

ÜBERSICHTEN

INDICATOR-DILUTIONSMETHODEN

ZUR DIAGNOSE ABNORMER HÄMODYNAMISCHER VERHÄLTNISSE *

(Mit besonderer Berücksichtigung der kurzzeitigen Farbstoffmethode)

Von

H. STERZ, Graz-Kroisbach

Die qualitative und quantitative Beobachtung von Strömungsverhältnissen im Herz-Gefäßsystem ist Ziel der „Indicator-Dilutions-Technik“. Wird eine im Blut leicht nachweisbare Substanz — der Indicator — an beliebiger Stelle in die Blutbahn eingebracht und stromabwärts quantitativ eine bestimmte Zeit hindurch wieder nachgewiesen, so erhält man ihre „Konzentrations-Zeit-Kurve“. Die Form und Größe dieser Kurve gestattet zahlreiche Rückschlüsse auf die Strömungsverhältnisse im Kreislaufsystem, und ihre Registrierung stellt eine wertvolle Bereicherung der physiologischen und funktionell-diagnostischen Untersuchungsmethoden dar. Es ist der Zweck dieses Berichtes, die Methode und ihre Anwendungsgebiete zu beschreiben und die umfangreiche Literatur der letzten Jahre zu überblicken. Außerdem wird versucht, eine Terminologie wiederzugeben; bestimmte Abschnitte und Punkte der Zeit-Konzentrationskurve erhielten Bezeichnungen, die oft verwirrend wirken, da von verschiedenen Autoren für gleiche Begriffe häufig unterschiedliche Symbole verwendet werden. Zum Zwecke der besseren Verständigung scheint es wünschenswert, daß bestimmte Begriffe — vor allem wenn in Abkürzungen gebraucht — international möglichst gleichlauten. Es wird im folgenden die Nomenklatur, wie sie sich heute in der angloamerikanischen Literatur allgemein eingebürgert hat, verwendet und neben der entsprechenden Abkürzung der deutsche und englische Name gebracht.

Darüber hinaus werden Berechnungsarten für Blutvolumen, Minutenvolumen des Herzens, venoarterielle und arteriovenöse Shunts angegeben. Auf die Ableitung mathematischer Formeln ist zum Zwecke des besseren Verständnisses verzichtet worden, jedoch wird auf entsprechende Literaturstellen hingewiesen. Im zweiten Teil der Arbeit wird die klinische Anwendung der Methode beschrieben. Die Erkenntnisse, die auf dem Gebiete der Hämodynamik durch die verschiedenen Indicatormethoden gewonnen wurden, sind enorm und ihr diagnostischer Wert unbestritten. So kann z. B. auch das Ficksche Prinzip³⁸ zu den kontinuierlich-applizierten Indicatormethoden gerechnet werden; hier dient der Sauerstoff, fortlaufend in die Blutbahn durch die Lungen aufgenommen und später wieder nachgewiesen, als Indicator. Damit ist bereits angedeutet, daß es im Hinblick auf die Applikationsart verschiedene Indicatormethoden gibt, nämlich die mit kontinuierlicher Injektion und die mit kurzzeitiger. Nicht nur in der Medizin sind Indicatormethoden angewendet worden, sondern auch von den Physikern wie z. B. zur Errechnung von Durchflußgrößen in Röhrensystemen¹.

Historischer Überblick

Die erste Anwendung von Indicatorsubstanzen im Kreislaufsystem wird von HERING⁶⁵ berichtet, der auf diese Art die Zirkulationszeit bestimmte. 1894 und 1897 publiziert STEWART^{131,132} die kurzzeitige und die kontinuierliche Injektionsmethode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens. Das zugrunde liegende Prinzip ist die Feststellung der Verdünnung einer Substanz durch das Blut während sie das Herz in einer bestimmten Zeit passiert.

Durch HAMILTON⁵³⁻⁶⁰, KINSMAN⁷⁸, MOORE und SPURLING¹⁰⁰ u. a. m. wurde die Stewartsche Methode weiterentwickelt, so daß sie heute in verlässlicher und reproduzierbarer Form die Errechnung des Herz-Minutenvolumens gestattet. KEITH et al.⁷² errechneten Blut- und Plasmavolumen und MATTHES⁹⁶ verwendete erstmalig eine oxy-

metrische Methode zur fortlaufenden Registrierung der Konzentrationsänderungen des Indicators im Blutstrom. Oxyxymeter zur unblutigen und Cuvettenoxymeter zur in Verbindung mit Arterienpunktion durchgeführten Registrierung von Konzentrationszeitkurven wurden vor allem von WOOD^{161,162}, BEARD et al.³, FRIEDLICH et al.⁴⁹, LOCHNER et al.⁹⁰ und ZIJLSTRA¹⁷⁶ beschrieben.

Die Abklärung folgender Problemstellungen ist heute mit Hilfe der Indicator-dilutionstechnik möglich (nach BURCHELL¹³):

1. Lokalisierung und quantitative Erfassung eines arteriovenösen Shunts,
2. Lokalisierung und quantitative Erfassung eines venoarteriellen Shunts,
3. Lokalisierung und quantitative Erfassung von Klappeninsuffizienzen,
4. Identifizierung anomaler Pulmonalvenen- und Systemvenenmündungen,
5. Identifizierung der großen, zentralen Gefäße (Pulmonalarterie und Aorta) bei angeborener fehlerhafter Anlage der Ausflußbahn der Ventrikel,
6. Demonstration der Ventrikelausflußbahnen,
7. Diagnose einer Tricuspidalatresie und
8. Anwendung in der Chirurgie (nach TOSCANO-BARBOSA et al.¹⁵¹) a) zum Nachweis eines Narkoseeffektes auf die Zirkulation, b) zum Nachweis einer vollständigen Reparatur eines Defektes^{79,156} und c) zum Nachweis der hämodynamischen Auswirkungen eines Defektverschlusses.

Eine ausführliche zusammenfassende Darstellung erschien kürzlich in der amerikanischen Literatur von HETZEL u. Mitarb.⁶⁸.

Definitionen und Bezeichnungen an der Zeit-Konzentrationskurve

Nach Injektion einer bestimmten Indicator-Substanz in die Blutbahn kann diese weiter stromabwärts quantitativ eine gewisse Zeit lang wieder nachgewiesen werden. Man erhält so ihre Zeit-Konzentrationskurve; diese hat bei Kreislaufgesunden eine bestimmte Form. An ihr werden verschiedene Abschnitte und Punkte festgehalten, deren Bezeichnung, wie sie ursprünglich von WOOD und SWAN¹⁶⁶ angegeben wurde, im folgenden wiedergegeben sei.

Prinzipiell werden alle Zeitpunkte der Kurve mit „t“ und alle Zeitabschnitte mit „T“ bezeichnet. Die Injektion der Indicatorsubstanz erfolgt in der Zeit t_0-t_I (Injektionszeit = injection-time). Bis zum Auftreten von Indicator an der stromabwärts gelegenen Sammelstelle verstreicht die Zeit AT (Erscheinzeit = appearance-time). Zu diesem Zeitpunkt (t_A) kommt es zu einem raschen Konzentrationsanstieg, der bei der allgemein gebräuchlichen Art der Registrierung eine Abwärtsbewegung der Kurve zur Folge hat, da es sich ja um eine Abnahme der Lichtdurchlässigkeit des Blutes handelt. Wird diese Abnahme der Lichtdurchlässigkeit durch Ausmessen von Kurvenausschlägen, die durch Blut mit bekannten Indicatorkonzentrationen als Dilutionstests verursacht wurden, quantitativ erfaßt und in Milligramm pro Liter umgerechnet, so ergibt sich eine Kurve wie in Abb. 1. Hier ist Konzentration gegen Zeit in einem Koordinatensystem aufgetragen. Der Anstieg der Kurve, bzw. die Zunahme der Farbstoffkonzentration im Sammelblut geht bis zu einem bestimmten Maximum, dem Gipfel P (Gipfel = peak). Dieser erste Kurventeil heißt der Anstiegsteil (build-up-slope) und beansprucht die Zeit BT (Anstiegszeit = build-up-time). Die Konzentration von Farbstoff am Kurvenmaximum P wird mit C_P (Gipfelkonzentration = peak concentration) bezeichnet. Danach kommt es zu Konzentrationsrückgang, der den Abwärtsteil der Kurve (= downslope) verursacht. Die Kurve erreicht jedoch nicht

