger-Müller-Zählrohr zur laufenden Registrierung der Radioaktivität im System. H = Zählapparatur. M = Umwälzpumpe. (Nach: Lassen N. A. und Munck O.: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. *Acta physiol. scand.* **33**, 30–49 [1956].)

gewünschten Menge – meist 6 mC pro Messung – in das Spirometersystem gegeben. Das Volumen des geschlossenen Systems mißt 60 l. Eine Umwälzpumpe sorgt für die Gaszirkulation. Die  $\text{CO}_2$  wird absorbiert, der verbrauchte  $\text{O}_2$  wird über einen relaisgesteuerten Hahn nachgespiesen derart, daß das Gesamtvolumen im System konstant bleibt. Ein Geiger-Müller-Zählrohr mißt die  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration des Systems laufend. Ein Ersatz des verbrauchten Kryptons erübrigt sich, da es von anfang an im Überschuß vorhanden ist. Die Inhalation des  $\text{Kr}^{85}$ -Luftgemisches dauert 14 min. Während dieser Zeit werden, immer gleichzeitig und in Intervallen von  $\frac{1}{2}$ –4 min, 8 Blutproben aus Bulbus jugularis (direkt punktiert) und 8 Blutproben aus einer peripheren Arterie entnommen. Dauer einer Entnahme: ca. 10 sec; entnommenes Volumen: je ca. 4 ml. In der 4. min wird an beiden Stellen Blut für die Bestimmung der  $\text{O}_2$ -Sättigung, des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes, des pH und der Hgl-Konzentration gesammelt.

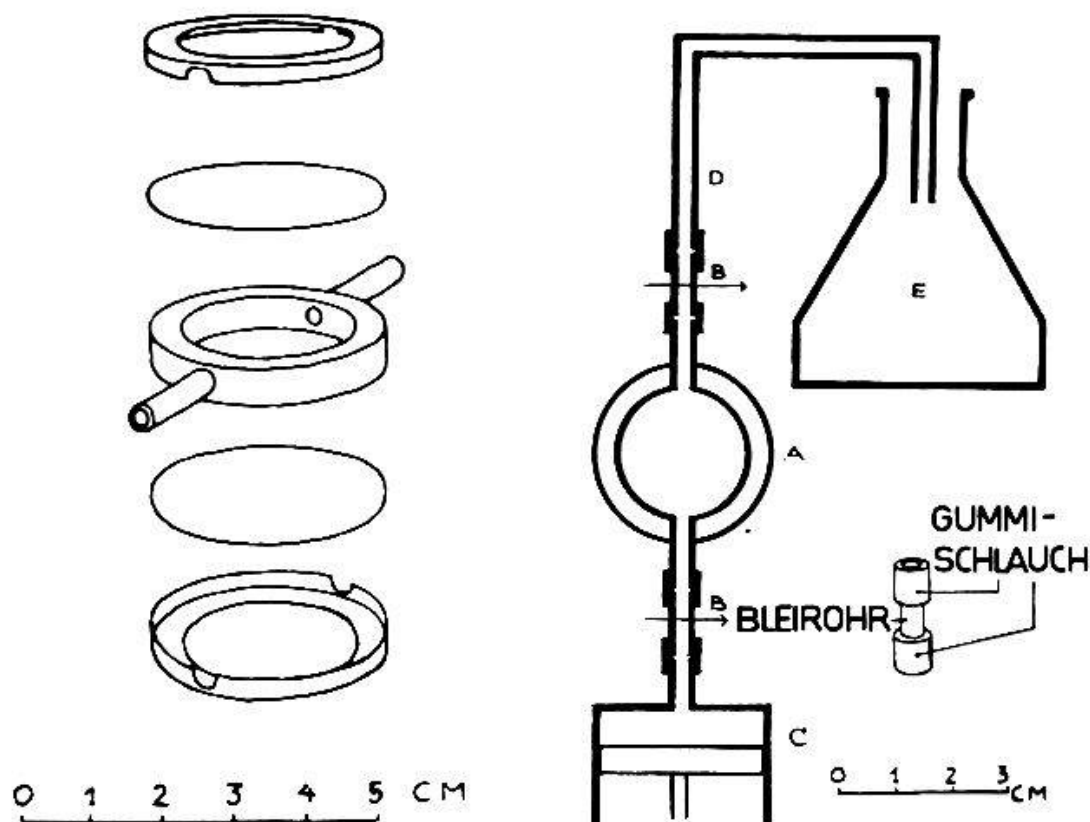


Abb. 3. Links: Cuvette zur Auszählung von  $Kr^{85}$ -haltigen Blut- und Gasproben. Stahlring mit zwei seitlichen Einfüllstutzen, oben und unten abgeschlossen durch Mica-Fenster und Halteringe. – Rechts: Füllen einer Cuvette mit  $Kr^{85}$ -haltigem Blut. A = Cuvette. C = Spritze mit  $Kr^{85}$ -haltiger Flüssigkeit. B = Gummischläuchlein, dazwischen Kupplung aus Bleiröhrchen, welche nach Füllen der Cuvetten am Ort der beiden Pfeile gequetscht werden. (Nach: Lassen N. A. und Munck O.: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. Acta physiol. scand. 33, 30–49 [1955].)

Uns interessiert vor allem die *Aufarbeitung der Blutproben zur Krypton-Analyse*. Das Wichtigste ist die streng «anaerobe» Handhabung der Proben vom Augenblick der Entnahme bis zur Beendigung der Auszählung. Wegen der Weichheit der Betastrahlung des  $Kr^{85}$  können die Spritzen nicht direkt ausgezählt werden (Wanddicke des Glases!). Bewährt haben sich den Autoren kleine, knapp 5frankenstückgroße Meßkammern (Abb. 3): Ein 3 mm hoher Stahlring von 25 mm Innendurchmesser ist oben und unten durch eine dünne Mica-Scheibe (4 bis 4,5 mg/cm<sup>2</sup>) abgeschlossen. Auf beiden Seiten ist ein kleiner Einfüllstutzen in den Ring eingelassen. Zur Füllung der Cuvetten werden diese in der in Abb. 3 dargestellten Weise aufgehängt – mit Hilfe einer Gummischlauch-Bleiröhrchen-Kupplung – und von unten her mit leichtem Überdruck gefüllt. Quetschen der Bleiröhrchen gewährt einen luftdichten Verschuß.

Die *Löslichkeit des  $Kr^{85}$  in Plasma und Erythrocyten* ist verschieden [23, 26]; mit steigendem Hämatokrit nimmt die Löslichkeit  $\lambda$  in linearer



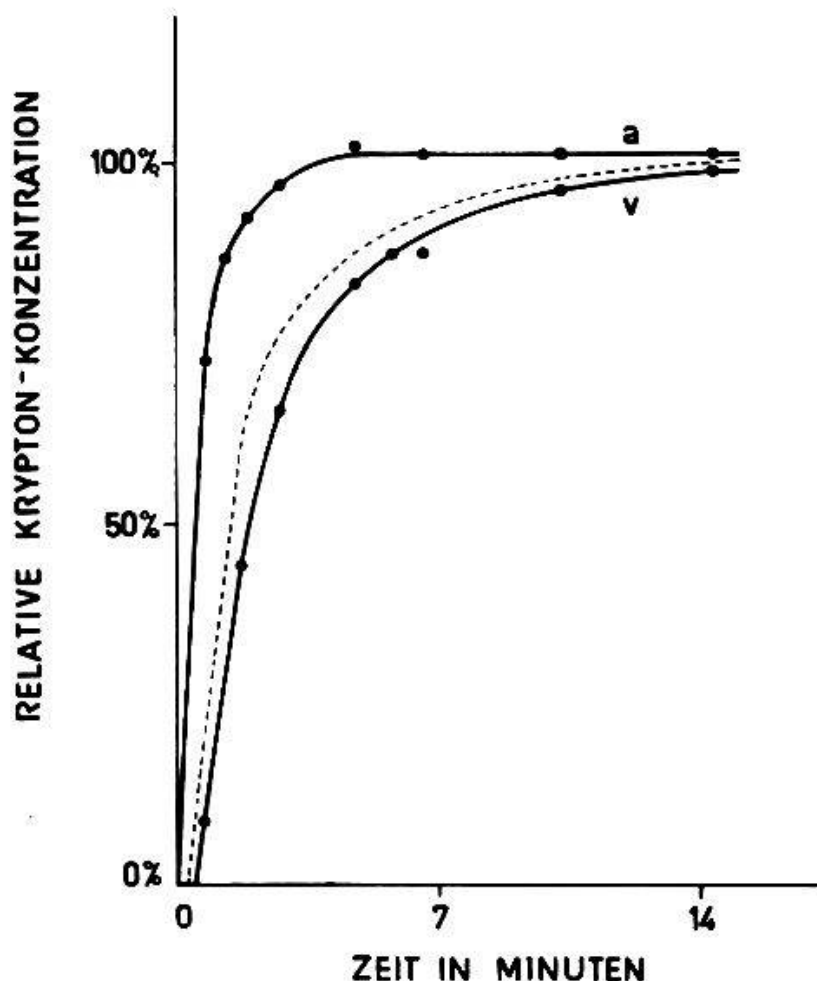


Abb. 4. Messung der Gehirndurchblutung mit  $Kr^{85}$ . Zeitlicher Verlauf der  $Kr^{85}$ -Konzentration im peripheren arteriellen Blut (obere Kurve) und im Blut der (linken) inneren Jugularvene (untere Kurve, beide ausgedrückt in % der arteriellen Sättigungskonzentration). (Aus: Lassen N. A. und Munck O.: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. Acta physiol. scand. **33**, 30-49 [1955].) Gestrichelte Linie: Verlauf der arteriellen  $N_2O$ -Konzentration (s. Text).

Weise zu (Tab. 2). Die Sedimentation der Erythrocyten vor und während der Auszählung der Cuvetten kann theoretisch zu einer Fehlerquelle werden. Sie kann unterdrückt werden, indem die zur Auszählung kommenden Blutproben hämolysiert werden [8] (Füllen des Spritzen- tottraumes mit einer Lösung von Triton in Borsäure). Die eigentliche Messung der Aktivität der blutgefüllten Cuvetten erfolgt in konventioneller Weise mit Geiger-Müller-Zählrohren. Ein automatischer Probenwechsler, wie ihn Lassen und Munck [26] verwendeten, spart Zeit und Personal. Das in die Cuvette eingefüllte Blutvolumen ist nicht kritisch, da bei der erwähnten Cuvettendimension von vornherein an einer «unendlich dicken» Schicht gemessen wird.

Die maximale  $Kr^{85}$ -Aktivität einer Blutprobe beträgt unter den Bedingungen des Versuchs (Inhalation von 0,1 mC  $Kr^{85}$  während 14 min)

ungefähr 460 cpm. Die Zähldauer wird so bemessen, daß der statistische Fehler weniger als 2%, beträgt.

Abb. 4 ist der Originalarbeit von *Lassen und Munck* [26] entnommen und stellt graphisch den  $Kr^{85}$ -Konzentrationsverlauf als Zeitfunktion im arteriellen und venösen Blut bei der Messung der Gehirndurchblutung dar. Die Abszisse gibt die Zeit in Minuten an, gemessen vom Augenblick des Erscheinens des Gases im arteriellen Blut, die Ordinate die  $Kr^{85}$ -Aktivität in % der arteriellen Sättigungskonzentration. Eingetragen ist ferner als gestrichelte Kurve der Verlauf der arteriellen  $N_2O$ -Konzentration bei der Verwendung von  $N_2O$  als inertem Testgas. Während die arterielle  $Kr^{85}$ -Konzentration schon nach 5–7 min ein Sättigungsplateau erreicht, fährt die arterielle  $N_2O$ -Konzentration noch nach 10 min fort leicht anzusteigen. Ursache dieses unterschiedlichen Verhaltens ist einerseits die größere Löslichkeit von  $Kr^{85}$ , andererseits die Tatsache, daß im  $Kr^{85}$ -Versuch ein geschlossenes, im  $N_2O$ -Versuch dagegen ein offenes System verwendet wird. Bei der Verwendung von  $Kr^{85}$  ergibt sich daraus folgender Vorteil.

In der Annahme, daß nach 14 min nur noch eine Gewebekomponente des Gehirns (die weiße Substanz) zur Sättigung übrigbleibt, läßt sich das Zeitintegral der arteriovenösen Differenz, also die Fläche zwischen arterieller und venöser  $Kr^{85}$ -Kurve, rechnerisch bis unendlich extrapolieren [26]. Die Genauigkeit zur Messung der Gehirndurchblutung wird damit erhöht. Eine Strömungsberechnung, die auf einer 10minütigen Versuchsdauer beruht, überschätzt die wirkliche Durchblutung um 10–15% (Zeitintegral zu klein), bei Patienten mit an sich kleiner Gehirndurchblutung sogar um 25–30% [29].

Weitere Vorteile der Verwendung von  $Kr^{85}$  zur Messung der Durchblutung eines Organs sind die Berücksichtigung der mittleren Gehirn-

Tabelle 3

Gehirndurchblutung, cerebraler Sauerstoffverbrauch und cerebraler Gefäßwiderstand von normalen Individuen. Vergleich der  $N_2O$ - mit der  $Kr^{85}$ -Methode

	Kety und Schmidt: $N_2O$ -Methode		Lassen und Munck: $Kr^{85}$ -Methode	
	Mittelwert	S. D.	Mittelwert	S.D.
Gehirndurchblutung (ml/min/100 g) .....	54	12	52	8,6
Cerebraler $O_2$ -Verbrauch (ml/min/100 g) .....	3,3	0,4	3,4	0,6
Cerebraler Gefäßwiderstand (mm Hg/ml/100 g/min) .	1,6	0,4	1,8	0,4

transitzeit. Diese Größe kann deshalb berücksichtigt werden, weil die Zeit zur individuellen Blutprobenentnahme um ein Vielfaches kürzer ist als bei der  $N_2O$ -Methode. Die Genauigkeit der Berechnung des (arteriovenösen) Zeitintegrals kann dadurch weiter gesteigert werden.

**Ergebnisse.** Bei 20 gesunden Versuchspersonen, 10 weiblichen und 10 männlichen, wurden die (linksseitige) Gehirndurchblutung, der cerebrale Sauerstoffverbrauch und die cerebrale arterioläre Resistenz mit der  $Kr^{85}$ -Methode bestimmt und mit Ergebnissen, welche auf der Verwendung der  $N_2O$ -Methode beruhen, verglichen (Tab. 3) [26].