* Diese Arbeit wurde nach einem Fellowship am Cardiovascular Laboratory der Mayo Clinic in Rochester, Minn., verfaßt.

mehr die Ausgangslinie (0-Linie), da es in der Zwischenzeit bereits zur Rezirkulation von Farbstoff gekommen ist: Farbstoffpartikelchen, die auf kürzeren Kreislaufbahnen reisten, mischen sich bereits mit den noch von der ersten Zirkulation auf längeren Bahnen sich bewegenden Teilchen. Wenn das Hauptkontingent der nun zum zweiten Male zirkulierenden Partikel an der Sammelstelle erscheint, verursacht dieses einen neuerlichen Konzentrationsanstieg bzw. Kurvenabfall. Dieser zweite Kurvengipfel wird mit P_R (Rezirkulationsgipfel = recirculation-peak) bezeichnet und die zu diesem Zeitpunkt bestehende Konzentration als C_R (Rezirkulationskonzentration); die Konzentration von Indicator zwischen den beiden Gipfeln P und P_R wird, wenn sie den niedrigsten Wert erreicht hat, C_L (niedrigste Konzentration = least concentration) genannt. Setzt man die Kurve nach dem ersten Gipfel P bis zur Null-Linie fort (gestrichelte Linie in Abb. 1), so kommt man zum Punkt t_D , der das Intervall DT (Zeit des Verschwindens des Indicators = disappearance-time) beendet; dies ist der Abschnitt von t_{max} (Zeitpunkt der maximalen Konzentration = maximal concentration time) bis t_D . Von t_A bis t_D

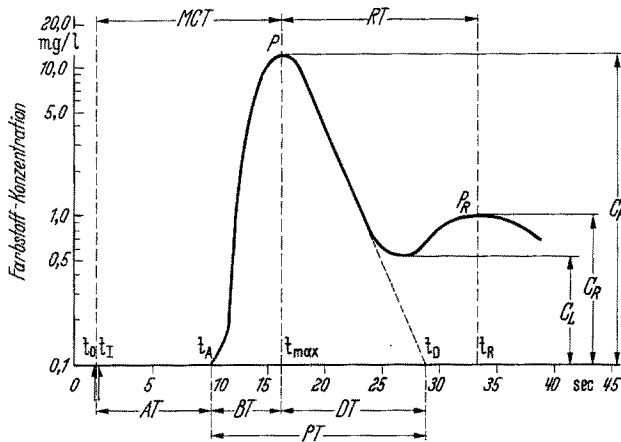


Abb. 1. Normale Zeit-Konzentrations-Kurve; die Farbstoffkonzentration ist logarithmisch gegen Zeit in Sekunden aufgetragen. Die Symbole werden im Text erläutert

verstreicht die Zeit PT (Passage-Zeit = passage-time), von t_{max} bis t_R das Intervall RT (Rezirkulationszeit = recirculation time). In manchen Arbeiten wird anstelle der Bezeichnung C_P auch der Term C_{max} und statt t_{max} t_P verwendet. Das Intervall vom Injektionszeitpunkt t_0 bis t_{max} heißt MCT (Zeit der maximalen Konzentration = maximal concentration-time = AT plus BT).

Technische Durchführung

Als Indicatorsubstanzen wurden bereits zahlreiche Stoffe verwendet. Im folgenden sei ein kurzer Überblick gegeben:

A. Farbstoffe:

Brilliantrot, Methylblau^{43, 48, 134}, Evansblue (T 1824)^{25, 53-60, 62, 131-135}, Indigocarmin⁸⁵, Bromsulphalein⁹⁸, Cyanine^{40-48, 84, 89}, Fluoresceine^{89, 87, 91}, Natriumthiozocyanat⁵⁸ u. a. m.

B. Radioaktive Substanzen:

Radiophosphor¹¹⁰, Thorium-B-markierte Erythrocyten^{108, 109}, $Na^{24}Cl$ ¹¹⁴, radioaktives Kalium²⁴, radioaktives Jod im Serumalbumin (RISA)^{26-29, 92, 93} u. a. m.

C. Gase:

Krypton^{85, 118}, Lachgas^{18, 73, 74, 101, 102}, Acetylen⁸⁷, Sauerstoff³⁸ u. a. m.

D. Stoffe, die die Leitfähigkeit des Blutes ändern:

NaCl-Lösung^{7, 51, 159}, Ringerlösung^{63, 90}, autogenes Plasma⁵¹, Dextran⁸⁹, Magnesiumsulfatlösung³¹ u. a. m.

Je nach verwendetem Indicator benötigt man ein entsprechendes Registrierinstrument zur Feststellung der an der stromabwärts gelegenen Sammelstelle bestehenden Konzentration. Bei den radioaktiven Substanzen handelt es sich dabei um Zählrohre¹¹³, Kristall-Szintillatoren²⁶⁻²⁸ u. a., bei Verwendung von Gasen um Apparaturen für die verschiedenen Blutgasanalysen (VAN SLYKE, HALDANE, Geigerrohre usw.) und bei Applikation von Stoffen, die die Leitfähigkeit des Blutes ändern, werden Geräte, die solche Veränderungen registrieren können, angewendet¹⁰⁷. In dieser Arbeit soll jedoch — wieschon erwähnt — vor allem den Farbstoffmethoden breiterer Raum gegeben werden.

Prinzipiell werden in Hinblick auf die Art der Farbstoffinjektion zwei Techniken unterschieden:

1. Die kontinuierliche Injektionsmethode, bei der eine bestimmte Farbstoffmenge langsam über längere Zeit injiziert wird, bis an der Sammelstelle Äquilibrium mit der Konzentration an der Injektionsstelle erreicht wird. Diese Technik wird vor allem zur Messung der Durchflusssmengen in Organen (z. B. Coronarien, Gehirn, Leber, Nieren, Milz usw.^{73, 74, 121, 134}) angewendet.

2. Die kurzzeitige (instantaneous) Injektionsmethode, bei der der Farbstoff so rasch als möglich in die Blutbahn eingebracht wird. Diese Methode sei im folgenden genauer beschrieben und vor allem auch im klinischen Teil besonders berücksichtigt.

Als Farbstoffe werden vor allem das Evansblue, in letzter Zeit aber besonders Tricarbozocyanine⁴⁰⁻⁴⁴ verwendet. Evansblue, Methylblau, Indigocarmin u. a. haben ihre maximale Lichtabsorption um 640 m μ des Farbspektrums¹⁶⁷. Das den Farbstoff nachweisende Gerät, ein Densitometer*, hat, als Cuvette in der Oxymerie benützt, seine maximale Sensibilität auch um 640 m μ Wellenlänge, d. h. der „Ausgang“ der „roten“ Photozelle ist eine Funktion des auf sie auftreffenden Lichtes, welches wieder vom Gehalt an reduziertem und nichtreduziertem Hämoglobin abhängt¹⁶⁴. Im Gebiet von 640 m μ haben nicht nur Evansblue, Indigocarmin, Methylblau u. a. m. ihre maximale Absorption, sondern auch das reduzierte und nichtreduzierte Hämoglobin ihren maximalen Absorptionsunterschied. In Fällen mit größeren veno-arteriellen Shunts kommt es daher bei Verwendung der genannten Farbstoffe zu stärkeren, respirationsbedingten Fluktuationen an der Photozelle, die durch wechselnde Sauerstoffsättigungen des arteriellen Blutes hervorgerufen werden. Die registrierte Farbstoffverdünnungskurve ist dann von größeren Wellenlinien überlagert und ein genaues Ausmessen der Kurve wird sehr erschwert. Man ging daher in den letzten Jahren zum Gebrauch von Tricarbozocyaninen über, die in den Eastman-Kodak-Laboratorien entwickelt worden waren (Dr. L. G. S. BROOKER und Dr. D. W. HESELTINE, Rochester, N. Y.). Dieser Farbstoff ist heute unter dem Namen „Cardio-Green“** erhältlich, seine maximale Absorptionsfähigkeit für Licht liegt im Gebiete um 800 m μ , also in einem Gebiete, in dem reduziertes und nichtreduziertes Hämoglobin keinen Einfluß mehr haben. Dementsprechend ist das registrierende Densitometer eine Photozelle, die mit einem infraroten Filter ausgestattet ist und nur Licht dieser Wellenlänge zur Registrierung bringt. Die mit diesem Farbstoff erhaltenen Kurven sind auch in Fällen großer veno-arterieller Shunts frei von Undulationen durch wechselnde Sauerstoffsättigungen des Blutes. Es ist bemerkenswert, daß gleichzeitig auch in Deutschland aus den gleichen Erwägungen ein Cyanin-Farbstoff (Rie 1743, ein Heptamethincyanin des Naphthothiazols, das 2 Alkyl- und Sulfogruppen enthält) in den Agfa-Laboratorien (Dr. Riester, Leverkusen a. Rh.) entwickelt wurde⁸⁹.

Ein weiterer Vorteil dieses neuen Farbstoffes ist seine geringe Toxizität⁴³ und das Fehlen von kosmetischen Effekten: Nach Applikation von insgesamt etwa 0,5—1,0 mg Evansblue pro Kilogramm Körpergewicht kommt es beim Menschen zum Auftreten einer Bläulichfärbung der Haut, die bis zu 3 Monaten anhalten kann²⁴. Bei Cardio-Green wurde ein ähnlicher Effekt nicht beobachtet.

Die Farbstoffe werden durch Nadel oder Katheter an beliebiger Stelle des Gefäßsystems eingebracht; seit Einführung der Linksherzpunktionen sind auch der linke Ventrikel und Vorhof zugänglich geworden. Die Wahl der Injektionsstellen wird im klinischen Teil ausgeführt. Um den Farbstoff weitgehend restlos zu applizieren, wird unmittelbar nach seiner Injektion aus einer zweiten Spritze — über einen Dreivegehahn in Nebenschlußschaltung — Kochsalzlösung durch den Katheter nachgespült.

Der Nachweis des Farbstoffes stromabwärts kann auf mehrere Arten erfolgen: 1. Punktion der Sammelstelle, Gewinnung des zu untersuchenden Blutes und Bestimmung der Farbstoffkonzentration durch:

a) Eluierung des Farbstoffes aus dem Plasma, Vergleich mit Standardverdünnungen am Spektrophotometer und Bestimmung der optical density. Bei der Errechnung für Vollblut muß man den Hämatokritwert berücksichtigen und mit seiner Hilfe aus dem Plasmawert den Vollblutwert errechnen^{53-56, 120, 133, 135}.

* Herstellerfirma: Waters Corporation, Rochester, Minnesota, USA.

** Herstellerfirma: Hynson, Westcott und Dunning, Pharmaceutical Lab., Baltimore, Maryland, USA.

b) Ermittlung der optical density des Blutes mittels Cuvetten^{22, 45, 46, 50, 105, 108, 117, 148, 160, 164}. Bei dieser heute am häufigsten angewandten Methode wird nach Punktion oder Katheterisierung des stromabwärts gelegenen Kreislaufabschnittes die Nadel oder der Katheter mittels dünnem Plastikschläuchchen mit der Cuvette verbunden. Diese Cuvette besteht aus einer Lichtquelle, dem Raum, durch den das Plastikschläuchchen läuft und einer dahinter gelegenen Photozelle. Das Schläuchchen verläßt die Cuvette an ihrem anderen Ende und wird an eine Burette angeschlossen. In dieser Burette wird mittels großer Spritze ein konstanter Sog erzeugt, so daß das Blut stetig aus dem Kreislauf durch die Cuvette in die Burette aufgezogen wird. Bei Verwendung steriler Buretten und Cuvetten kann nach vorgenommener Messung das Blut wieder re-infundiert werden, so daß der Patient trotz wiederholter Farbstoffkurvenregistrierungen keinen Blutverlust erleidet. Dies ist besonders bei kleinen Kindern von Bedeutung!

Zur Berechnung der Toträume dieser registrierenden Sammelsysteme ist die Feststellung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in ihnen (Katheter oder Nadel plus Cuvette) erforderlich. Sie geschieht mit Hilfe eines Zeitsignals, das am registrierenden Film für jeden Kubikzentimeter eingeströmten Blutes eine Markierung setzt. Die Verlängerung der Erscheinzzeit ΔT durch den Totraum des Sammelsystems ergibt sich dann aus dem durch Messung ermittelten Totraum pro Kubikzentimeter Bluteinstrom in der Zeiteinheit.

Bei Verwendung von Farbstoffen, die im Spektralbereich von $630\text{ m}\mu$ maximal absorbieren, können die Cuvetten direkt wie in der Oxymetrie verwendet werden. Bei Applikation von Tricarbo cyaninen, die im Bereich von $800\text{ m}\mu$ absorbieren, wird die Cuvette durch eine Modifikation im Registrierteil in ein Densitometer umgewandelt, so daß dann nur die Infrarotzelle in Betrieb ist.

c) Die Bestimmung der optical density des Blutes mit Hilfe intravasaler und intrakardialer Oxymeter befindet sich gegenwärtig im Entwicklungsstadium⁴.

2. Unblutige Registrierung der Farbstoffpassage an der arteriellen Kreislaufseite mittels durchscheinender Ohr-oxyometer^{61, 62, 82, 99, 155, 182, 187} oder reflektierender Oxyometer. Solche sind nur für Farbstoffe, die ihre maximale Lichtabsorption im Gebiete von $640\text{ m}\mu$ des Spektrums haben, verwendbar.

Quantitative Messungen an der Indicator-Dilutionskurve

Aus den Verdünnungskurven wurde erstmals das Herzzeitvolumen von STEWART¹³² 1897 und das Blutvolumen von KEITH et al.⁷² in den Jahren um 1918 errechnet. Die Form der an Normalpersonen registrierten Kurve hängt von einigen Faktoren ab^{34, 36, 69, 70}, und zwar vor allem von 1. dem Blutvolumen zwischen Injektions- und Sammelstelle und 2. dem Herzminutenvolumen.

Bei verringertem Blutvolumen (Kurve B in Abb. 2) werden die Zeitkomponenten kürzer und die Gipfelkonzentration höher; bei verringertem Herzminutenvolumen (Kurve C in Abb. 2) werden alle Zeitkomponenten länger und die maximale Konzentration niedriger; bei Vorliegen einer Klappeninsuffizienz oder eines arterio-venösen Shunts ist die Erscheinzzeit ΔT normal, die Gipfelkonzentration niedriger und der Abwärtsteil der Kurve verlängert, so daß Rezirkulationszeichen verschwinden (nach KORNER und SHILLING-FORD⁸²) (Kurve D in Abb. 2).