### *Messung der Coronardurchblutung mit der $Kr^{85}$ -Methode*

*Tybjærg Hansen* u. Mitarb. [42] verwendeten die von *Lassen* und *Munck* eingeführte  $Kr^{85}$ -Methode zur Bestimmung des Einflusses einer Hypothermie auf die Coronardurchblutung des Hundes. Im Unterschied zur Originalbeschreibung bedienten sie sich des Desaturationsverfahrens. Die Tiere wurden zunächst durch Inhalation eines  $Kr^{85}$ -Luftgemisches während 14 min aufgesättigt. Während der anschließenden Desaturationsperiode von 10–18 min Dauer wurden 5 Blutprobenpaare entnommen. – Ergebnisse: Die in Normothermie mit der  $Kr^{85}$ -Methode gemessenen Werte für die Coronardurchblutung stimmen mit den auf Grund der  $N_2O$ - oder der Bubbleflowmeter-Methode bestimmten Werte überein. Hypothermie reduziert die Coronardurchblutung auf  $\frac{1}{3}$  des Kontrollwertes bei Abkühlung auf  $28^\circ C$  bzw. auf  $\frac{1}{4}$  des Kontrollwertes bei Abkühlung auf  $23,5^\circ C$ .

## *3. Messung des Herzzeitvolumens und verwandter Parameter*

### *a) Kontinuierliche Infusion von physikalisch gelöstem $Kr^{85}$*

Auf Grund seiner geringen Löslichkeit ist zu erwarten, daß intravenös verabreichtes, physikalisch gelöstes  $Kr^{85}$  bei der ersten Passage durch die Lungenkapillaren zum größten Teil in die Alveolen übertritt und daß nur eine kleine Fraktion den großen Kreislauf erreicht. *Chidsey* u. Mitarb. [8] konnten die Richtigkeit dieser Hypothese beim Menschen bestätigen. Bei rascher intravenöser Injektion von wenigen ml  $Kr^{85}$ -Lösung (ca. 90  $\mu C$ ) werden 97% des Injektates in der Lunge ausgeschieden; wird  $Kr^{85}$ -Lösung dagegen kontinuierlich in die Lungenarterie infundiert, so finden sich im rechten Vorhof 10 min nach Beginn der Infusion höchstens 10% der infundierten Radioaktivität.

Wird nun in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöstes  $Kr^{85}$  mit konstanter Geschwindigkeit statt in die Lungenarterie in den rechten Vorhof infundiert, so läßt sich das *Zeitvolumen des rechten Ventrikels*

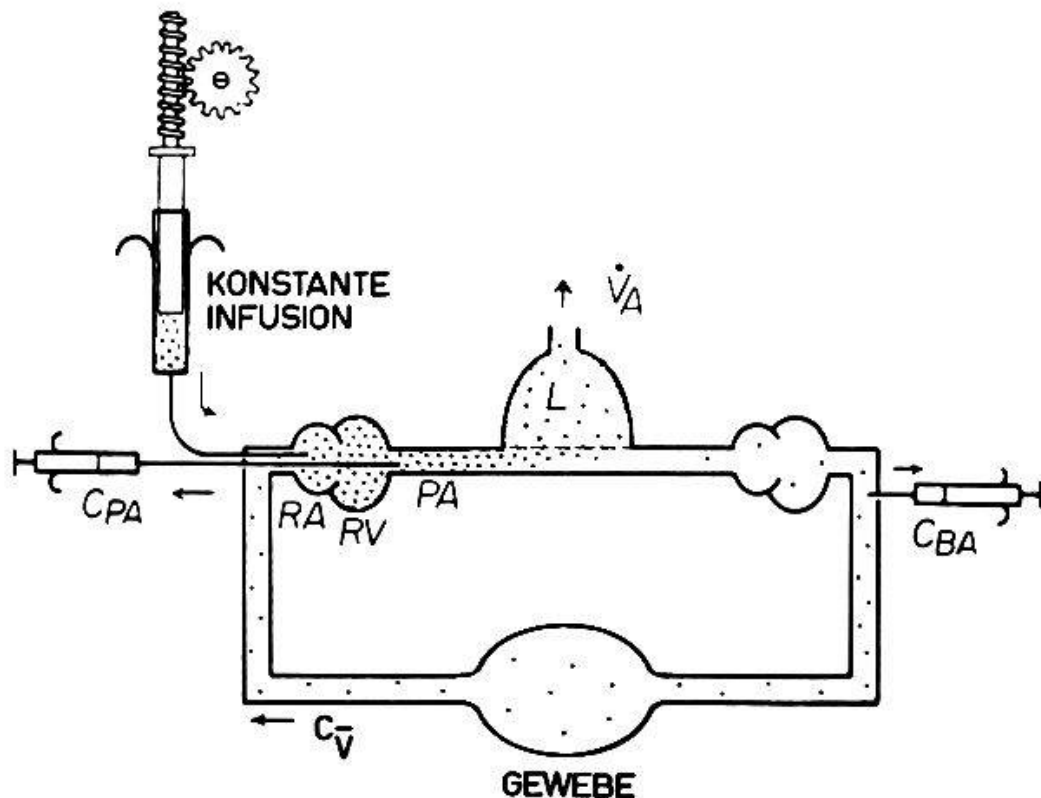


Abb. 5. Messung des rechtsventrikulären Zeitvolumens mit Hilfe von infundiertem  $\text{Kr}^{85}$ .  $\dot{V}_A$  = alveoläre Ventilation. L = Lungen. RA = rechtes Atrium. RV = rechter Ventrikel. PA = Pulmonalarterie.  $C_{PA}$  =  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration in der Pulmonalarterie.  $C_{BA}$  =  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration in der Brachialarterie.  $\bar{C}_v$  =  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration im gemischt-venösen Blut. (Nach: Rochester D. F., Durand J., Parker J. O., Fritts H. W. jr. und Harvey R. M.: Estimation of right ventricular output in man using radioactive krypton [ $\text{Kr}^{85}$ ]. J. clin. Invest. **40**, 643–648 [1961].)

berechnen, wenn gleichzeitig Blutproben aus Lungen- und peripherer Arterie entnommen und darin die  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration gemessen werden [8, 36] (Abb. 5).

$$\dot{Q}_{RV} = \frac{\dot{Q}_i, \text{Kr}^{85} \cdot C_{i, \text{Kr}^{85}}}{C_{PA, \text{Kr}^{85}} - \bar{C}_v, \text{Kr}^{85}}$$

wobei:  $\dot{Q}_{RV}$  = Zeitvolumen des rechten Ventrikels  
 $\dot{Q}_i, \text{Kr}^{85}$  = Zeitvolumen der Infusionspumpe  
 $C_{i, \text{Kr}^{85}}$  =  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration im Infusat  
 $C_{PA, \text{Kr}^{85}}$  =  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration in der Pulmonalarterie  
 $\bar{C}_v, \text{Kr}^{85}$  =  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration im gemischt venösen Blut

Streng genommen ist diese Bezeichnung nur dann gültig, wenn die  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration des venösen Mischblutes eingesetzt wird ( $\bar{C}_v, \text{Kr}$ ). Nachdem aber die Fremdgasinfusion in den rechten Vorhof erfolgt, entfällt die Möglichkeit zur Sammlung von gemischt-venösem Blut. Die Substitution der arteriellen ( $C_a, \text{Kr}$ ) für die gemischt-venöse ( $\bar{C}_v, \text{Kr}$ )  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration verursacht indessen eine Überschätzung des Minu-

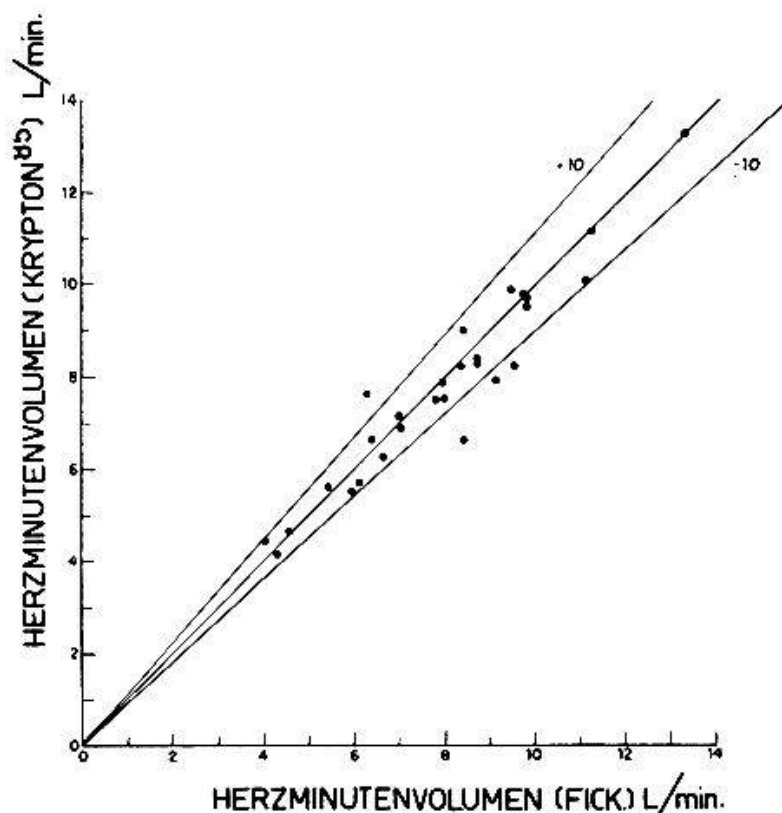


Abb. 6. Vergleich der Herzminutenvolumina von 15 Patienten in Ruhe und bei Arbeit, einerseits gemessen mit der  $\text{Kr}^{85}$ - (Ordinate), andererseits mit der direkten Fick-Methode (Abszisse). Eingetragen ferner die Linie idealer Übereinstimmung sowie die Linien einer  $\pm 10\%$  Abweichung. (Nach: Rochester D. F., Durand J., Parker J. O., Fritts H. W. jr. und Harvey R. M.: Estimation of right ventricular output in man using radioactive krypton [ $\text{Kr}^{85}$ ]. J. clin. Invest. 40, 643-648 [1961].)

tenvolumens von höchstens 3% bei der gesunden Versuchsperson [36]. Nämlich darum, weil die Differenz der  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration zwischen arteriellem und gemischt-venösem Blut ( $C_{\bar{v}} = 0,65 C_a$ ) sehr klein ist im Vergleich zur Differenz der  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration zwischen gemischt-venösem und Pulmonalarterienblut ( $C_{\bar{v}} = 0,06 C_{PA}$ ). Unter pathologischen Bedingungen – zentraler Rechts-Links-Kurzschluß, alveoläre Hypoventilation – mit relativ hohen arteriellen  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentrationen ist dieser Fehler jedoch nicht mehr zu vernachlässigen.

In Abb. 6 sind die gleichzeitig mit der  $\text{Kr}^{85}$ - und der direkten Fick-schen Methode bei 15 Patienten in Ruhe und während Arbeit bestimmten Herzminutenvolumina einander gegenübergestellt. Man erkennt, daß in einem Bereich zwischen 4 und 14 l/min von 28 Bestimmungen nur 4 außerhalb der  $\pm 10\%$ -Fehlerschranke liegen [36].

Ein besonderer Vorteil der Methode liegt in ihrer Anwendbarkeit auf *unstetige Zustände*. Während die Erreichung eines «steady state» eine der Hauptvoraussetzungen des direkten Fick-Prinzips ist [15], eignet sich die  $\text{Kr}^{85}$ -Methode vorzüglich für die Messung von Veränderun-



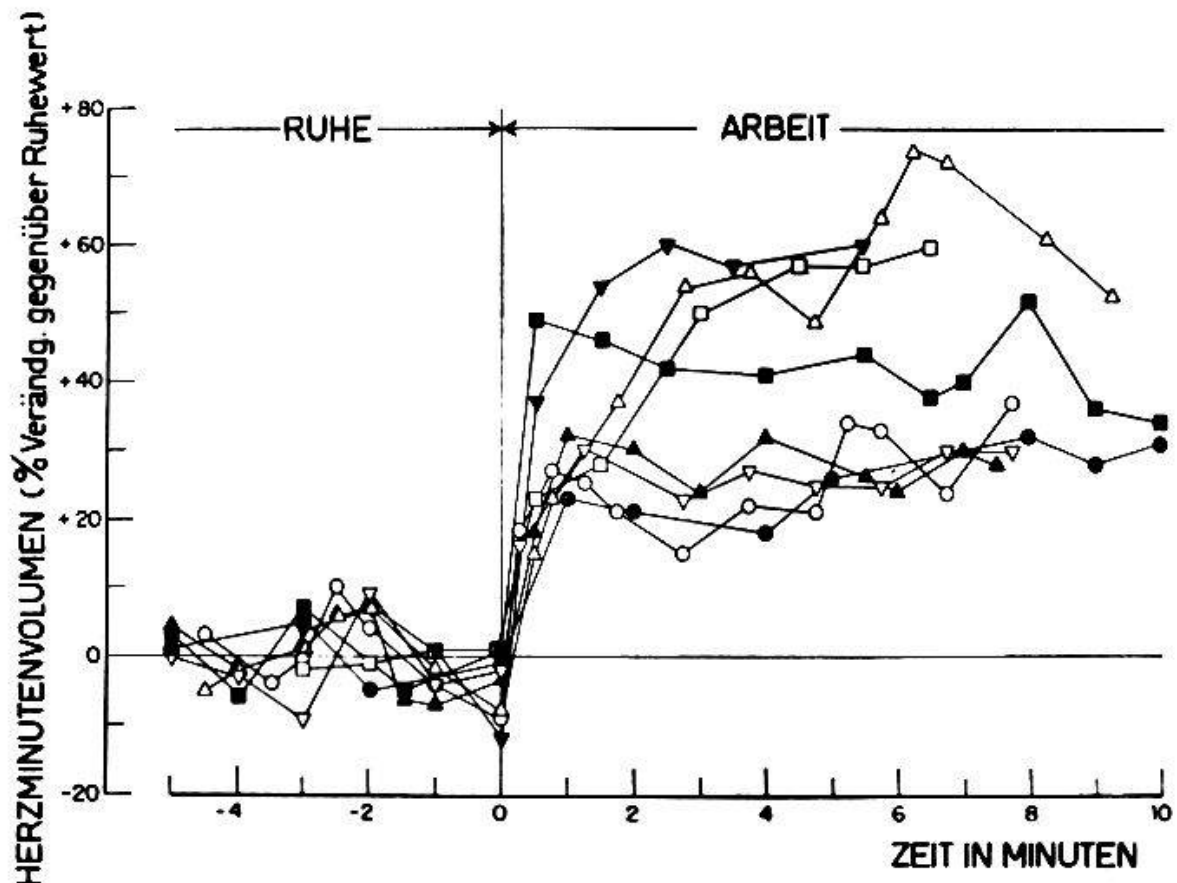


Abb. 7. Graphische Darstellung des mit der  $Kr^{85}$ -Infusionsmethode bei 8 Versuchspersonen in Ruhe und bei Beginn einer körperlichen Arbeit bestimmten Herzminutenvolumens. Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Veränderung des Herzminutenvolumens in % des durchschnittlichen Ruhewertes. (Nach: Rochester D. F., Durand J., Parker J. O., Fritts H. W. jr. und Harvey R. M.: Estimation of right ventricular output in man using radioactive krypton [ $Kr^{85}$ ]. J. clin. Invest. **40**, 643–648 [1961].)

gen des Herzminutenvolumens. In Abb. 7 ist die %-Zunahme des Herzminutenvolumens von 8 Versuchspersonen beim Beginn einer körperlichen Arbeit dargestellt. Die Entnahme einer Blutprobe dauert nicht mehr als 5 sec; pro Minute können bis 5 Zeitvolumenbestimmungen ausgeführt werden. Da der rechte Ventrikel als Mischkammer für das in den Vorhof infundierte  $Kr^{85}$  wirkt, wird sich eine momentane Änderung des RV-Zeitvolumens erst nach einer bestimmten Latenz in einer entsprechenden Änderung der Pulmonalarterien-Kryptonkonzentration widerspiegeln. Die Verzögerung ist abhängig vom Quotienten enddiastolisches rechtsventrikuläres Volumen/rechtsventrikuläres Zeitvolumen; unter physiologischen Bedingungen ist 5 Schläge nach der Zeitvolumenänderung eine 95 %-Angleichung der PA-Konzentration an das neue Gleichgewicht erreicht.