Die Konturen der Kurven weisen bei einzelnen Personen eine beträchtlich gute Übereinstimmung auf⁶⁶; das Verhältnis gewisser Kurventeile zueinander ist meist sehr konstant, so daß es möglich ist, die Form der ganzen Kurve durch Messung einzelner Kurvenabschnitte vorauszusagen. Von STEPHENSON¹³⁰ wurden Gleichungen entwickelt, die die Konzentration von Indicator an bestimmten Sammelstellen zu jedem Zeitpunkt nach erfolgter Injektion mit einer komplexen Zeitfunktion in Beziehung setzen, die durch die Durchströmung und Konzentrationsänderungen an einem proximaler gelegenen Punkt der Zirkulation gegeben ist. Ein gewisses Problem bei der quantitativen Berechnung der Kurven ist die Rezirkulation: ihr Einfluß auf den Abwärtsteil der Kurve war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen^{27, 64, 75, 88, 129, 137}: HAMILTON et al.⁵⁴ faßten den Abwärtsteil als eine Funktion von Durchströmung und Volumen des Systems zwischen der Injektions- und Sammelstelle auf. Sie extrapolierten daher linear den Anfang des Kurvenabwärtsteiles und trugen diese Werte für die Konzentrationen logarithmisch gegen Zeit in einem Koordinatensystem auf. NEWMAN u. Mitarb.¹⁰⁴ betrachteten

den zentralen Kreislauf aus einer Reihe von Kammern bestehend und nahmen an, daß das Lungenblutvolumen bei einem bestimmten Herzzeitvolumen für den Kurvenabwärtsteil charakterisierend sei. Unter der Annahme, daß die Verdünnungskurve einer normalen Verteilungsfunktion ähnlich sei (SHEPPARD¹²⁴), entwickelten STOW und HETZEL¹³⁶ Gleichungen zur Bestimmung des Herzzeitvolumens, der mittleren Zirkulationszeit und des zentralen Blutvolumens. Solche Errechnungen und Werte, die nach der Fickschen Methode ermittelt wurden, zeigten gute Übereinstimmung^{23, 103, 158}, wobei zu betonen ist, daß auch die Ficksche Methode ihre großen Schwankungsbreiten haben kann¹⁵². Der Einfluß der hydrodynamischen Eigenschaften des Blutes ist sekundär².

Grundlegende Voraussetzungen, die bei Analysen von Verdünnungskurven angenommen werden müssen, lassen sich wie folgt zusammenfassen^{97, 136}:

1. Möglichkeit des Ausschlusses rezirkulierenden Indicators,
2. Konstanz des Herzminutenvolumens während der ganzen Registrierung,
3. Die Strömung an der Sammelstelle sei während der ganzen Zeit der Kurvenregistrierung eine konstante Fraktion des totalen Herzzeitvolumens,

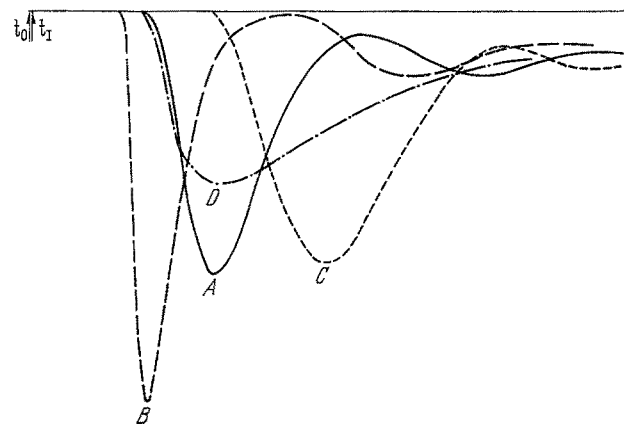


Abb. 2. Kurven bei verschiedenen Kreislaufveränderungen: A Normale Kurve, B Kurve bei verringertem Blutvolumen, C Kurve bei verringertem Herzminutenvolumen und D Kurve bei Klappeninsuffizienz oder arteriovenösem (L-R) Shunt. Diese Kurven sind so wiedergegeben, wie sie vom Densitometer registriert werden

4. Vollständige Vermischung an Stellen zwischen Injektions- und Sammelstelle und
5. das gesammelte Blut sei eine echte Wiedergabe der Indicator-Konzentrationsänderungen in der gesamten Zirkulation.

Berechnungen des Herzminutenvolumens und des zentralen Blutvolumens

1. mit Hilfe der kurzzeitigen Injektionsmethode:

Eine detaillierte Entwicklung der wiedergegebenen Formeln findet sich in einer Monographie von VAN DER FEER³⁷.

Unter Benützung der früher wiedergegebenen Symbole errechnet sich nach HAMILTON^{53, 54} das Herzzeitvolumen F (= Liter pro Minute) aus:

$$F = \frac{60 I}{\bar{c} (PT)}$$

I = Menge des injizierten Indicators in Milligramm., \bar{c} die mittlere Konzentration in Milligramm pro Liter und PT die Passagezeit in Sekunden.

Zur Bestimmung der Passagezeit wird die Kurve in ein logarithmisches Koordinatensystem umgezeichnet und zur Ermittlung der mittleren Konzentration muß sie unter Ausschluß der Rezirkulation in ein lineares Koordinatensystem umgezeichnet werden. Das Verhältnis zwischen der von der Kurve umschriebenen Fläche und der Passagezeit ergibt die mittlere Indicatorkonzentration an der Sammelstelle⁷⁸. Da diese Umzeichnungen in verschiedene Koordinatensysteme ziemlich zeitraubend sind, wurden vereinfachte Methoden angegeben: STOW und HETZEL¹³⁶ schlugen lediglich 4 Messungen ohne jegliche Rückauftragung vor und WARNER und WOOD¹⁵⁵ entwickelten daraus ihre sog. „Dreiecksmethode“; die ganze Kurve wird danach zu einem Dreieck reduziert und für abgeschnittene Kurventeile ein Korrekturfaktor eingeführt. HETZEL et al.^{66, 67} vereinfachten diese Berechnungsart noch weiter und reduzierten nur den Anfangsteil

der Kurve zu einem Dreieck, das als Seiten die Gipfelkonzentration C_P und die Aufbauzeit BT hat. Folgende Formel wird dann angewendet:

$$F = \frac{60 \cdot I \cdot k}{\frac{1}{2} \cdot C_P \cdot BT},$$

k ist die eingeführte Konstante und liegt zwischen 0,35 bis 0,375 je nach Wahl der Injektionsstelle — der höhere Wert für Kurven, die nach Injektion in das Herz selbst gewonnen wurden.

Dow^{32,33} errechnete das Minutenvolumen aus dem Verhältnis von Gipfelkonzentration C_P , Erscheinzzeit AT und maximaler Konzentrationszeit CT nach der Formel:

$$F = \frac{60 \cdot I}{HCT \cdot C_P \cdot \left(3 - 0,9 \frac{MCT}{AT}\right)}$$

wobei der Korrekturfaktor 1,26 eingeführt werden muß, um die Werte mit denen nach der Hamiltonschen Formel gefundenen vergleichbar zu machen.

Das Produkt aus Herzzeitvolumen und mittlerer Durchgangszeit $t-t_0$ gibt das Blutvolumen zwischen Injektions- und Sammelstelle. Die mittlere Durchgangszeit (MTT = mean transit time) ist das Zeitintervall, das von den Indikatorpartikelchen für den Weg von der Injektionsstelle bis zur Sammelstelle benötigt wird, wenn der Rezirkulationseffekt ausgeschlossen wird. Sie errechnet sich nach der Formel:

$$t - t_0 = (t_A - t_0) + \int_{t_A}^{t_D} C(t) \cdot (t - t_A) dt / \int_{t_A}^{t_D} C(t) dt$$

$C(t)$ stellt die Konzentrations-Zeit-Funktion der Kurve dar, wenn die Rezirkulation ausgeschlossen wurde. Dieses „zentrale Blutvolumen“ — auch intrathorakales oder zentral-vasculäres Blutvolumen genannt — ist die Blutmenge zwischen Injektions- und Sammelstelle und schließt auch das Blut in den Lungen sowie großen und kleineren Gefäßen mit ein. Der Wert der Bestimmung dieses Blutvolumens ist etwas umstritten³⁴. KOPELMAN und LEE³⁰ beobachteten seine Größenordnung bei Normalpersonen und Patienten mit Herzversagen, andere seine Variationen bei Wechsel der Injektionsstellen²⁰. EBERT³⁵ und LAGERLÖF u. Mitarb.³⁶ versuchten, Werte für den Blutgehalt des Herzens und der Lungen zu ermitteln. Die Zahlen scheinen bei Wahl der Injektions- und Sammelstellen innerhalb des Herzens recht genau zu sein.

Nach NEWMAN u. Mitarb.¹⁰⁴ errechnet sich das Blutvolumen nach der „volume-exponential down-slope hypothesis“ aus der Formel

$$V = F/S, \text{ wobei } S = \frac{\log e C_1 - \log e C_2}{t_1 - t_2}$$

(C_1, t_1 und C_2, t_2 sind Punkte am Kurvenabwärtsteil nach Ausschluß der Rezirkulation; die Negativität von S wird vernachlässigt).

2. Bestimmung des Herzzeitvolumens und des zentralen Blutvolumens nach der kontinuierlichen Injektionsmethode:

Auch diese Methode wurde zuerst von STEWART^{132,133} angegeben. Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgt nach der Formel:

$$F = \frac{Q}{C_E},$$

wobei Q die Menge Indicator in Milligramm pro Minute Injektionsdauer und C_E die Äquilibrium-Konzentration des Indicators in Milligramm pro Liter ist.

Wird eine Verdünnungskurve bei kontinuierlicher Injektion von Farbstoff registriert, so erhält man nach Verstärken einer Erscheinzzeit AT einen raschen Kurvenanstieg. Danach kommt es zur Ausbildung eines Plateaus, während dem die Kurve nur ganz langsam weiter ansteigt; nach diesem kurzen Plateau-Intervall steigt die Kurve dann neuerlich rasch infolge rezirkulierenden Indicators an. Dieses Plateau-Intervall ist oft schwer nachweisbar und die Methode wurde daher von HAMILTON und HOWARD⁷¹ angefochten. PETERSON et al.¹¹² konnten jedoch bei Injektion in die Aorta ascendens eine gute Plateaubildung von 7–10 sec Dauer erzielen. Das von ihnen so ermittelte Herzzeitvolumen wich nur um plus/minus 11% von Fickschen Werten ab. SHEPERD et al.¹²³ injizierten Indicator kontinuierlich in die Pulmonalarterie oder den rechten Ventrikel und erhielten ebenfalls gut vergleichbare Werte. Ähnlich bestimmten GRACE u. Mitarb.⁵² den Fluß in der Aorta thoracalis, indem sie den Farbstoff in einen Katheter, der durch die A. femoralis in die Aorta

descendens eingeführt worden war, injizierten. Adäquate Mischung von Farbstoff mit dem Blut kann dabei manchmal in Frage gestellt sein. CROWLY et al.³⁰ stellten mit dieser Methode Änderungen im Aortenfluß während Valsalva-Maneuvern fest.

Die Errechnung des zentralen Blutvolumens mit Hilfe der kontinuierlichen Injektionsmethode erfolgt nach der Formel:

$$V = \frac{F \cdot ET (PA_{mb} - FA_{mb})_t}{C_E},$$

F = Herzzeitvolumen in Kubikzentimeter pro Sekunde, ET die Zeit in Sekunden bis zur Erreichung des Äquilibriums, PA_{mb} und FA_{mb} die mittleren Indikatorkonzentrationen in der Pulmonal- bzw. Femoralarterie während der Zeit t , ausgedrückt in Milligramm pro Kubikzentimeter. C_E ist die Indikatorkonzentration zur Zeit des Äquilibriums in Milligramm pro Kubikzentimeter. Eine vereinfachte Berechnungsart gab BOWERS et al.⁸ unter der Annahme an, daß zum Zeitpunkt des Äquilibriums die Indikatorkonzentration im Blut, das in den berechneten Raum eintritt, fließt und ihn wieder verläßt, konstant ist.

Klinischer Teil

A. Allgemeine Formveränderungen der Kurve bei bestimmten Kreislaufanomalien

1. Kardiale Dekompensation. Farbstoffinjektionen in einen Kreislauf mit dekompensiertem Herzen haben im allgemeinen eine Verdünnungskurve mit niedrigem Gipfel P zur Folge, wenn der Herzindex (das ist das Herzminutenvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche) niedrig ist. Es handelt sich hier — generell ausgedrückt — um eine stärkere Verdünnung von Indicator über eine längere Zeitperiode. KOPELMAN und LEE³⁰ haben mit Hilfe der Indikatormethode bei Herzschwäche eine Vermehrung des intrathorakalen Blutvolumens gefunden und KÖRNER und SHILLINGFORD^{83,125} wiesen auf die Bedeutung der Tricuspidalklappe und den Vorwärts- und Rückwärtsauswurf des Herzens unter diesen Umständen hin; sie machten die interessante Feststellung, daß bei kardialer Insuffizienz der „Rückwärtsauswurf“ des Herzens nach körperlicher Anstrengung zunimmt und die Förderung nach „vorwärts“ gleichbleibt (vgl. auch Abb. 2).

2. Die Anwendung von Indicatormethoden zum Studium und zur Diagnostik angeborener Herzfehler ist in den letzten Jahren besonders in den Vordergrund getreten^{138,145,146}.

a) Shunts von der venösen auf die arterielle Kreislaufseite (Rechts-Links- oder R-L-Shunts) und ihre Lokalisation: Dazu genügen Farbstoffinjektionen in die verschiedenen Abschnitte des rechten Herzens und die an einer peripheren Arterie registrierte Farbstoffkurve zeigt das typische Bild: eine verkürzte Erscheinzzeit AT und Doppelgipfeligkeit der Kurve. Der erste Gipfel der Kurve wird durch Farbstoffpartikel hervorgerufen, die direkt aus dem rechten Herzen rasch in das linke gelangen; der zweite Gipfel wird etwas später durch jene Teilchen verursacht, die auf längerem Weg, nämlich durch die Lungen, zur Sammelstelle gelangen. Die quantitative Messung solcher Shunts kann nach der „Doppeldreiecksmethode“¹⁴⁵ erfolgen, indem beide Gipfel in je ein Dreieck zerlegt werden:

Das Verhältnis der beiden Flächen zueinander in Prozenten ausgedrückt ergibt nach der Formel

$$\frac{ST \cdot C_S}{ST \cdot C_S + 0,44 AT \cdot C_P} \times 100 = \text{R-L-Shunt-Prozent},$$

wobei das Shunt Dreieck = $1/2 ST \cdot C_S$ und das Dreieck unter dem 2. Gipfel = $1/2 MCT \cdot C_P$ ist. TS ist die Zeit vom Augenblick des ersten Erscheinens des Farbstoffes bis zum ersten Gipfel P_S (Gipfel des Shunt Dreieckes = peak of shunt-triangle).

b) Shunts von der arteriellen Herzseite auf die venöse (Links-Rechts- oder L-R-Shunts): Dabei ergeben sich prinzipiell andere Kurvenbilder, wenn der Indicator in den venösen Kreislaufabschnitt injiziert wird und die Registrierung an einer peripheren Arterie erfolgt. C_P ist hier niedrig, die Erscheinzzeit AT und die Anstiegszeit BT jedoch normal. Da Teststoffpartikel immer wieder von der arteriellen Kreislaufseite durch den Shunt in den Lungenkreislauf zurückkehren und erst ganz allmählich den Lungenkreislauf verlassen, kommt es nicht wie normalerweise zu einem raschen Kurvenabfall, sondern durch ständiges verspätetes Eintreffen der Partikel zu einer Verlängerung des Kurvenabwärtsteiles. Bei

geringen L-R-Shunts werden die Rezirkulationserscheinungen dabei etwas verwischt, d. h. C_L wird höher und das Verhältnis C_L zu C_R (C/C_R -ratio) wird größer als 0,6, was den oberen Wert für Normalpersonen darstellt. Der niedrigere Gipfel der Kurve erklärt sich aus dem erhöhten zentralen Blutvolumen. Da der Anfangsteil der Kurve als Ausdruck des Lungendurchflusses aufgefaßt werden kann, haben RAMIREZ et al.^{115,116} für den Anfangsteil der Kurve die Methode nach Dow wie auch die Dreiecksmethode angewendet, um die Shuntgröße zu errechnen. Eine vereinfachte und empirisch gefundene Berechnungsart für die Größe des L-R-Shunts kann nach der von CARTER u. Mitarb.¹⁹ angegebenen Formel erfolgen:

$$\begin{aligned}\% \text{ L-R-shunt}_1 &= 141 (C_{P+BT}/C_P) - 42 \\ \% \text{ L-R-shunt}_2 &= 135 (C_{P+2BT}/C_P) - 14\end{aligned}$$

C_P ist die Gipfelkonzentration, C_{P+BT} die Konzentration des Farbstoffes zum Zeitpunkt der Doppelten Aufbauzeit ($2 BT$) und C_{P+2BT} die Farbstoffkonzentration zum Zeitpunkt der dreifachen Aufbauzeit ($3 \times BT$).