Unter pathologischen Bedingungen (schwere Lungentuberkulose) kann die Methode nach Fick das rechtsventrikuläre Zeitvolumen beträchtlich überschätzen, weil sie die  $O_2$ -Aufnahme durch das Lungen-

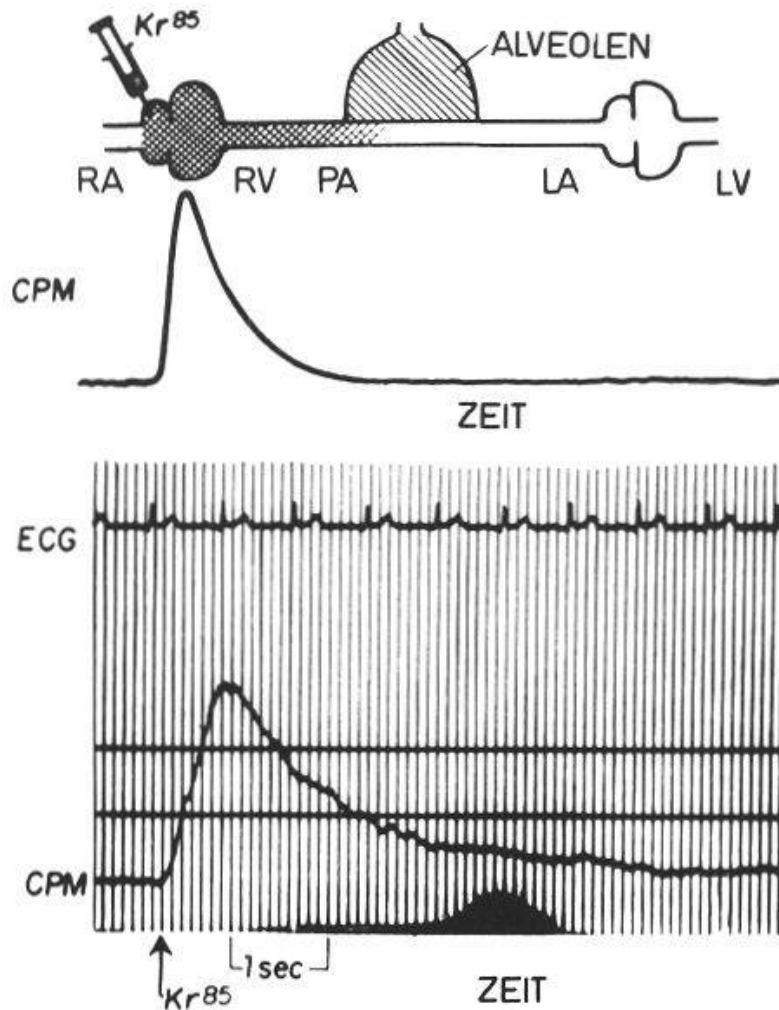


Abb. 8. Selektive rechtsseitige Radiokardiographie. – Oben: Schematische Darstellung des kleinen Kreislaufes. Injektion des  $Kr^{85}$  in den rechten Vorhof. Praktisch vollständige Ausscheidung des Gases in den Lungen. – Unten: Experimentelle Zeit-Aktivitätskurve. Injizierte  $Kr^{85}$ -Menge: 2 mC. Zeitkonstante des Impulsfrequenzmessers: 0,37 sec. (Nach: Cournand A., Donato L., Durand J., Rochester D. F., Parker J. O., Harvey R. M. und Lewis M. L.: Separate performance of both ventricles in man during the early phase of exercise, as analyzed by the method of selective radiocardiography. Trans. Ass. Amer. Physns **73**, 283–296 [1960].)

gewebe selber nicht berücksichtigt [17]. Die  $Kr^{85}$ -Methode ist – wie auch die Indikatorverdünnungsmethode – dieser Fehlermöglichkeit nicht unterworfen.

#### b) Selektive rechtsventrikuläre Radiokardiographie

Die übliche Radiokardiographie mit intravenöser Injektion von radioaktivem iodiertem humanem Serum-Albumin (RIHSA) ergibt eine dopelgipflige Kurve entsprechend dem Transit des Tracers durch das rechte und das linke Herz [11, 12, 25, 33]. Dies hat den Nachteil, daß der exponentielle Abfall des ersten, rechtsventrikulären Gipfels, dessen Steilheit für die Berechnung wichtiger hämodynamischer Parameter

des rechten Ventrikels dient (die maximale Steilheit wird durch das Verhältnis  $\frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{enddiastolisches Volumen}}$  definiert) bloß während einer relativ kurzen Zeitspanne verfolgt werden kann.

Wie wir gesehen haben, wird intravenös gespritztes  $\text{Kr}^{85}$  fast vollständig in der Lunge ausgeschieden. Es hat sich nun gezeigt, daß der prozentual geringe Anteil Gammastrahlung des  $\text{Kr}^{85}$  bei der Passage durch den rechten Ventrikel mit einem äußeren Szintillationsdetektor registriert werden kann [9] (Abb. 8). Die in dieser Weise erhaltene Kurve fällt exponentiell praktisch auf den Wert 0 ab, eignet sich somit vorzüglich zur Berechnung der oben erwähnten Parameter und stellt ein *selectives rechtsventrikuläres Radiokardiogramm* dar. Es ist allerdings nötig, relativ hohe Dosen von  $\text{Kr}^{85}$  (Größenordnung 1–2 mC) zu verabreichen.

Die Methode ist von *Cournand* u. Mitarb. [9, 31] zur Bestimmung des rechtsventrikulären Schlag- und Residualvolumens von trainierten und untrainierten Individuen beim Beginn einer körperlichen Arbeit angewandt worden.

#### 4. Messung von vaskulären Kurzschlüssen mit Hilfe von inhaliertem, injiziertem oder infundiertem $\text{Kr}^{85}$

##### a) Nachweis und Messung von zentralen Links-Rechts-Kurzschlüssen

Eine einfache und empfindliche Methode zum Nachweis und zur Messung von zentralen Links-Rechts-Kurzschlüssen (Vorhofseptumdefekt, Kammerseptumdefekt, offener Ductus Botalli usw.) stützt sich auf die Tatsache, daß in den ersten Minuten nach Beginn einer  $\text{Kr}^{85}$ -Inhalation die arteriovenöse  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentrationsdifferenz am größten ist, um alsdann so lange abzunehmen, bis die Körpergewebe mit  $\text{Kr}^{85}$  gesättigt sind. Bei Vorhandensein eines zentralen Links-Rechts-Kurzschlusses wird jedoch  $\text{Kr}^{85}$ -haltiges Blut vorzeitig durch die pathologische Links-Rechts-Verbindung in das rechte Herz fließen. Stromabwärts der Kurzschlußstelle wird somit die  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration schon wenige Sekunden nach Inhalationsbeginn auf abnorm hohe Werte ansteigen. Abb. 9 [39] stellt die Zeitkonzentrationskurven von  $\text{Kr}^{85}$  in einer peripheren Arterie, der Lungenarterie und der oberen Hohlvene bei einem Patienten mit Vorhofseptumdefekt in den ersten 60 sec nach der  $\text{Kr}^{85}$ -Inhalation dar. *Sanders* und *Morrow* [39] stellten empirisch fest, daß der  $\text{Kr}^{85}$ -Test zum Nachweis eines Links-Rechts-Kurzschlusses am empfindlichsten und eindeutigsten dann ist, wenn die verschiedenen Blutproben relativ früh, d. h. zwischen der 10. und 25. sec nach Inhalationsbeginn, entnommen werden.

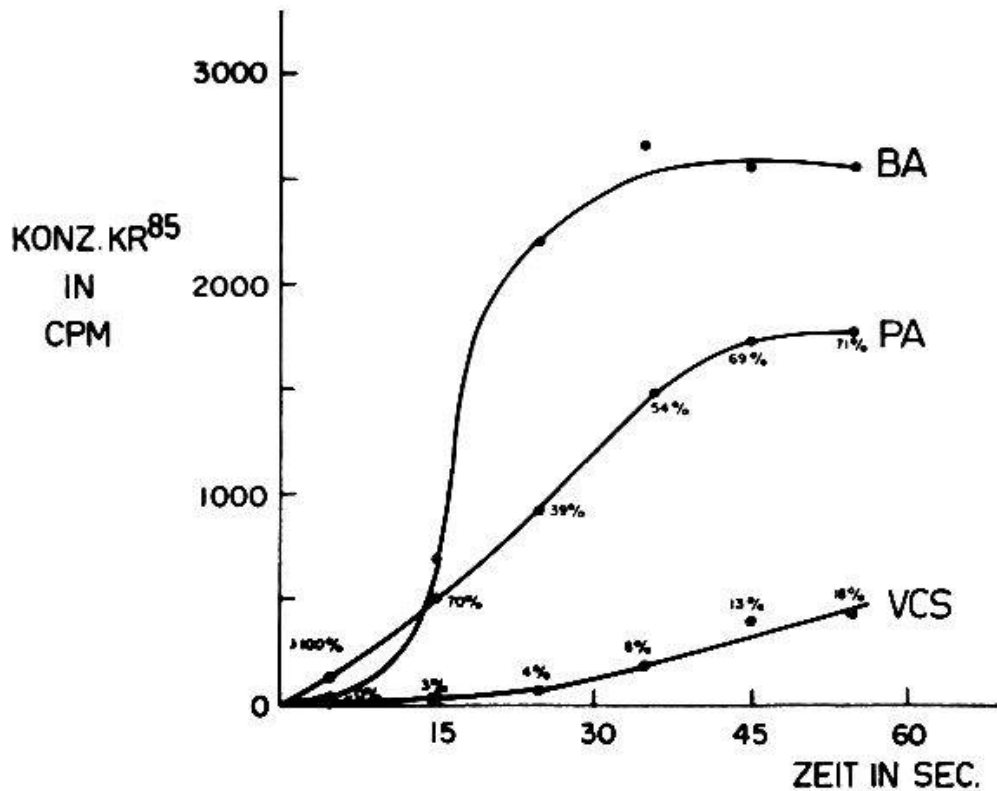


Abb. 9. Zeitliche Veränderungen der  $Kr^{85}$ -Konzentration in einer peripheren Arterie sowie proximal (obere Hohlvene) und distal (Lungenarterie) eines Vorhofseptumdefekts in den ersten 60 sec einer  $Kr^{85}$ -Inhalation. Die beiden venösen Konzentrationen sind in % der peripheren arteriellen Konzentration ausgedrückt. Die  $Kr^{85}$ -Konzentration stromabwärts der Kurzschlußstelle (Lungenarterie) steigt sofort und steil an, während sie im proximal der Shuntstelle entnommenen Blut (obere Hohlvene) nur sehr träge anwächst. (Nach: Sanders R. J. und Morrow A. G.: The identification and quantification of left-to-right circulatory shunts. A new diagnostic method utilizing the inhalation of a radioactive gas,  $Kr^{85}$ . Amer. J. Med. 26, 508–516 [1959].)

Mit dem  $Kr^{85}$ -Inhalationstest läßt sich ein Links-Rechts-Kurzschluß aber nicht nur nachweisen, sondern auch quantitativ erfassen. Der Shunt ist um so größer, je größer die  $Kr^{85}$ -Aktivität im rechten Herzen stromabwärts des Kurzschlusses im Vergleich zur  $Kr^{85}$ -Aktivität in der Körperperipherie ist. Das Verhältnis der Zeitvolumina von kleinem und großem Kreislauf errechnet sich nach der traditionellen Kurzschlußformel:

$$\frac{\text{Kleinkreislauf-Zeitvolumen}}{\text{Großkreislauf-Zeitvolumen}} = \frac{C_{a, Kr^{85}} - C_{vcs, Kr^{85}}}{C_{a, Kr^{85}} - C_{pa, Kr^{85}}}$$

( $C_a$ ,  $C_{pa}$ ,  $C_{vcs}$  sind die  $Kr^{85}$ -Konzentrationen in peripherer Arterie, Lungenarterie und oberer Hohlvene).

Der  $Kr^{85}$ -Inhalationstest ist nichts anderes als eine Modifikation des 1957 von den gleichen Autoren beschriebenen  $N_2O$ -Inhalationstests [34, 38]. Beide Techniken sind gleich empfindlich und von gleicher Genauigkeit. Wie schon beim indirekten Fick zur Messung der Organdurchblutung (Abschnitt 2) ist aber auch hier das  $Kr^{85}$  dem  $N_2O$  aus technischen

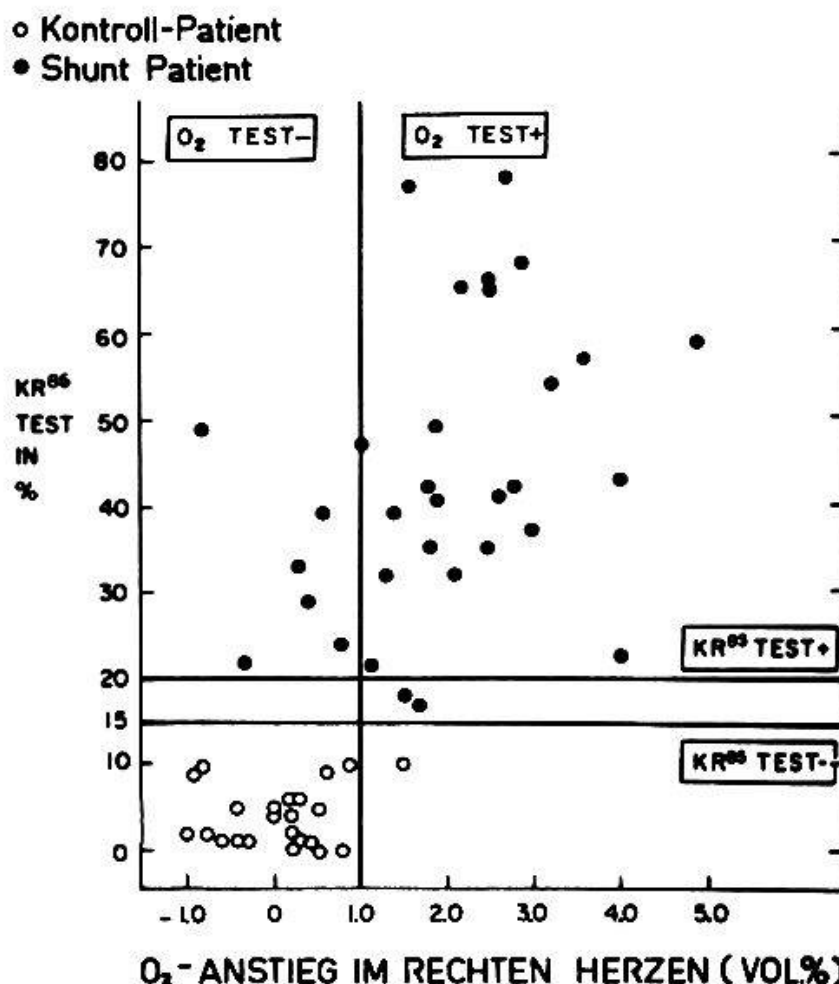


Abb. 10. Vergleich der Kr<sup>85</sup>- und der O<sub>2</sub>-Methode zum Nachweis von Links-Rechts-Kurzschlüssen. Im Gegensatz zum O<sub>2</sub>-Test gibt der Kr<sup>85</sup>-Test weder falsch positive noch falsch negative Resultate. (Nach: Sanders R. J. und Morrow A. G.: The identification and quantification of left-to-right circulatory shunts. A new diagnostic method utilizing the inhalation of a radioactive gas, Kr<sup>85</sup>. Amer. J. Med. 26, 508–516 [1959].)