Da es sich um eine empirische Gleichung für den Steilheitsgrad des Kurvenabwärtsteiles handelt, kann die Kurve auch direkt in Zentimeter ausgemessen werden und diese Werte

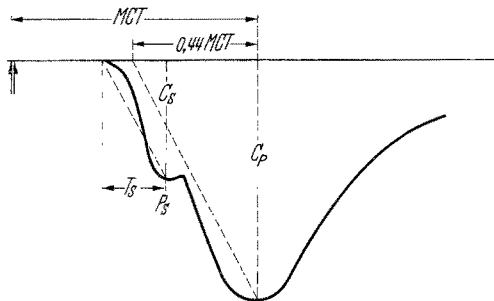


Abb. 3. Farbstoffverdünnungskurve bei veno-arteriellem Shunt (R-L-Shunt); Applikation der Doppeldreiecksmethode zur Berechnung der Shuntgröße (s. Text)

in die Formel eingesetzt werden. Der Mittelwert aus $\% \text{ L-R}_1$ und $\% \text{ L-R}_2$ ist mit aus Sättigungswerten errechneten Zahlen für die Größe des Links-Rechts-Shunts gut vergleichbar.

Da eine Verlängerung des Kurvenabwärtsteiles jedoch nicht nur für den arterio-venösen Shunt typisch ist, sondern auch bei Klappeninsuffizienzen vorkommt, wurde versucht, genauere Identifizierungen durch andere Methoden zu erreichen. So haben MORROW u. Mitarb.^{101,102} und SANDERS et al.¹¹⁹ den sog. „Nitrous-oxide-Test“ vorgeschlagen; dabei atmet der Patient möglichst tief und rasch ein 15%iges N_2O -Gasgemisch 60 sec hindurch. Mittels Herzkatheter und Arterienadel werden mehrere Blutproben aus rechtem Herz und Arterie entnommen und ihr N_2O -Gehalt miteinander verglichen. Da N_2O vom Gewebe aus dem Blut eliminiert wird, enthält das Blut des rechten Herzens normalerweise kein N_2O mehr. Ist es jedoch noch vermehrt im rechten Herzen nachweisbar, so kann es nur durch einen Shunt aus dem linken Herz dorthin gelangt sein. Das Verhältnis N_2O -Gehalt des rechten Herzblutes zum N_2O -Gehalt des arteriellen Kreislaufes ist im positiven Falle meist über 30%.

Auf ähnlichem Prinzip beruhen die von CASE et al.²¹ und auch von SANDERS u. Mitarb.¹¹⁹ vorgeschlagenen Inhalationsmethoden mit radioaktiven Gasen wie z. B. Krypton 85. Auch Teststoffinjektionen in linke Herzabschnitte und der Nachweis ihres „frühzeitigen Erscheinens“ (early appearance) in rechten Herzabschnitten wurde vorgeschlagen. Ein neuer Weg wurde kürzlich von WOOD¹⁷⁷ angegeben, bei dem Cardio-Green durch einen Katheter in einer distalen Pulmonalarterie injiziert und durch einen zweiten Katheter in verschiedenen rechten Herzabschnitten, die stromabwärts zum vermuteten Shunt liegen, frühzeitig nachgewiesen werden kann (s. später).

3. Das Kurvenbild bei Klappeninsuffizienzen. Wird Indikator knapp hinter einer suffizienten Klappe, d. h. stromabwärts zu ihr, in die Blutbahn eingebracht, so sieht die an der peripheren Arterie registrierte Verdünnungskurve normal aus. Ist die Klappe jedoch schlußunfähig, so wird durch Vergrößerung des Blutvolumens der Gipfel C_R niedriger, da ja jetzt die von der Klappe getrennten Herzabschnitte wie eine gemeinsame Kammer wirken. Durch ständiges Vor- und Rückwärtsfließen des Blutes über den Klappenbereich wird auch der Abwärtsteil der Kurve verlängert und Rezirkulationserscheinungen werden verwischt bzw. verschwinden ganz.

Eine von KORNER und SHILLINGFORD^{81,82} angegebene, etwas komplizierte Regressionsgleichung ermöglicht quantitative Erfassung des Rückflusses durch die insuffiziente Klappe. Aber auch in diesen Fällen kann die vorhin erwähnte C_L/C_R -ratio als grobes Maß verwendet werden.

Eine andere Möglichkeit um z. B. eine Mitralinsuffizienz zu erfassen, besteht darin, Indikator in den linken Ventrikel zu injizieren und gleichzeitig von der Radialis und dem linken Vorhof zu sammeln. Normalerweise erscheint der Farbstoff im linken Vorhof erst lange nach seinem Auftreten an der A. radialis, nämlich, bis er den ganzen arteriellen und venösen Kreislauf durchwandert hat. Im Falle einer Klappeninsuffizienz erscheint er jedoch sehr rasch im linken Vorhof, und zwar noch vor seinem Erscheinen an der Radialarterie (frühzeitig erscheinender Farbstoff = early appearing dye). Der Rückfluß durch die insuffiziente Klappe kann nach folgender Gleichung quantitativ ausgedrückt werden:

$$\% \text{ Rückfluß} = (\bar{c} \cdot PT)_{LV} / (\bar{c} \cdot PT)_{LA}$$

\bar{c} bedeutet die mittlere Indikatorkonzentration und PT die Passagezeit nach Injektion in den linken Ventrikel (LV) bzw. linken Vorhof (LA).

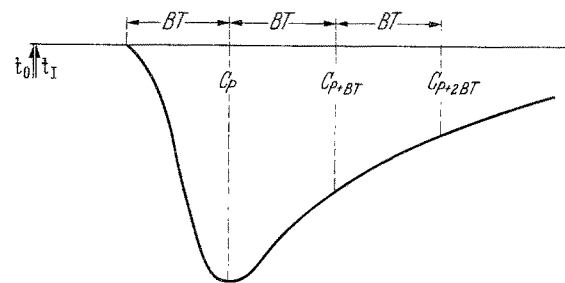


Abb. 4. Farbstoffverdünnungskurve bei arteriovenösem Shunt (L-R-Shunt); Applikation der Berechnungsart für die Shuntgröße nach CARTER et al. (s. Text)

Wenn das Herzzeitvolumen bekannt ist und gleichmäßige Mischung während der ganzen Messung angenommen werden kann, so ist die Errechnung des Rückflusses durch die insuffiziente Klappe auch mit Hilfe der kontinuierlichen Injektionsmethode möglich.

B. Spezielle diagnostische Anwendung der Indicatormethode

1. Anomalien, die unterschiedliche Abflusshäufigkeiten aus beiden Lungenhälfen haben: a) Partielle Pulmonalvenen-anomalien^{5,94,139,142,144}: Wird bei Vorliegen einer Pulmonalvenenanomalie Indikator in den Pulmonalarterienstamm injiziert und die Verdünnungskurve an einer peripheren Arterie registriert, so erhält man eine Kurve, die typisch für einen Links-Rechts-Shunt ist (niedriger Gipfel und verlängerter Abstiegsteil). Im Gegensatz zu jedem anderen Links-Rechts-Shunt sind hier Verdünnungskurven, die nach Indikatorinjektion in die linke bzw. in die rechte Pulmonalarterie gewonnen wurden, unterschiedlich: Während nach Injektion in die linke Pulmonalarterie die Kurve weitgehend normal sein kann, zeigt die nach Injektion in die rechte Lungenarterie aufgezeichnete die Kriterien für einen L-R-Shunt. Der Grund dafür ist die anomale Mündung der Venen der rechten Lunge in den rechten Vorhof oder die rechten Hohlvenen, während die linken Pulmonalvenen normal zum linken Vorhof führen.

b) Identifizierung einer Lungenvene^{5,68,128}. Dringt der Herzkatheter in eine Pulmonalvene ein, so ist oft röntgenologisch allein nicht zu entscheiden, ob er direkt aus dem rechten Vorhof in diese Vene gelangte oder ob er durch einen Vorhofseptumdefekt und den linken Vorhof dieses Gefäß erreichte. Differenzierung gelingt durch Farbstoff, der in dieses zu identifizierende Gefäß injiziert wird und eine sehr ähnliche Kurve verursacht wie Indikator, der in die obere Hohlvene eingebracht worden war: In beiden Fällen muß er nämlich vor Erscheinen an der peripheren Arterie durch den gesamten Lungenkreislauf zirkulieren, wenn es sich um eine Venenmündung in den rechten Vorhof gehandelt hatte. War der Katheter jedoch durch einen Vorhofseptumdefekt und den linken Vorhof in die Vene gelangt, so ruft der in sie injizierte Farbstoff eine Kurve mit kurzer Erscheinzeit AT , höherem Gipfel C_P und normalen Rezirkulationserscheinungen wie nach einer Injektion in das linke Herz hervor.

c) Nachweis verschiedener Shuntgrößen aus den beiden Hohlvenen im Falle eines Vorhofseptumdefektes mit venoarteriellem Shunt (R-L-Shunt). Farbstoff-Verdünnungskurven nach Injektion in die untere bzw. obere Hohlvene zeigen bei Vorliegen eines Vorhofseptumdefektes meist einen größeren Beitrag zum Shunt auf die arterielle Seite aus der unteren Hohlvene als aus der oberen. Dies steht in Zusammenhang mit anatomischen Gegebenheiten, wie sie sich aus dem fetalen Kreislauf entwickelt haben, bei dem ja das Placentalblut aus der unteren V. cava durch das offene Foramen ovale in das linke Herz gelangt, während das Blut aus der oberen Hohlvene mehr zum Lungenkreislauf beiträgt^{116,127}. Auch an Hunden mit künstlich gesetzten Vorhofseptumdefekten konnte so ein unterschiedlicher Beitrag zum Rechts-Links-Shunt aus den beiden Venae cavae nachgewiesen werden¹³⁶. Auch die Lokalisation des Defektes im Vorhofseptum spielt bei der Shuntgröße eine gewisse Rolle. Atmet der Patient reinen Sauerstoff, so nimmt die Größe des R-L-Shunts ab, da sich die Pulmonalgefäße unter Sauerstoff erweitern*.

Bei Vorhofseptumdefekten mit Links-Rechts-Shunts tragen die Venen der rechten, bzw. linken Lunge ebenfalls unterschiedlich zum Shunt bei¹⁴¹; wird Farbstoff in die linke Lungenarterie eingebracht, so kann an einer peripheren Arterie eine annähernd normale Verdünnungskurve registriert werden, während sie nach Injektion in die rechte Arteria pulmonalis einen niedrigeren und eventuell doppelten Gipfel haben kann. Es wurde bereits bei Beschreibung der partiellen Lungenvenenanomalien erwähnt, daß die rechte Lunge mehr in Richtung zum rechten Herzen ihre Venen abgibt und daher auch vermehrt zum L-R-Shunt beiträgt als die linke, deren Venen fast ausschließlich zum großen Kreislauf beitragen.

d) Persistierender gemeinsamer Atrioventrikularkanal („Ostium-primum-Defekt“). Die Diagnose dieser Anomalie kann oft erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Zwar lassen sich nach den Untersuchungen von TOSCANO-BARBOSA et al.¹⁵⁰ aus dem EKG gewisse Schlüsse ziehen, doch ist zur Sicherstellung der Diagnose meist doch ein genauerer Einblick in die hämodynamischen Verhältnisse wünschenswert. Weite Variationsmöglichkeiten existieren bei dieser Mißbildung: der Shunt kann einmal mehr auf Vorhofebene, das anderemal mehr auf Ventrikelbene stattfinden und außerdem können beide Shunts verschiedene Größen haben. Indicatorinjektionen in die rechte und linke Pulmonalarterie haben ziemlich ähnliche Verdünnungskurven zur Folge, da hier die Vermischung des rechten und linken Herzblutes eine viel vollständigere sein kann als beim normalen Vorhofseptumdefekt. Gelingt es, den Katheter durch den Defekt in den linken Ventrikel zu bringen, so kann auf diese Art ein L-R-Shunt auf Kammer-niveau nachgewiesen werden. Voraussetzung hierzu ist allerdings eine suffiziente a-v-Klappe. Solche sind aber bei dieser Mißbildung oft nicht vorhanden, da die Mitrals und die Tricuspidalis Spaltbildungen aufweisen können und gelegentlich auch nur ein gemeinsames Segel für beide Klappen vorhanden ist, das durch den Defekt hindurchzieht. Es wird dann notwendig, den L-R-Shunt mit Hilfe eines zweiten Katheters nachzuweisen: Injektion in die Pulmonalarterie und Sammeln durch einen Katheter im rechten Ventrikel und gleichzeitig von der Radialis läßt „frühererscheinenden Farbstoff“ im rechten Ventrikel erkennen. Zum Nachweis zusätzlicher Mitralsuffizienzen kann sowohl die Pulmonalcapillardruckkurve mit deutlichen „v“-Wellen wie eventuell auch eine Linksherzkatheterisierung herangezogen werden müssen¹⁶⁵. Da dieser Defekt mit Hilfe der Herzlungenmaschine korrigiert werden kann, ist eine genaue Diagnosestellung sehr wünschenswert.

2. Offen gebliebener Ductus arteriosus Botalli. Ein unkomplizierter Ductus arteriosus mit Links-Rechts-Shunt hat prinzipiell gleiche Verdünnungskurven mit normaler Erscheinungszeit AT, niedrigem Gipfel P und verlängertem Kurvenabstiegsteil nach Injektionen in alle rechten Herzabschnitte zur Folge. Differenzierung von Insuffizienz einer linken Herzklappe gelingt durch Farbstoffinjektion in eine distale Pulmonalarterie und Sammeln durch einen zweiten Katheter im Pulmonalarterienstamm, wo Farbstoff früher erscheinen wird als an der A. radialis.

Hat sich jedoch beim Ductus infolge pulmonaler Hypertonie eine Shuntumkehr entwickelt, so kann dieser durch Injektion von Farbstoff in die Pulmonalarterie und Registrierung der Verdünnungskurve simultan von der A. radialis und femoralis nachgewiesen werden: An der Femoralis weist

die Kurve dann einen typischen Doppelgipfel wie bei einem R-L-Shunt auf, während die Radialiskurve normal ist. Dies erklärt sich aus der Einmündung des Ductus in die Aorta descendens. Die Größe des R-L-Shunts kann mit Änderungen der Sauerstoffspannung variieren¹⁵.

3. Ventrikelseptumdefekte. a) mit Links-Rechts-Shunt¹⁰⁻¹²: Unkomplizierte Ventrikelseptumdefekte haben normalerweise einen Shunt von der arteriellen auf die venöse Seite zur Folge. Dementsprechend haben Indicatorcurven an der A. radialis nach Injektionen in alle rechten Herzabschnitte die typische L-R-Shunt-Form. Lokalisierung des Shunts und Differenzierung von Klappeninsuffizienzen im linken Herzen gelingt nur durch Verwendung eines zweiten Katheters und Nachweis von „frühzeitig erscheinenden Farbstoff“ im rechten Ventrikel, wenn die Injektion durch den ersten Katheter in eine Pulmonalarterie erfolgt war. Bei Kombinationen mit anderen Defekten, wie z. B. einer Subaortenstenose, ist Linksherzkatheterisierung und Feststellung von Druckgradienten notwendig^{146,147,165}.

b) mit Rechts-Links-Shunts: Bei gleichzeitigem Bestehen eines pulmonalen Hypertonus oder einer valvulären oder infundibulären Pulmonalstenose kommt es zum Einstrom venösen Blutes durch den Ventrikelseptumdefekt in den linken Ventrikel und Farbstoffinjektionen in den rechten Ventrikel und rechten Vorhof geben die typische Verdünnungskurve mit kurzer Erscheinungszeit AT und Doppelgipfeligkeit an der A. radialis. Zusätzliche Druckmessungen sind zur weiteren Differenzierung natürlich nötig^{17,140,145,146}.