Gründen überlegen (Einfachheit und Raschheit der Analyse). Beide Methoden sind empfindlicher und eindeutiger als die Sauerstoffmethode, bei welcher der Anstieg des Sauerstoffgehaltes stromabwärts der Kurzschlußstelle das Maß für die Kurzschlußgröße darstellt. In Abb. 10 [39] sind die Ergebnisse der Sauerstoff- und Kr<sup>85</sup>-Methode, wie sie bei 22 Patienten ohne und bei 32 Patienten mit Links-Rechts-Kurzschlüssen erhoben wurden, einander gegenübergestellt. Man erkennt die Überlegenheit des Kr<sup>85</sup>-Tests, der – im Gegensatz zum O<sub>2</sub>-Test – weder falsch positive noch falsch negative Resultate aufweist.

In methodischer Hinsicht bleibt zu ergänzen, daß Sanders und Morrow für die Kr<sup>85</sup>-Analyse nicht das in Abschnitt 2 geschilderte Cuvettenverfahren verwendeten, sondern entweder das Isotop aus den Blutproben extrahierten und als Gas auszählten oder die Proben durch einen Durchflußzähler leiteten.



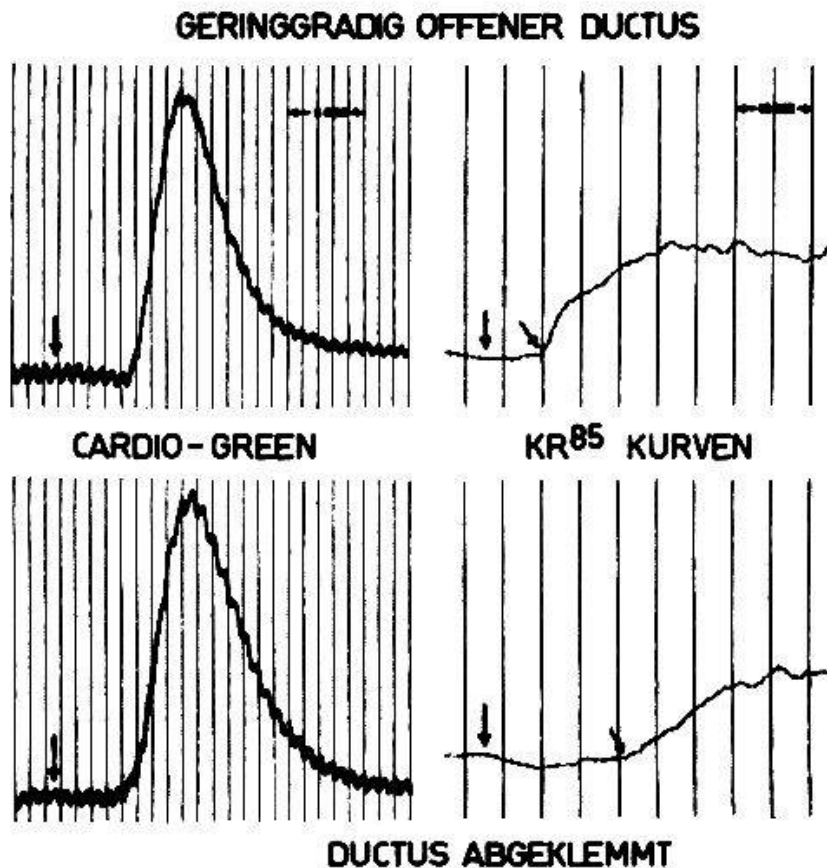


Abb. 11. Injektion von physikalisch gelöstem  $Kr^{85}$  in den linken Vorhof eines Patienten mit geringgradig offenem Ductus Botalli vor (oben) und nach (unten) der Abklemmung des Ductus. Links Indikatorverdünnungskurven, welche für beide Situationen praktisch identisch sind. Rechts  $Kr^{85}$ -Konzentration in der Expirationsluft: Verfrühtes Erscheinen des Gases bei offenem Ductus. (Nach: Long R. T. L., Braunwald E. und Morrow A. G.: Intracardiac injection of radioactive krypton. Clinical applications of new methods for characterization of circulatory shunts. *Circulation* **21**, 1126–1133 [1960].)

Die  $Kr^{85}$ -Inhalationstechnik ist später von Long, Braunwald und Morrow weiterhin modifiziert worden [1, 32]. Im Anschluß an eine Reihe von experimentellen Untersuchungen beim Tier wurde  $Kr^{85}$ , diesmal jedoch in NaCl physikalisch gelöst, entweder in das rechte Herz (bei Patienten mit einem Rechts-Links-Kurzschluß) oder in das linke Herz (bei Patienten mit einem Links-Rechts-Kurzschluß) injiziert. Bei den cyanotischen Patienten ist der auf die gesamte injizierte  $Kr^{85}$ -Menge bezogene arterielle  $Kr^{85}$ -Gehalt (arterielles Blut wird während der ersten 15 sec nach der  $Kr^{85}$ -Injektion kontinuierlich gesammelt) ein Maß für die Größe des zentralen Rechts-Links-Kurzschlusses.

Bei den Patienten mit Links-Rechts-Kurzschluß gelten die gleichen Überlegungen, wie sie oben für den  $Kr^{85}$ -Inhalationstest gemacht wurden, nur daß hier das kurzgeschlossene und vorzeitig im rechten Herzen erscheinende  $Kr^{85}$  nicht an Ort und Stelle nachgewiesen zu werden braucht, sondern viel einfacher in der ausgeatmeten Luft (Abb. 11).

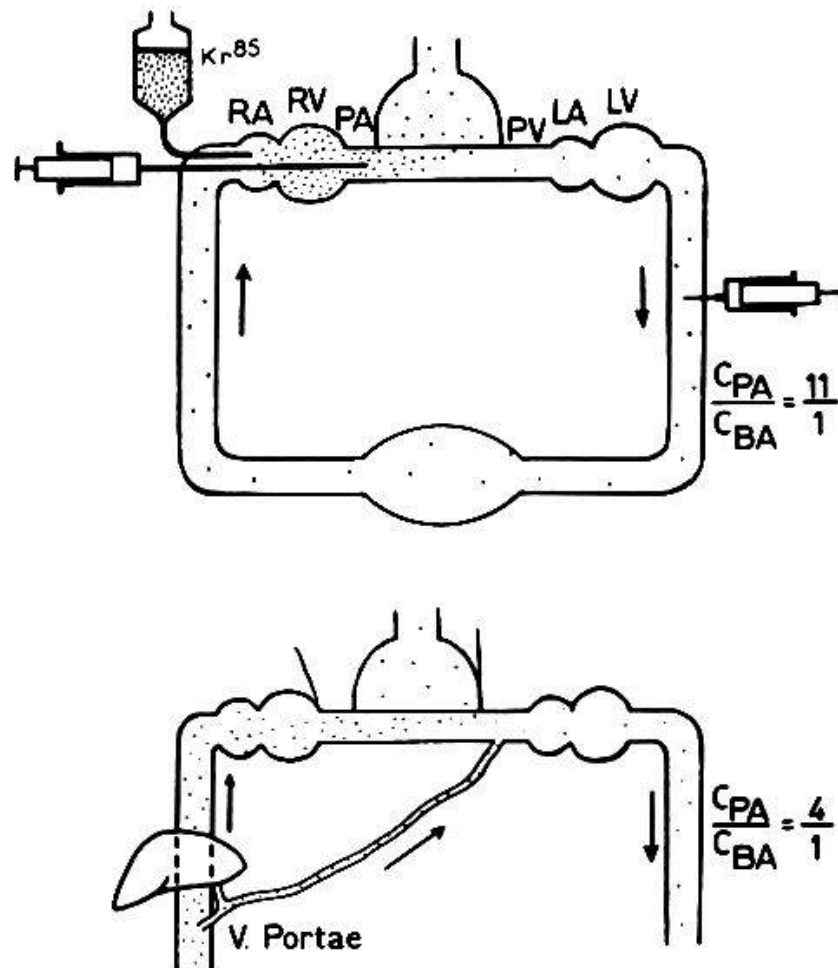


Abb. 12. Kr<sup>85</sup>-Methode zum Nachweis von Anastomosen zwischen Pfortader und Lungenvenen. – Oben: Infusion von Kr<sup>85</sup> in physikalischer Lösung in den rechten Vorhof; Entnahme von Blutproben aus Lungen- (PA) und peripherer Arterie (BA). Verhältnis der Kr<sup>85</sup>-Konzentrationen  $C_{PA}/C_{BA}$  ungefähr 11/1. – Unten: Infusion von Kr<sup>85</sup>-Lösung in das Duodenum. Gleiche Entnahmestellen. Verhältnis  $C_{PA}/C_{BA}$  ungefähr gleich 4/1. (Nach: Cournand A.: Les mécanismes de l'hypoxie artérielle au cours des insuffisances respiratoires et des cirrhoses du foie. Poumon **16**, 849–861 [1960].)

Die Erscheinungszeit von Kr<sup>85</sup> in der Ausatemungsluft ist in Fällen von Links-Rechts-Shunt auf  $4 \pm 1,6$  sec verkürzt (normal  $15 \pm 5$  sec).

*b) Nachweis von vaskulären Kurzschlüssen zwischen Pfortadersystem und Lungenvenen*

Das arterielle Sauerstoffsättigungsdefizit bei Patienten mit *Lebercirrhose* ist eine seit langem bekannte, häufig zu beobachtende Tatsache. Ist sie verursacht durch multiple kleine arteriovenöse Aneurysmen der Lunge (entsprechend den Stern-Naevi des großen Kreislaufes) oder durch relative Hypoventilation der Lungenbasen wegen Zwerchfellhochstands infolge Ascites, oder ist sie Ausdruck einer gestörten Hämoglobin-Sauerstoff-Kinetik bei der cirrhotischen Dysproteinämie? Fritts u. Mitarb. [16] haben mit Hilfe von Kr<sup>85</sup> zeigen können, daß ein vierter

Mechanismus im Vordergrund steht. Das Versuchsprotokoll ist einfach (Abb. 12): In einem Vorversuch wird physikalisch in NaCl gelöstes  $Kr^{85}$  kontinuierlich in den rechten Vorhof infundiert. Gleichzeitig werden Blutproben in Lungen- und peripherer Arterie entnommen und deren  $Kr^{85}$ -Gehalt bestimmt. Sowohl beim Cirrhotiker wie beim Normalen ist das Verhältnis der  $Kr^{85}$ -Konzentrationen (PA/BA) ungefähr 11:1. Dies allein spricht schon gegen intrapulmonale reelle arteriovenöse Kurzschlüsse beim Cirrhosepatienten. Im Hauptversuch wird alsdann physikalisch gelöstes  $Kr^{85}$  in das Duodenum infundiert. Während beim Gesunden das Verhältnis der  $Kr^{85}$ -Konzentrationen in Lungen- und peripherer Arterie unverändert bleibt, fällt es beim Patienten mit Lebercirrhose, Pfortaderhochdruck und Cyanose auf Werte bis 4:1 ab. Dies bedeutet, daß das in den Pfortaderkreislauf resorbierte  $Kr^{85}$  nur zum Teil über die untere Hohlvene in die Lungenarterie gelangt, zum größeren Teil aber offenbar durch *mediastinale* (anatomisch übrigens nachweisbare [7]) *Anastomosen* unmittelbar in die Lungenvenen und damit in den großen Kreislauf. *Shaldon* u. Mitarb. [41] haben die Ergebnisse von *Fritts* u. Mitarb. mit intralientaler Injektion von  $Kr^{85}$  bestätigt.

c) *Nachweis und Messung von reellen arteriovenösen intrapulmonalen Kurzschlüssen mit  $Kr^{85}$*

Eine seit langer Zeit bekannte und weit verbreitete Methode zur Darstellung und quantitativen Erfassung von *reellen Kurzschlüssen in der Lunge* mißt das Sauerstoffsättigungsdefizit im peripheren arteriellen Blut während der Atmung von reinem Sauerstoff. Unter diesen Bedingungen wird der alveolo-arterielle  $O_2$ -Druckgradient (A-a-Gradient) unabhängig von Diffusions- und Verteilungsstörungen und damit ein Maß für echte venöse Beimischung. Ein «Nachteil» der Methode besteht darin, daß sie naturgemäß die postkapilläre venöse Beimischung aus den Venae bronchiales und den Venae Thebesii mitefaßt, somit zwischen dieser Kurzschlußform und der anatomischen Verbindung zwischen Lungenarterie und Lungenvene, welche mit lufthaltigen Alveolen nicht in Berührung steht, nicht unterscheidet. Ferner besteht die Möglichkeit der Erzeugung von Atelektasen durch das Hyperoxiegemisch und damit von falsch positiven Ergebnissen.

*Fritts* u. Mitarb. [16] haben unter Verwendung von  $Kr^{85}$  eine Methode entwickelt, welche diese Schwierigkeiten zu umgehen sucht. Sie beruht auf dem unterschiedlichen Verhalten von  $Kr^{85}$  und von einem nicht diffusiblen Farbstoff (Evans-Blau) beim Transit durch die Lungenkapillaren. Das Gasisotop wird in der Farbstofflösung physikalisch gelöst und als Mischspritze in das rechte Herz gegeben. Im arteriellen

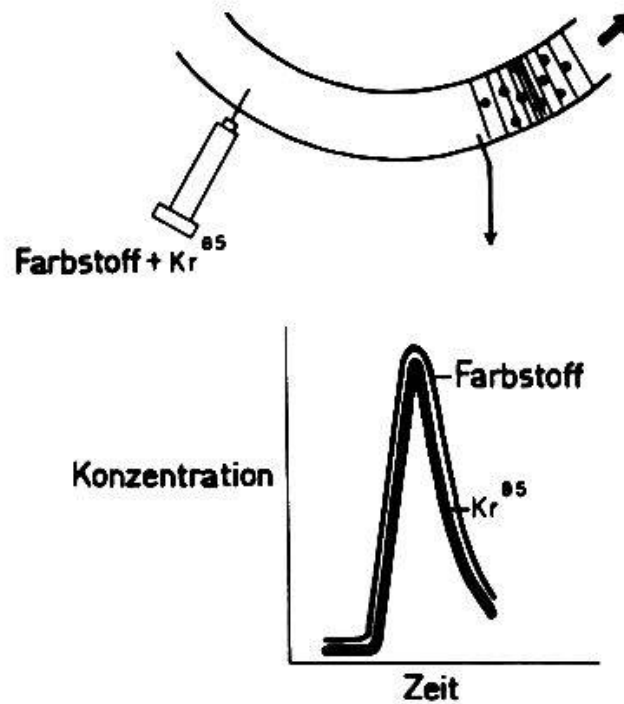


Abb. 13. Messung von reellen arteriovenösen intrapulmonalen Kurzschlüssen durch gleichzeitige Injektion von  $\text{Kr}^{85}$  und Evans Blau. Extremfall: kleiner Kreislauf = reiner Rechts-Links-Kurzschluß. – Oben zeitliche Distribution der beiden Indikatoren im Lungenvenenblut (Punkte =  $\text{Kr}^{85}$ , Striche = Farbstoff). Unten: – Theoretische, in einer peripheren Arterie registrierte Indikatorverdünnungskurven. (Nach: *Fritts H. W. jr., Hardewig A., Rochester D. F., Durand J. und Cournand A.: Estimation of pulmonary arteriovenous shunt-flow using intravenous injections of T-1824 dye and  $\text{Kr}^{85}$ . J. clin. Invest. 39, 1841–1850 [1960].*)

Blut werden beide Indikatoren als Zeitfunktion gemessen, der Farbstoff densitometrisch, das  $\text{Kr}^{85}$  in Blutproben, die während der Inskription der Farbstoffverdünnungskurve fraktioniert entnommen werden, in der im Abschnitt 2 beschriebenen Weise mit Hilfe von Geiger-Müller-Zählrohren.

Zum leichteren Verständnis der Arbeitsweise der Methode betrachten wir zunächst zwei Extremfälle. Würde der gesamte kleine Kreislauf kurzgeschlossen, so verhielten sich die beiden Indikatoren entsprechend der Abb. 13. Weder der Farbstoff noch das  $\text{Kr}^{85}$  verlassen die Blutbahn. Bei Angleichung der Konzentrationsmaßstäbe würden im arteriellen Blut somit zwei identische, normale Indikatorverdünnungskurven registriert.

Umgekehrt: Fehlt ein reeller Kurzschluß zwischen Lungenarterie und -vene, so ist ein Unterschied im Verhalten der beiden Indikatoren zu erwarten (Abb. 14): Der Farbstoff verläßt das Strombett nicht, erzeugt also im Densitometer eine normale Verdünnungskurve. Anders das  $\text{Kr}^{85}$ : 95% des Gases treten bei der Passage der Lungenkapillaren in die Alveolarluft über, und nur 5% erreichen den großen Kreislauf (siehe Ab-

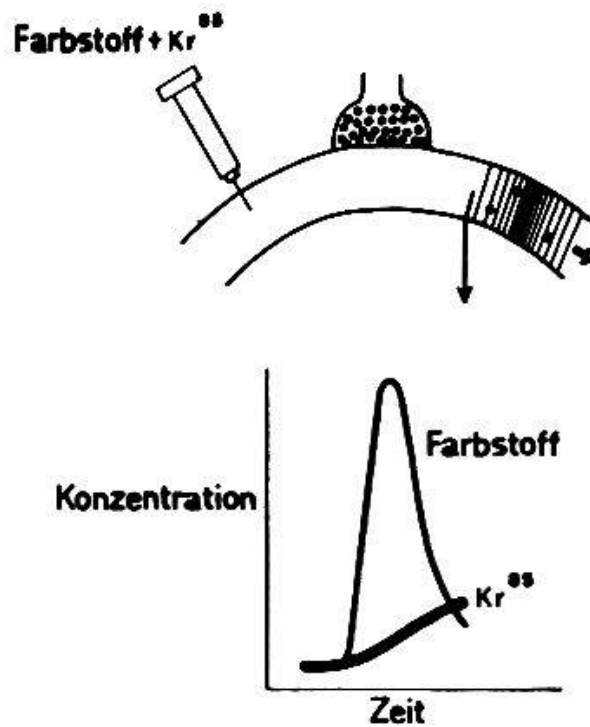


Abb. 14. Messung von reellen arteriovenösen intrapulmonalen Kurzschlüssen durch gleichzeitige Injektion von  $Kr^{85}$  und Evans Blau. Extremfall: vollständiges Fehlen eines Rechts-Links-Kurzschlusses. – Oben:  $Kr^{85}$  tritt zu über 95% in die Lungenalveolen über. Nur wenig  $Kr^{85}$  erreicht den großen Kreislauf. – Unten: Theoretische, in einer peripheren Arterie registrierte Indikatorverdünnungskurven. Farbstoffkurve wie in Abb. 13, da der Farbstoff die Blutbahn nicht verläßt.  $Kr^{85}$ -Kurve zeigt angenähert linearen Anstieg in den ersten zwei Zeitdritteln der Farbstoffkurve. (Nach: *Fritts H. W. jr., Hardewig A., Rochester D. F., Durand J. und Cournand A.: Estimation of pulmonary arteriovenous shunt-flow using intravenous injections of T-1824 dye and  $Kr^{85}$ . J. clin. Invest. 39, 1841–1850 [1960].*)

schnitt 3a). Das zeitliche Verhalten der arteriellen  $Kr^{85}$ -Konzentration ist abhängig von den Dimensionen der 3 Mischvolumina rechtes Herz, Lungenkapillaren und linkes Herz und ihren entsprechenden Zeitvolumina, stellt somit eine komplexe Funktion dar. In erster Näherung steigt jedoch die arterielle  $Kr^{85}$ -Konzentration während der ersten zwei Zeitdritteln der Farbstoffverdünnungskurve linear an.

Beim Patienten mit einem reellen arteriovenösen Kurzschluß kombinieren sich die zwei Bilder (Abb. 15): Je größer der Kurzschluß, desto ausgeprägter und höher der Gipfel der « $Kr^{85}$ -Verdünnungskurve». *Fritts* u. Mitarb. haben gezeigt, daß es nicht nötig ist, die arterielle  $Kr^{85}$ -Konzentration semikontinuierlich zu messen, sondern daß für die quantitative Auswertung, d. h. für die Berechnung der relativen Shuntgröße, die Entnahme von 2 arteriellen Blutproben genügt.

**Ergebnisse:** Nicht nur beim Lungengesunden, auch bei Patienten mit Lungenemphysem, akut und chronisch entzündlichen Lungenaffektionen und alkoholischer Lebercirrhose beträgt der mit der  $Kr^{85}$ -Evans-Blau-



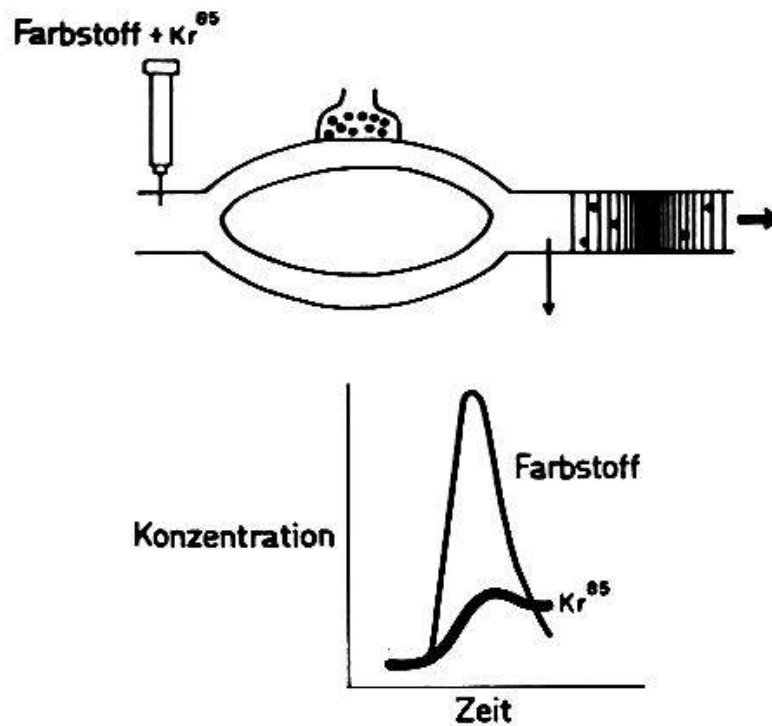


Abb. 15. Messung von reellen arteriovenösen intrapulmonalen Kurzschlüssen durch gleichzeitige Injektion von  $Kr^{85}$  und Evans Blau. Kleiner Kreislauf zusammengesetzt aus normalem Anteil und Kurzschlußanteil. Farbstoffkurve wie in Abb. 13 und 14.  $Kr^{85}$ -Kurve mit kleinem «Shunt»-Gipfel. (Nach: Fritts H. W. jr., Hardewig A., Rochester D. F., Durand J. und Cournand A.: Estimation of pulmonary arteriovenous shunt-flow using intravenous injections of T-1824 dye and  $Kr^{85}$ . J. clin. Invest. 39, 1841–1850 [1960].)

Methode gemessene pulmonale Rechts-Links-Kurzschluß fast ohne Ausnahme weniger als 1% des Herzminutenvolumens, und zwar unabhängig vom arteriellen Sättigungsdefizit. Bei 3 Patienten mit Oslerscher Krankheit (familiäre hereditäre Teleangiectasie) und pulmonalen arteriovenösen Aneurysmen dagegen betrug der relative Rechts-Links-Shunt zwischen 9 und 57%. Lassen u. Mitarb. [28] haben diese Befunde kürzlich mit einer ähnlichen, wenn auch einfacheren Gasisotopenmethode (Tritium) bestätigt.

##### 5. Messung der inhomogenen Verteilung von Ventilation und Durchblutung beim Lungenemphysem

Die biologische Funktion der Lunge besteht in der Arterialisierung des gemischtvenösen Blutes, das ist in der Ausscheidung (des Hauptanteils) der im Zellstoffwechsel gebildeten Kohlensäure und im Ersatz des im Zellstoffwechsel verbrauchten Sauerstoffs. Der wesentliche Vorgang der äußeren Lungenatmung ist eine Diffusion der beiden Atemgase zwischen Alveolargas und Lungenkapillarblut. Folgende Bedingungen

müssen erfüllt sein, damit das die Lungen verlassende Blut «arterialisiert», d. h. in physiologischem Maße regeneriert ist (normale Zusammensetzung der eingeatmeten Luft und normale Qualität des Hämoglobins vorausgesetzt):

1. Die *Diffusion der Atemgase* an sich darf nicht behindert sein, weder durch eine Verlängerung oder qualitative Veränderung der Diffusionswege, noch durch eine Verringerung der Diffusionsfläche, noch durch eine Erschwerung der chemischen Bindung bzw. Entbindung der Atemgase im Blut.

2. Die zeitliche Erneuerung der Alveolarluft (*alveoläre Ventilation*) muß hinreichend sein.

3. Alles aus dem rechten Herzen stammende Blut muß mit gasaustauschender Lungenoberfläche in Berührung kommen (*Fehlen von intrapulmonalen Rechts-Links-Kurzschlüssen*).

4. Auch wenn globale Ventilation und globale Durchblutung hinreichend sind, Bedingung 2 somit erfüllt ist, können schwere Störungen des Gasaustausches auftreten, nämlich dann, wenn es Lungenabschnitte gibt, welche gut durchblutet, aber schlecht belüftet werden. Das Verhältnis von alveolärer Ventilation und kapillärer Durchblutung ( $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ ) in solchen Lungenbezirken ist klein, z. B. 0,2 (normal 0,8); in anderen Lungenbezirken herrscht eine kompensatorische relative Hyperventilation ( $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$  z. B. = 1,4). Allgemein läßt sich zeigen, daß es ceteris paribus zu einer arteriellen Hypoxämie immer dann kommt, wenn verschiedene Lungenabschnitte verschiedene  $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ -Verhältnisse aufweisen (*ungleichmäßige oder inhomogene Verteilung des Ventilations-Durchblutungs-Quotienten = Verteilungsstörung*).

In Abb. 16 sind die Verhältnisse einer Emphysemlunge schematisch dargestellt [4]. Die Gesamtheit der Alveolen mit schlechter Ventilation sind links-, diejenigen mit kompensatorischer Hyperventilation rechts dargestellt. In den gut ventilierten Alveolen mißt das Ventilations-Durchblutungs-Verhältnis 1,4, d. h. das diese Alveolen verlassende Blut ist voll arterialisiert und hypokapnisch. Anders im schlecht belüfteten Lungenbezirk: Das Ventilations-Perfusions-Verhältnis ist niedrig, z. B. 0,2, d. h. die zeitliche Erneuerung der Alveolarluft ist viel zu gering im Vergleich zum Angebot von regenerationsbedürftigem Blut. Ergebnis: Das diese Alveolen durchströmende Blut wird nur teilweise arterialisiert; im endkapillären Blut findet sich ein  $O_2$ -Defizit und ein Überschuß an  $CO_2$ . Diese  $O_2$ -Untersättigung überträgt sich auf das gemischt-arterielle Blut.

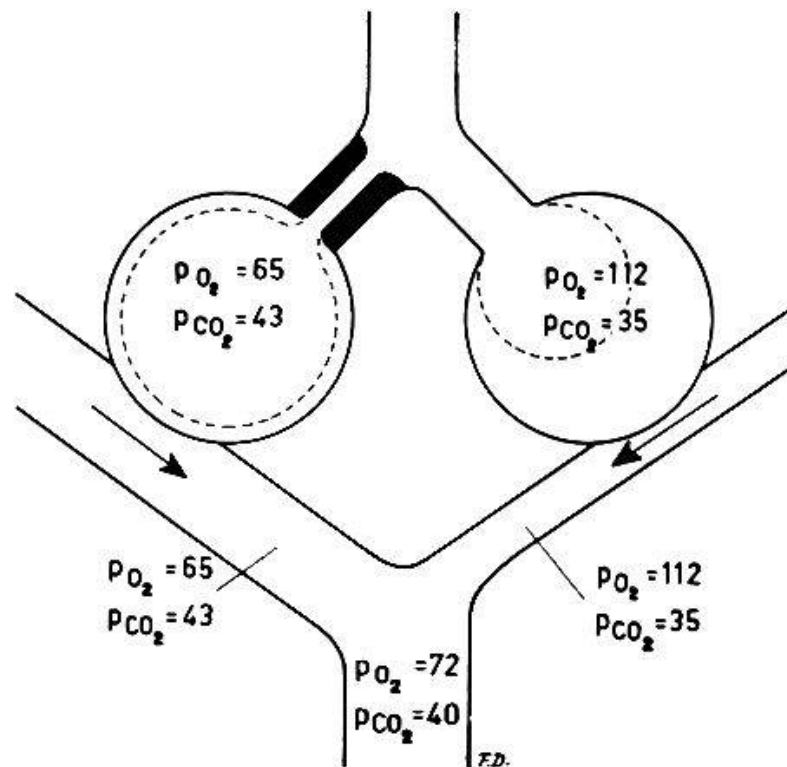


Abb. 16. Schematische Darstellung der Verteilungsstörung beim chronischen Lungenemphysem. Links die Gesamtheit der hypoventilierten, rechts die Gesamtheit der hyperventilierten Alveolen. Verhältnis von alveolärer Ventilation und kapillärer Durchblutung links = 0,2, rechts = 1,4 (normal 0,8). Die Hypoxämie des endkapillären Blutes ( $P_{c, O_2}$ ) links überträgt sich auf das gemischt-arterielle Blut ( $P_{a, O_2}$ ), da sie durch die geringe Menge «hyper»oxämischen Blutes aus den kompensatorisch hyperventilierten Alveolen rechts nicht wettgemacht werden kann. Da keine globale Hypoventilation besteht, ist die  $CO_2$ -Spannung im gemischt-arteriellen Blut normal. (Nach: Scherrer M.: Störungen des Gasaustausches in der Lunge. Huber, Bern 1961.)

Es hat sich gezeigt, daß beim chronisch-obstruktiven Lungenemphysem des Menschen die Distributionsstörung als Teilursache der Gasaustauschstörung im Vordergrund steht. Die Messung des Volumens und der Ventilation des Lungenabschnitts mit niedrigem Ventilations-Durchblutungs-Quotienten ist relativ einfach. Schwieriger ist die Ermittlung der Fraktion des Herzminutenvolumens, welche diesen Abschnitt durchströmt. *Briscoe* hat dafür eine Methode entwickelt, welche die Daten einer Stickstoffauswaschung aus den Lungen mit dem Ausmaß der arteriellen  $O_2$ -Untersättigung korreliert [2]. Die Methode ist umständlich, die Auswertung der Daten zeitraubend. Einfacher sind folgende, sich des  $Kr^{85}$  bedienenden Methoden (*Gurtner*, *Briscoe* und *Courmand* [21]).

Abb. 17: Dargestellt ist das zeitliche Verhalten von i.v. injiziertem physikalisch gelöstem  $Kr^{85}$  bei einem Patienten mit Lungenemphysem. Ähnliches Schema wie in Abb. 16: Links gut ventilierte Alveolen, rechts schlecht ventilierte Alveolen, oben Luftwege, unten Kreislauf, ferner

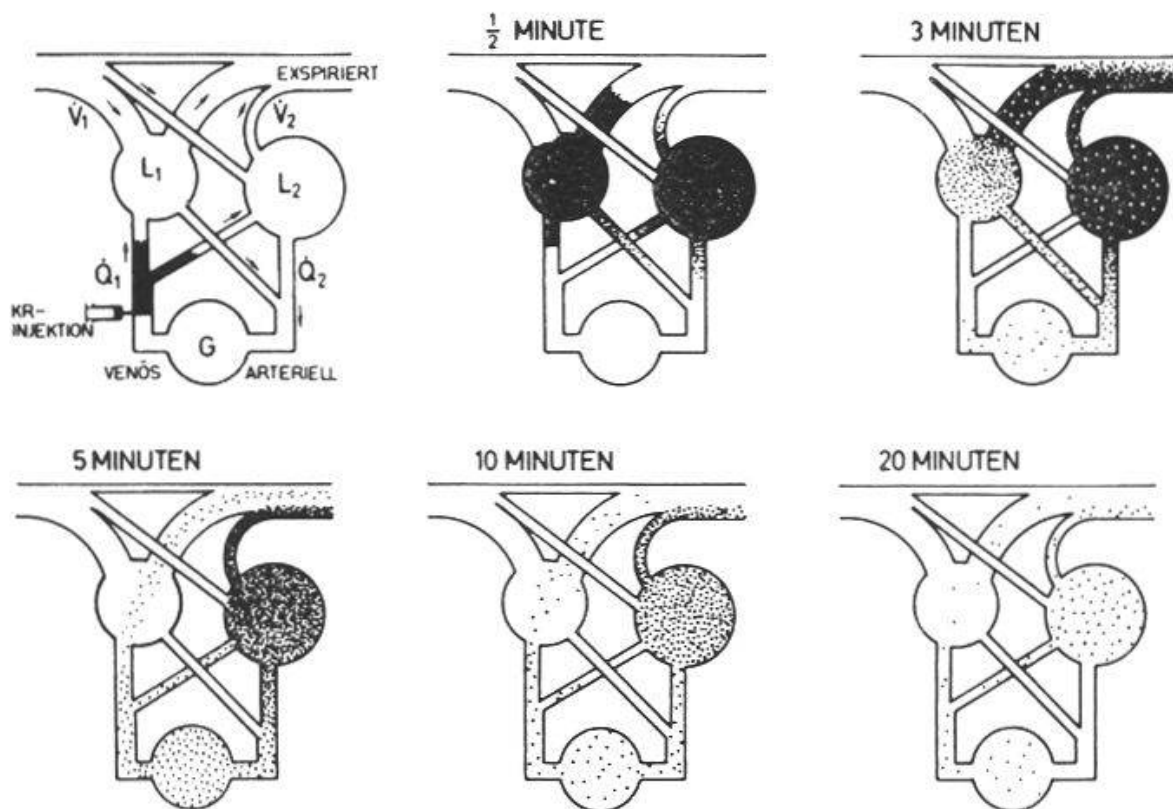
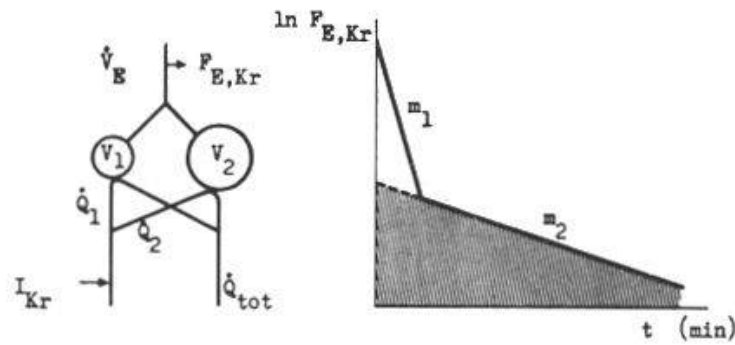


Abb. 17. Zeitliches Verhalten von intravenös injiziertem  $\text{Kr}^{85}$  in der Ausatemungsluft, den gut (links) und den schlecht (rechts) ventilierten Alveolen, dem arteriellen und venösen Blut und den Körpergeweben. (Nach: *Briscoe W. A. und Cournand A.: The degree of variation of blood perfusion and of ventilation within the emphysematous lung, and some related considerations. Ciba Foundation Symposium on Pulmonary Structure and Function, ed. by A.V.S. de Reuck and M. O'Connor, p. 304–326, Churchill, London 1962.*)

angedeutet Volumen der Körpergewebe. Bei der ersten Passage des  $\text{Kr}^{85}$ -beladenen Blutes durch die Lungen wird das Gas nach Maßgabe der Fraktionen  $\dot{Q}_1/\dot{Q}_{\text{tot}}$  und  $\dot{Q}_2/\dot{Q}_{\text{tot}}$  des Herzminutenvolumens und auf Grund seiner schlechten Löslichkeit zu insgesamt 95 % in die beiden Alveolarräume (hier mit  $L_1$  und  $L_2$ , auch mit  $V_1$  und  $V_2$ , bezeichnet) übertreten. Aus den gut ventilierten Bezirken wird das Gas rasch nach außen eliminiert; die in der Expirationsluft gemessene  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration fällt steil ab. In den schlecht ventilierten Alveolen rechts bleibt das Isotop liegen: Es wird einerseits sehr langsam nach außen abventiliert, andererseits diffundiert es wieder in das Kapillarblut zurück, löst sich in den Körpergeweben auf, gelangt schließlich mit dem gemischt-venösen Blut in die Lunge zurück und wird dort endgültig ausgeschieden.

Drei Methoden wurden entwickelt, um aus dem zeitlichen Verhalten des  $\text{Kr}^{85}$  die relative Durchblutung der hypoventilierten Lungenabschnitte zu messen; die beiden einfacheren sollen kurz erläutert werden.



$$\begin{aligned}
 (1) \quad F_{E,Kr} &= K_1 e^{m_1 t} + K_2 e^{m_2 t} \\
 (2) \quad \dot{V}_E K_2 \int_0^{\infty} e^{m_2 t} dt &= \text{"langsam ausgeschiedenes Kr"} \\
 (3) \quad F_{2,Kr}^{(0)} V_2 &= \text{"langsam ausgeschiedenes Kr"} = I \frac{\dot{Q}_2}{\dot{Q}_{tot}} \\
 (4) \quad \frac{\dot{Q}_2}{\dot{Q}_{tot}} &= \frac{\dot{V}_E K_2 \int_0^{\infty} e^{m_2 t} dt}{I}
 \end{aligned}$$

Abb. 18. Methode des «langsam ausgeschiedenen Kryptons» zur Abschätzung der relativen Durchblutung der schlecht ventilierten Alveolen beim chronischen Lungenemphysem. – Oben links: Schema der Emphysemlunge mit Atemwegen und Kreislauf (analog Abb. 19 und 20).  $I_{Kr}$  = Injektat von  $Kr^{85}$ .  $F_{E,Kr}$  = Fraktion von  $Kr^{85}$  in der Expirationsluft. – Oben rechts: Schematischer Verlauf der  $Kr^{85}$ -Konzentration in der Expirationsluft als Funktion der Zeit.  $m_1$  und  $m_2$  = Steilheiten des exponentiellen Abfalls. Schraffiert: Menge des langsam (aus den schlecht ventilierten Alveolen) eliminierten  $Kr^{85}$ . – Unten: Ableitung der Gleichung zur Bestimmung der relativen Durchblutung der schlecht ventilierten Alveolen (s. Text).

#### a) Methode des langsam ausgeschiedenen Kryptons

Wenn man die Konzentration des ausgeatmeten  $Kr^{85}$  ( $F_{E,Kr^{85}}$ ) kontinuierlich mißt und als Funktion der Zeit aufträgt, erhält man die in Abb. 18 wiedergegebene Zeitkonzentrationskurve. Der Verlauf dieser Kurve wird durch Gleichung (1) formal beschrieben. Die während der «langsamen» Phase der  $Kr^{85}$ -Ausscheidung eliminierte  $Kr^{85}$ -Menge wird angenähert gegeben durch Gleichung (2); diese Menge ist aber identisch mit der Anzahl  $Kr^{85}$ -Moleküle, welche unmittelbar nach der Injektion in den schlecht ventilierten Alveolen deponiert wurden, und zudem gleich der Fraktion des Injektates  $I$ , welche durch den Blutstrom  $\dot{Q}_2$  nach  $V_2$  verbracht worden war (Gleichung 3). Aus (2) und (3) folgt Gleichung (4), der Ausdruck für die prozentuale Durchblutung der hypoventilierten Alveolen.

#### b) Methode des arteriellen Kryptons

Wenn man gleichzeitig zur Analyse des  $Kr^{85}$  in der Ausatemungsluft den zeitlichen Konzentrationsablauf im arteriellen Blut verfolgt, kann



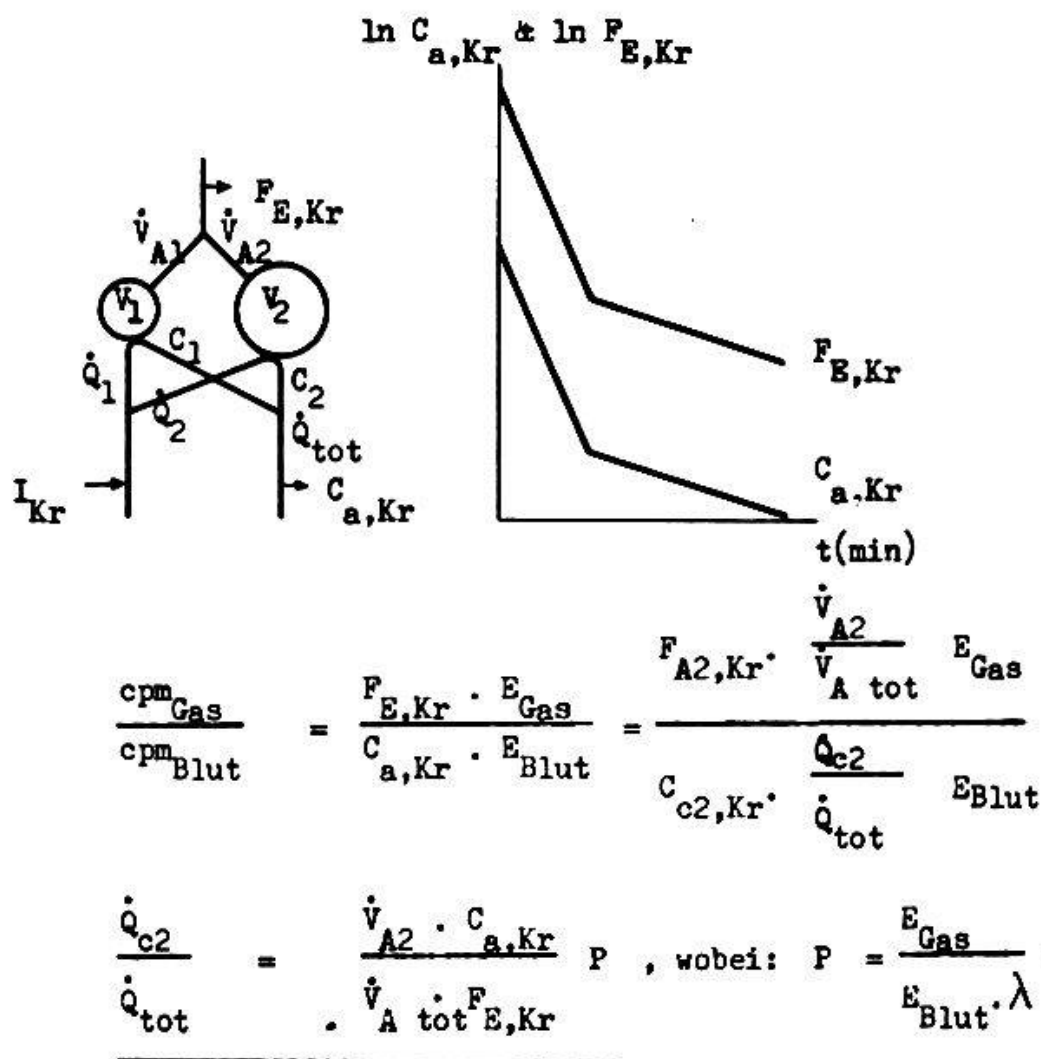


Abb. 19. Methode des «arteriellen Kryptons» zur Schätzung der relativen Durchblutung der schlecht belüfteten Alveolen beim chronischen Lungenemphysem. – Oben links: Schema der Emphysem-lunge mit Atemwegen und kleinem Kreislauf. – Oben rechts: Zeitlicher Verlauf der  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentrationen in der Ausatemungsluft und im gemischt-arteriellen Blut (Ordinate logarithmisch). – Unten: Ableitung der Gleichung zur Berechnung der relativen Durchblutung der schlecht ventilierten Alveolen (s. Text).

man die in Abb. 19 dargestellten Beziehungen aufstellen und daraus  $\dot{Q}_2/\dot{Q}_{tot}$  berechnen. Der Quotient aus den Radioaktivitäten in Ausatemungsluft und arteriellem Blut ist gleich dem Quotienten aus den betreffenden Konzentrationen, je multipliziert mit der sogenannten «counting efficiency»  $E$  für  $\text{Kr}^{85}$  in Gas bzw. Blut. Da wir nur die langsame Phase der  $\text{Kr}^{85}$ -Auswaschung betrachten, während welcher praktisch alles  $\text{Kr}^{85}$  aus den schlecht ventilierten Alveolen stammt, ist die  $\text{Kr}^{85}$ -Konzentration in der Ausatemungsluft gleich derjenigen in den schlecht belüfteten Alveolen, multipliziert mit der Fraktion ihrer alveolären Ventilation. Das gemischt-arterielle Blut verhält sich entsprechend.  $F_A/C_c$  ist aber gleich dem reziproken Wert des Löslichkeitskoeffizienten  $\lambda$  von  $\text{Kr}^{85}$ , multipliziert mit dem Verhältnis der «counting efficiencies»

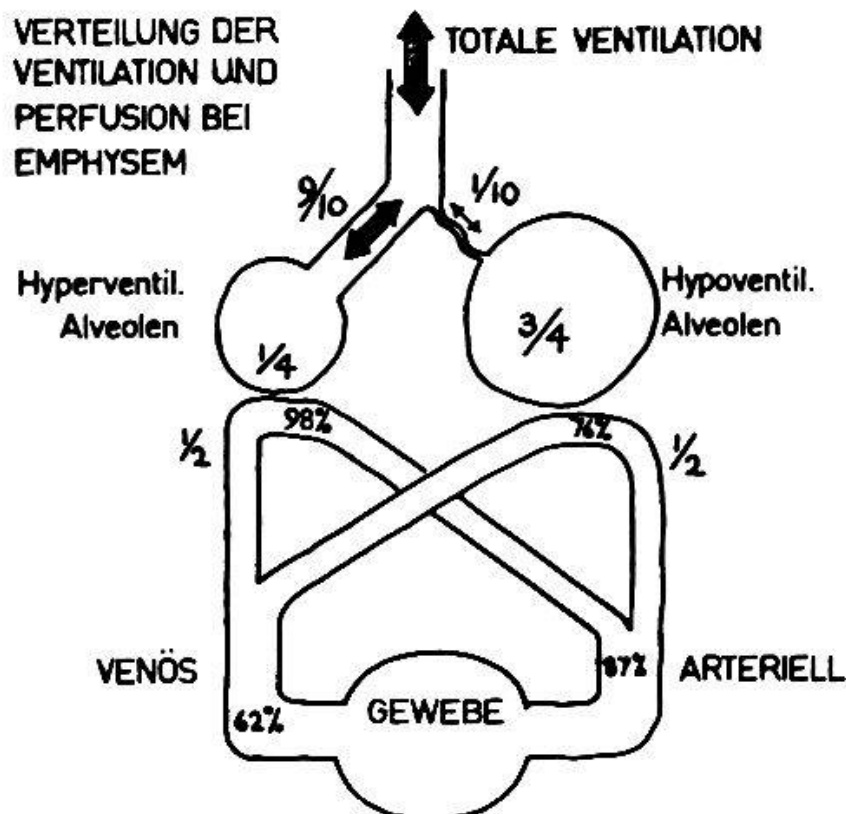


Abb. 20. Räumliche Verteilung der Alveolarvolumina, der alveolären Ventilation und der kapillären Durchblutung bei einem typischen Fall von chronischem Lungenemphysem. Die schlecht ventilierten Alveolen machen  $\frac{3}{4}$  des gesamten Alveolarvolumens aus, werden von nur  $\frac{1}{10}$  der gesamten alveolären Ventilation belüftet, dagegen von  $\frac{1}{2}$  des Herzminutenvolumens durchströmt. (Nach: *Briscoe W. A. and Cournand A.: The degree of variation of blood perfusion and of ventilation within the emphysematous lung, and some related considerations. Ciba Foundation Symposium on Pulmonary Structure and Function, ed. by A.V.S. de Reuck and M. O'Connor, p. 304–326. Churchill, London 1962.*)

für  $\text{Kr}^{85}$  in Gas und Blut, also gleich  $P$  (s. Abschnitt 1). Man erhält wiederum einen Ausdruck für die relative Durchblutung der schlecht ventilerten Alveolen.

Die beiden beschriebenen Methoden sind *Nährungsverfahren*, weil sie folgende Tatsachen nicht berücksichtigen:

1. Das Volumen der Körpergewebe von ca. 60 l, welches ebenfalls  $\text{Kr}^{85}$  auflösen, speichern und wieder ausscheiden kann;
2. Die Rückkopplung von  $\text{Kr}^{85}$  aus den schlecht ventilerten Alveolen via Gewebe zurück in die Lunge.

Mit einem Ansatz von 3 gleichzeitigen Differentialgleichungen gelingt es, auch diese Faktoren zu berücksichtigen und das vollständige System quantitativ zu beschreiben [21].

*Ergebnisse:* Die mit den beiden  $\text{Kr}^{85}$ -Methoden gemachten Erfahrungen zeigen, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der  $\text{O}_2$ -Sättigungsmethode [2–4] und einer weiteren, unabhängigen Methode [5, 22], daß

bei einem typischen Fall von Lungenemphysem zwischen Alveolarvolumen, -belüftung und -durchblutung folgende Beziehungen bestehen (Abb. 20):

a)  $\frac{3}{4}$  der Lunge des Emphysematikers bestehen aus schlecht belüfteten Alveolen.

b) Diese  $\frac{3}{4}$  des gesamten Alveolarvolumens werden von nur  $\frac{1}{10}$  der gesamten alveolären Ventilation belüftet.

c) Ganz anders als die Ventilation ist die Durchblutung verteilt: Die  $\frac{3}{4}$  des Alveolarvolumens werden von  $\frac{1}{2}$  des Herzminutenvolumens durchströmt. Ihr  $\dot{V}_A/\dot{Q}_c$ -Quotient beträgt somit nur  $\frac{1/10}{1/2} = 0,2$ .

Weiterhin konnte unter Anwendung der  $\text{Kr}^{85}$ -Methoden gezeigt werden, daß die Durchblutungsgröße der schlecht ventilerten Lungenabschnitte beim Emphysem nicht fixiert ist, sondern unter gewissen Bedingungen (Atmung von reinem Sauerstoff, Infusion von Acetylcholin) gesteigert werden kann [6].

### *Zusammenfassung*

Das künstlich hergestellte Edelgasisotop Krypton 85 ( $\text{Kr}^{85}$ ) ist chemisch und pharmakologisch inert, leicht diffundierbar und in Wasser und Blut schlecht löslich. Es zerfällt zu 99,3 % unter Aussendung von Betastrahlen (mittlere Energie 0,2 MeV); 0,7 % der beim Zerfall freiwerdenden Energie wird als Gammastrahlung (mittlere Energie 0,52 MeV) emittiert. Die biologische Halbwertszeit ist kurz, da über 95 % von intravenös injiziertem gelöstem  $\text{Kr}^{85}$  bei der ersten Kleinkreislaufpassage durch die Lungen ausgeschieden werden. Diese Eigenschaften machen das Isotop zu einem leicht identifizierbaren und meßbaren Tracer, der sich hervorragend für Untersuchungen von einigen Kreislauf- und Atmungsparametern eignet. Das Gas wird entweder eingeatmet oder in physikalischer Lösung in die Blutbahn oder in ein (Hohl- oder parenchymatöses) Organ gegeben.

1. Organdurchblutung beim intakten Individuum: Die Verwendung von  $\text{Kr}^{85}$  anstelle von Stickoxydul ( $\text{N}_2\text{O}$ ) erhöht die Genauigkeit der indirekten Fickschen Methode (*Kety* und *Schmidt*) zur Messung der Durchblutung eines Organs (Gehirn, Myokard) beim intakten Individuum. Gleichzeitig spart sie Personal und Zeit.

2. Herzzeitvolumen und verwandte Parameter: Wird  $\text{Kr}^{85}$  in Lösung mit konstanter Geschwindigkeiten in den rechten Vorhof infundiert,

so läßt sich – bei gleichzeitiger Kenntnis der Kr-Konzentrationen in Lungen- und peripherer Arterie – nach dem direkten Fickschen Prinzip das Zeitvolumen des rechten Ventrikels semikontinuierlich, vor allem auch bei «unsteady states», berechnen. Die Methode ist bei Patienten mit gewissen chronisch entzündlichen Lungenprozessen genauer als der  $O_2$ -Fick, da sie nicht von der  $O_2$ -Aufnahme durch das Lungengewebe selber abhängt.

Intravenöse Injektion von gelöstem  $Kr^{85}$  erlaubt die Durchführung einer selektiven rechtsventrikulären Gammakardiographie und damit die Ermittlung des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens.

3. Kurzschlußmessungen: Zum Nachweis einer pathologischen Kurzschlußverbindung zwischen Pfortader und Lungenvenen (bei Patienten mit Lebercirrhose und arterieller Sauerstoffuntersättigung) wird  $Kr^{85}$  entweder in das Duodenum infundiert oder in die Milz gegeben und das Verhältnis der  $Kr^{85}$ -Konzentrationen in Lungen- und peripherer Arterie bestimmt. Links-Rechts-Kurzschlüsse des Herzens werden in einfacher Weise durch das verfrühte Erscheinen von inhaliertem  $Kr^{85}$  stromabwärts der Shuntstelle erfaßt. Gleichwertig ist der Nachweis einer vorzeitigen Ausatmung von  $Kr^{85}$ , welches gelöst in das linke Herz proximal der Kurzschlußstelle gegeben wurde.

Nachweis und Messung von reellen arteriovenösen Kurzschlüssen in der Lunge bedingen die gleichzeitige Injektion von gelöstem  $Kr^{85}$  und eines nicht diffundierbaren Farbstoffes in das rechte Herz.

4. Pathophysiologie der Atmung: Bei Patienten mit chronischem Lungenemphysem läßt sich nach intravenöser Injektion von gelöstem  $Kr^{85}$  aus dem zeitlichen Verlauf der  $Kr^{85}$ -Konzentrationen in der Ausatemungsluft allein oder in der Ausatemungsluft und im arteriellen Blut zugleich die Fraktion des Herzzeitvolumens abschätzen, welche die Gesamtheit der schlecht ventilierten Alveolen durchblutet.

### *Résumé*

L'isotope krypton 85 ( $Kr^{85}$ ) est un gaz rare, chimiquement et pharmacologiquement inerte, qui diffuse facilement et qui est peu soluble dans l'eau et le sang. Il se désintègre à 99,3 %, en émettant des rayons bêta (d'une énergie moyenne de 0,2 MeV); 0,7 % de l'énergie libérée au cours de cette désintégration apparaît sous forme d'un rayonnement gamma (d'une énergie moyenne de 0,52 MeV). La demi-vie biologique est courte, car plus du 95 % du  $Kr^{85}$ , injecté par voie intraveineuse, est éliminé par les poumons durant le premier passage à travers la petite cir-



culatation. En raison des ses propriétés, l'isotope  $\text{Kr}^{85}$  est un « tracer », facilement identifiable et mesurable, qui convient remarquablement bien à l'examen de divers paramètres circulatoires et respiratoires. Le gaz est soit inhalé soit injecté en solution dans le courant sanguin ou dans un organe.

1. *Débit d'un organe.* L'emploi de  $\text{Kr}^{85}$  au lieu d'oxyde d'azote ( $\text{N}_2\text{O}$ ) augmente la précision de la méthode indirecte de Fick (*Kety et Schmidt*) pour mesurer le débit d'un organe tel que le cerveau ou le myocarde. Il en résulte une économie de temps et de personnel.

2. *Débit cardiaque et paramètres analogues.* Lorsqu'on injecte du  $\text{Kr}^{85}$  en solution dans l'oreillette droite à vitesse constante, l'on peut – en connaissant la concentration du  $\text{Kr}^{85}$  dans l'artère pulmonaire et dans une artère périphérique – calculer, selon la méthode directe de Fick, le débit du ventricule droit de façon semi-continue, en particulier dans les « unsteady states ». Chez les patients qui souffrent d'un processus inflammatoire chronique des poumons, cette méthode est plus précise que la méthode de Fick utilisant l'oxygène, car elle ne dépend pas de la prise d'oxygène par les poumons.

Une injection intraveineuse de  $\text{Kr}^{85}$  permet une gammacardiographie sélective du ventricule droit et la détermination du volume ventriculaire droit en fin de diastole.

3. *Mesure des shunts.* Pour mettre en évidence un court-circuit pathologique entre la veine cave et les veines pulmonaires (chez des patients présentant une désaturation artérielle pour l'oxygène et souffrant d'une cirrhose hépatique), le  $\text{Kr}^{85}$  est introduit dans le duodénum ou injecté dans la rate; on détermine ensuite la concentration de l'isotope dans l'artère pulmonaire et dans une artère périphérique. Les shunts cardiaques gauche-droit peuvent être mis en évidence de façon simple par l'apparition prématurée du  $\text{Kr}^{85}$  inhalé en aval du shunt. L'apparition précoce du  $\text{Kr}^{85}$  dans l'air expiré après injection de l'isotope dans le cœur gauche, en amont du shunt, a la même valeur diagnostique.

La mise en évidence et la mesure de courts-circuits artérioveineux pulmonaires nécessitent l'injection simultanée dans le cœur droit de  $\text{Kr}^{85}$  dissous et d'un colorant non diffusible.

4. *Physiopathologie respiratoire.* Chez les patients souffrant d'un emphysème pulmonaire chronique, l'injection intraveineuse de  $\text{Kr}^{85}$  dissous permet, en déterminant la concentration de l'isotope radioactif soit dans l'air expiré seulement, soit dans l'air expiré et dans le sang artériel, d'estimer la fraction du débit cardiaque qui perfuse l'ensemble des alvéoles mal ventilés.



## Riassunto

Il gas isotopo Krypton 85 ( $\text{Kr}^{85}$ ) preparato artificialmente è inerte dal punto di vista chimico e farmacologico, facilmente diffusibile e difficilmente solubile nell'acqua e nel sangue. Dissocia per il 99,3 % emettendo raggi beta (energia media 0,2 MeV) e per il 0,7 % emettendo raggi gamma (energia media 0,52 MeV). La vita media biologica del  $\text{Kr}^{85}$  è corta, poichè più del 95 % del  $\text{Kr}^{85}$  iniettato, in soluzione, per via intravenosa viene eliminato dai polmoni al primo passaggio nella piccola circolazione. Tali proprietà fanno di questo isotopo un indicatore facilmente identificabile e misurabile, che si presta in modo egregio per lo studio di alcuni parametri della circolazione e della respirazione. Il gas viene inalato oppure somministrato sotto forma di soluzione nelle vie sanguigne oppure in un organo cavo o parenchimoso.

1. Portata circolatoria di un organo: l'utilizzazione di  $\text{Kr}^{85}$  invece del monossido di azoto eleva la precisione del metodo indiretto di Fick (*Kety e Schmidt*) per la misurazione della portata circolatoria cerebrale o miocardica. Contemporaneamente risparmia personale e tempo.

2. Portata circolatoria sistemica e parametri affini: Se si infonde, nell'atrio destro,  $\text{Kr}^{85}$  in soluzione a velocità costante, conoscendo contemporaneamente la concentrazione di Krypton in un'arteria polmonare e in una periferica, si può calcolare in modo semicontinuo, applicando il principio diretto di Fick, la portata circolatoria del ventricolo destro, soprattutto anche in condizioni incostanti. In pazienti con certi processi infiammatori polmonari cronici, il metodo è più preciso di quello diretto di Fick con  $\text{O}_2$ , poichè non dipende dall'assorbimento di  $\text{O}_2$  da parte del tessuto polmonare.

L'iniezione intravenosa di  $\text{Kr}^{85}$  in soluzione permette l'attuazione di una cardiografia gamma selettiva del ventricolo destro e con ciò la determinazione del volume telediastolico del ventricolo destro.

3. Misurazione di cortocircuiti: Per l'accertamento di un cortocircuito patologico tra la vena porta e le vene polmonari (in pazienti con cirrosi epatica e sottosaturazione arteriosa di ossigeno) il  $\text{Kr}^{85}$  viene o infuso nel duodeno o somministrato nella milza e viene determinato il rapporto delle concentrazioni di  $\text{Kr}^{85}$  sia in un'arteria polmonare che in una periferica. Cortocircuiti sinistri-destri vengono diagnosticati in modo semplice per mezzo dell'apparizione precoce del  $\text{Kr}^{85}$  inalato in un punto della circolazione distale a quello del cortocircuito. Equivalente è un'espiazione precoce del  $\text{Kr}^{85}$  somministrato in soluzione nel cuore sinistro in un punto prossimale al posto del cortocircuito.

Accertamento e misurazione dei cortocircuiti arterio-venosi reali nel polmone, richiedono l'iniezione contemporanea di  $\text{Kr}^{85}$  disciolto e di un colorante non diffundibile nel cuore destro.

4. Patofisiologia della respirazione: In pazienti con enfisema polmonare cronico, dal decorso cronologico delle concentrazioni di  $\text{Kr}^{85}$  nell'aria di espirazione soltanto o nell'aria di espirazione e nel sangue arterioso nello stesso tempo, si può stimare la frazione della portata circolatoria sistemica, che irrori la totalità degli alveoli mal ventilati, dopo l'iniezione endovenosa di  $\text{Kr}^{85}$  disciolto.

### *Summary*

Krypton 85 ( $\text{Kr}^{85}$ ), a synthetic radioactive isotope of the noble gas Krypton, is chemically as well as pharmacologically inert. It diffuses easily and is poorly soluble both in water and blood. 99.3 % of the total energy set free during disintegration occurs as beta-radiation (mean energy 0.2 MeV), 0.7 % as gamma-radiation (mean energy 0.52 MeV). Biological half-life is short because more than 95 % of intravenously injected dissolved  $\text{Kr}^{85}$  is excreted during the first passage through the lungs. For these reasons the isotope which can be readily identified and measured has proven an excellent tracer for studying various parameters of both circulation and respiration. The gas is either inhaled or injected in dissolved form into the blood stream or into an organ.

1. Circulation of an organ in an intact individual: The accuracy of the indirect method of Fick (*Kety and Schmidt*) for measuring cerebral or coronary blood flow in the intact individual is increased if  $\text{Kr}^{85}$  instead of nitrous oxide ( $\text{N}_2\text{O}$ ) is used. At the same time  $\text{Kr}^{85}$  saves time and personnel.

2. Cardiac output and related parameters: Right ventricular output can be determined in a semicontinuous fashion, particularly during unsteady states, if dissolved  $\text{Kr}^{85}$  is infused at a constant rate into the right auricle and if pulmonary and systemic arterial  $\text{Kr}^{85}$  concentrations are simultaneously measured (direct method of Fick). In patients suffering from certain chronic inflammatory lung ailments, the  $\text{Kr}^{85}$  method is more accurate than the  $\text{O}_2$ -Fick since it is independent of the  $\text{O}_2$ -uptake by the lung tissue itself.

Selective right-ventricular gammacardiography and determination of right-ventricular enddiastolic volume are obtained with intravenous injection of dissolved  $\text{Kr}^{85}$ .

3. Shunts: In order to demonstrate a pathologic shunt between portal and pulmonary veins (in patients suffering from cirrhosis of the liver and arterial O<sub>2</sub>-desaturation) Kr<sup>85</sup> is either infused into the duodenum or injected into the spleen. In the presence of a shunt the ratio of pulmonary and systemic arterial Kr<sup>85</sup> concentrations will be abnormally low. The premature appearance of inhaled Kr<sup>85</sup> in the right heart serves to prove and locate a left-to-right shunt. Of equal diagnostic value is the premature exhalation of Kr<sup>85</sup> which has been injected into the left heart proximal to the shunt.

Simultaneous injection of dissolved Kr<sup>85</sup> and of a non-diffusible dye into the right heart allows evaluation of real arteriovenous shunt in the lung.

4. Pathophysiology of the lung: The blood perfusion of poorly ventilated alveoli in patients suffering from chronic pulmonary emphysema can be derived from the disappearance rate of intravenously injected dissolved Kr<sup>85</sup> in expired gas or in both expired gas and arterial blood.

1. Braunwald E., Goldblatt A., Long R. T. L. und Morrow A. G.: The Krypton<sup>85</sup> Inhalation test for the detection of left-to-right-shunts. *Brit. Heart J.* **24**, 47-54 (1962).
2. Briscoe W. A.: A method for dealing with data concerning uneven ventilation of the lung and its effects on blood gas transfer. *J. appl. Physiol.* **14**, 291-298 (1959).
3. Briscoe W. A., Cree E. M., Filler J., Houssay H. E. J. und Cournand A.: Lung volume, alveolar ventilation and perfusion interrelationships in chronic pulmonary emphysema. *J. appl. Physiol.* **15**, 785-795 (1960).
4. Briscoe W. A., Hardewig A., Emmanuel G., Gurtner H. P., Rochester D. und Cournand A.: The distribution of blood perfusion to the lung in emphysema. *Fed. Proc.* **18**, 16 (1959).
5. Briscoe W. A. und Gurtner H. P.: The alveolo-urinary N<sub>2</sub> partial pressure difference compared to other measures of the distribution of ventilation and perfusion within the lung. *Fed. Proc.* **19**, 381 (1960).
6. Briscoe W. A. und Cournand A.: The degree of variation of blood perfusion and of ventilation within the emphysematous lung, and some related considerations. - Ciba Foundation Symposium on Pulmonary Structure and Function, ed. by A. V. S. de Reuck and M. O'Connor, p. 304-326. Churchill, London 1962.
7. Calabresi P. und Abelmann W. H.: Porto-caval and porto-pulmonary anastomoses in Laennec's cirrhosis and in heart failure. *J. clin. Invest.* **36**, 1257-1265 (1957).
8. Chidsey C. A. III, Fritts H. W. jr., Hardewig A., Richards D. W. und Cournand A.: Fate of radioactive krypton (Kr<sup>85</sup>) introduced intravenously in man. *J. appl. Physiol.* **14**, 63-66 (1959).
- 8a. Cournand A.: Les mécanismes de l'hypoxie artérielle au cours des insuffisances respiratoires et des cirrhoses du foie. Vigot Frères, éd. Paris. *Poumon* **16**, 849-861 (1960).
9. Cournand A., Donato L., Durand J., Rochester D. F., Parker J. O., Harvey R. M. und Lewis M. L.: Separate performance of both ventricles in man during the early phase of exercise, as analyzed by the method of selective radiocardiography. *Trans. Ass. Amer. Physns* **73**, 283-296 (1960).

10. *Crosley A. P. jr., Brown J. F., Huston J. H., Emanuel D. A., Tuchman H., Castillo C. und Rowe G. G.*: The adaptation of the nitrous oxide method to the determination of renal blood flow and in vivo renal weight in man. *J. clin. Invest.* **35**, 1340–1344 (1956).
11. *Donato L., Giuntini C., Lewis M. L., Durand J., Rochester D. F., Harvey R. M. und Cournand A.*: Quantitative radiocardiography. I. Theoretical considerations. *Circulation* **26**, 174–182 (1962).
12. *Donato L., Rochester D. F., Lewis M. L., Durand J., Parker J. O. und Harvey R. M.*: Quantitative radiocardiography. II. Technic and analysis of curves. *Circulation* **26**, 183–188 (1962).
13. *Eckenhoff J. E., Hafkenschiel J. H., Harmel M. H., Goodale W. T., Lubin M., Bing R. J. und Kety S. S.*: Measurement of coronary blood flow by the nitrous oxide method. *Amer. J. Physiol.* **152**, 356–364 (1948).
14. *Fick A.*: Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsberichte der physik.-med. Ges. Würzburg* 1870.
15. *Fritts H. W. jr. und Cournand A.*: The application of the Fick principle to the measurement of pulmonary blood flow. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **44**, 1079–1087 (1958).
16. *Fritts H. W. jr., Hardewig A., Rochester D. F., Durand J. und Cournand A.*: Estimation of pulmonary arteriovenous shunt-flow using intravenous injections of T-1824 dye and Kr<sup>85</sup>. *J. clin. Invest.* **39**, 1841–1850 (1960).
17. *Fritts H. W. jr., Richards D. W. und Cournand A.*: Oxygen consumption of tissues in the human lung. *Science* **133**, 1070–1072 (1961).
18. Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. 6. Auflage, J. R. Geigy A.G., Basel 1960.
19. *Goodale W. T., Lubin M., Eckenhoff J. E., Hafkenschiel J. H. und Banfield W. G. jr.*: Coronary sinus catheterization for studying coronary blood flow and myocardial metabolism. *Amer. J. Physiol.* **152**, 340–355 (1948).
20. *Gregg D. E., Longino F. H., Green P. A. und Czerwonka L. J.*: A comparison of coronary flow determination by the nitrous oxide method and by a direct method using the rotameter. *Circulation* **3**, 89 (1951).
21. *Gurtner H. P., Briscoe W. A. und Cournand A.*: Studies of the ventilation-perfusion relationships in the lungs of subjects with chronic pulmonary emphysema, following a single intravenous injection of radioactive Krypton (Kr<sup>85</sup>). I. Presentation and validation of a theoretical model. *J. clin. Invest.* **39**, 1080–1090 (1960).
22. *Gurtner H. P. und Briscoe W. A.*: Der Stickstoff-Partialdruckgradient zwischen Urin und Alveolarluft. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **19**, C 25 (1961).
23. *Hardewig A., Rochester D. F. und Briscoe W. A.*: Measurement of solubility coefficients of krypton in water, plasma and human blood, using radioactive Kr<sup>85</sup>. *J. appl. Physiol.* **15**, 723–725 (1960).
24. *Kety S. S. und Schmidt C. F.*: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Amer. J. Physiol.* **143**, 53–66 (1945).
25. *Lammerant J.*: Le volume sanguin des poumons chez l'homme. *Arscia, Bruxelles* 1957.
26. *Lassen N. A. und Munck O.*: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. *Acta physiol. scand.* **33**, 30–49 (1955).
27. *Lassen N. A.*: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.* **39**, 183–238 (1959).
28. *Lassen N. A., Møllegaard K. und Georg J.*: Tritium used for estimation of right-to-left shunts. *J. appl. Physiol.* **16**, 321–326 (1961).
29. *Lassen N. A.*: Mündliche Mitteilung.
30. *Lewis B. M., Sokoloff L., Wechsler R. L., Wentz W. B. und Kety S. S.*: A method for the continuous measurement of cerebral blood flow in man by means of radioactive krypton (Kr<sup>79</sup>). *J. clin. Invest.* **39**, 707–716 (1960).



31. *Lewis M. L., Giuntini C., Donato L., Harvey R. M. und Cournand A.:* Quantitative radiocardiography. III. Results and validation of theory and method. *Circulation* **26**, 189–199 (1962).
32. *Long R. T. L., Braunwald E. und Morrow A. G.:* Intracardiac injection of radioactive krypton. Clinical applications of new methods for characterization of circulatory shunts. *Circulation* **21**, 1126–1133 (1960).
33. *Monasterio G. und Donato L.:* I radioisotopi nell'indagine medica. *Minerva med.* 1960.
34. *Morrow A. G., Sanders R. J. und Braunwald E.:* The nitrous oxide test: An improved method for the detection of left-to-right shunts. *Circulation* **17**, 284–291 (1958).
35. *Orcutt F. S. und Waters R. M.:* A method for the determination of cyclopropane, ethylene, and nitrous oxide in blood with the Van Slyke-Neill manometric apparatus. *J. biol. Chem.* **117**, 509–515 (1937).
36. *Rochester D. F., Durand J., Parker J. O., Friuts H. W. jr. und Harvey R. M.:* Estimation of right ventricular output in man using radioactive krypton ( $Kr^{85}$ ). *J. clin. Invest.* **40**, 643–648 (1961).
37. *Rowe G. G.:* The nitrous-oxide method for determining coronary blood flow in man. *Amer. Heart J.* **58**, 268–281 (1959).
38. *Sanders R. J. und Morrow A. G.:* The diagnosis of circulatory shunts by the nitrous oxide test: improvements in technic and methods for quantification of the shunt. *Circulation* **18**, 856–863 (1958).
39. *Sanders R. J. und Morrow A. G.:* The identification and quantification of left-to-right circulatory shunts. A new diagnostic method utilizing the inhalation of a radioactive gas,  $Kr^{85}$ . *Amer. J. Med.* **26**, 508–516 (1959).
40. *Scherrer M.:* Störungen des Gasaustausches in der Lunge. Huber, Bern 1961.
41. *Shaldon S., Caesar J., Chiandussi L., Williams H. S., Sheville E. und Sherlock S.:* The demonstration of porta-pulmonary anastomoses in portal cirrhosis with the use of radioactive krypton ( $Kr^{85}$ ). *New Engl. J. Med.* **265**, 410–414 (1961).
42. *Tybjærg Hansen A., Haxholdt B. F., Husfeldt E., Lassen N. A., Munck O., Sørensen Rahbek H. und Winkler K.:* Measurement of coronary blood flow and cardiac efficiency in hypothermia by use of radioactive Krypton 85. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **8**, 182–188 (1956).