4. Intrapulmonale arteriovenöse Kommunikationen (intrapulmonale a-v-Fisteln¹⁴). Durch Farbstoffinjektionen in verschiedene Lungenlappenarterien läßt sich in solchen Fällen eine Verdünnungskurve an der Radialis mit kurzer Erscheinungszeit AT und Doppelgipfeligkeit dann nachweisen, wenn die Injektion in den die Fistel enthaltenden Lobus erfolgt war. Die übrigen Kurven haben normales Aussehen.

5. Periphere arteriovenöse Kommunikationen (periphere a-v-Fisteln). Solche sind häufig traumatisch bedingt. Eine Verdünnungskurve weist infolge großen Minutenvolumens einen reduzierten Gipfel P und verkürzte Rezirkulation auf¹²².

6. Totale anomale Lungenvenenmündung¹⁴³: Hier münden — zum Unterschied von der vorhin erwähnten partiellen Form — alle Lungenvenen in den rechten Vorhof oder in die Hohlvenen, oder auch in den Coronarvenensinus. Diese seltene Mißbildung ist immer mit einem Vorhofseptumdefekt vergesellschaftet, ohne den ein Leben ja nicht vereinbar wäre. Farbstoffinjektionen in alle Abschnitte des rechten Herzens haben einen niedrigen Gipfel und einen verlängerten Abwärtsteil der Verdünnungskurve zur Folge. Charakteristischerweise ist hier die Erscheinungszeit AT nach Injektion in den rechten Vorhof oder die beiden Hohlvenen kurz, während sie nach Injektionen in den rechten Ventrikel lang ist.

Anwendung der Indicatormethode zur Diagnose komplexer Mißbildungen

1. Nachweis eines funktionstüchtigen rechten Ventrikels⁶. Im Falle eines Vorhofseptumdefektes, insbesondere solchen mit L-R-Shunts, dringt der Katheter oft vom rechten Vorhof sofort in den linken Vorhof und Ventrikel ein und es ist häufig unmöglich, den rechten Ventrikel zu sondieren. Die Indicator-methode kann in so einem Fall den Nachweis eines funktionierenden rechten Ventrikels und damit Differenzierung von Tricuspidalatresie ermöglichen. Liegt eine Tricuspidalatresie vor, so sind die Verdünnungskurven nach Injektionen in den linken bzw. rechten Vorhof weitgehend identisch, da das Blut ausschließlich vom rechten Vorhof durch einen Vorhofseptumdefekt in das linke Herz und von da in den großen Kreislauf fließt. Sind die beiden Kurven jedoch voneinander verschieden und weist die nach Injektion in den linken Vorhof registrierte Kurve kurze Erscheinungszeit, steilen Gipfel und einige Rezirkulationszeichen auf, während die aus dem rechten Vorhof injizierte einen niedrigen und breiten Gipfel und keine Rezirkulationszeichen hat, so beweist dies einen funktionierenden rechten Ventrikel und Vorhandensein eines Lungenkreislaufs.

2. Identifizierung der Ausflußbahn eines Ventrikels bzw. Definierung eines zentralen arteriellen Gefäßes^{111,157}: Besteht ein gemeinsamer Ventrikel mit zwei getrennten Ausflußbahnen, einer zum Lungenkreislauf und einer zum Systemkreislauf, so kann mit Hilfe der Indicatorinjektion das Versorgungsgebiet dieser Bahn identifiziert werden: Ist nämlich die Erscheinungszeit an der Radialis kurz und der Gipfel der Kurve hoch, so liegt die Vermutung nahe, daß die Ausflußbahn zum

* Während eines Valsalva-Maneuvers nimmt der R-L-Shunt zu.

Körperkreislauf führte; ist die Kurve breit und mit niedrigerem Gipfel, so kann damit die Pulmonal-Ausflußbahn angenommen werden. Gleiche Kriterien gelten für die Bestimmung des Versorgungsgebietes im Falle eines Truncus arteriosus, Pseudotruncus oder einer Transposition der großen Gefäße.

Zur Anwendung der Indicatormethode in der Diagnostik von Shunts muß festgestellt werden, daß solche Kurzschlüsse nur dann nachweisbar sind, wenn sie eine gewisse Größe haben: So gilt für die veno-arteriellen Shunts die Größe von 5% als untere Grenze der sicheren Nachweisbarkeit und für den arterio-venösen Shunt 25%. Um im letzteren Fall auch kleinere Shuntmengen nachzuweisen wurde, wie schon erwähnt, von Wood¹⁶³ die Methode des Nachweises von „frühzeitig erscheinenden Farbstoff“ („early appearing dye“) angegeben: Dies geschieht mit Hilfe zweier Katheter, einer in der distalen Pulmonalarterie und der andere im entsprechenden Abschnitt des rechten Herzens; im Falle eines Shunts von der arteriellen auf die venöse Kreislaufseite erscheint der Farbstoff, der in die distale Pulmonalis injiziert wurde, im entsprechenden rechten Herzteil früher als an der simultan registrierten Radialarterie. Folgendes Schema zur Lokalisierung eines L-R-Shunts wurde von Wood angegeben und scheint besonders illustrativ:

Tabelle 1

Injektionsstelle	Sammelstelle	
1. Rechte Pulmonalarterie	Pulmonalarterienstamm	A. radialis
2. Linke Pulmonalarterie	Pulmonalarterienstamm	A. radialis
3. Pulmonalarterienstamm	Ausflußbahn des rechten Ventrikels	A. radialis
4. Rechter Ventrikel	rechter Vorhof	A. radialis
5. Rechter Vorhof	Hohlvenen	A. radialis

Anstelle zweier Katheter im rechten Herzen kann auch ein Doppellumenkatheter verwendet werden. Ein solcher ist aber meist dick und schwer im Herzen manipulierbar. Daher hat Wood¹⁶³ vorgeschlagen, in einen dickeren Einzel-lumenkatheter durch einen Seitenarm am Katheteransatz ein dünnes Plastikschlächchen (Afford-Katheter) einzuführen und durch dieses die Farbstoffinjektionen vorzunehmen. Da dieser „innere“ Katheter jedoch sehr dünn ist, muß die Injektion mit Hilfe einer Druckapparatur erfolgen.

Anwendung der Indicatormethode zur Diagnose einer Klappeninsuffizienz

Liegt im Herzen Insuffizienz einer Klappe vor, so ändert sich die an der venösen Seite injizierte und an der Radialis registrierte Farbstoffverdünnungskurve: Der Gipfel *P* ist dann niedriger und der Kurvenabwärtsteil verlängert. Zeichen einer Rezirkulation gehen verloren^{76, 77, 95, 149, 153, 154, 168, 175}.

Befindet sich die insuffiziente Klappe im linken Herzen, so wird die Verdünnungskurve an der Radialis sowohl nach Injektion des Farbstoffes in die Pulmonalarterie wie auch nach Injektion in die Hohlvenen gleiche Merkmale tragen. Ist jedoch nur eine Klappe des rechten Herzens insuffizient, so sind die Kurven nach Injektion in die Pulmonalarterie normal, während sie nach Applikation des Indicator in die Hohlvenen die Kriterien für Regurgitation aufweisen. Ist eine weitere Differenzierung zwischen Aorten- und Mitralsuffizienz erforderlich, so wird eine Linkskatheterisierung notwendig. Injektionen vor und hinter einer insuffizienten Klappe haben die typischen Zeichen an der Kurve zur Folge. Zur Lokalisierung einer insuffizienten Klappe hat sich folgendes Vorgehen bewährt:

Tabelle 2

Injektionsstelle	Sammelstelle	Tricuspidal-insuffizienz	Pulmonal-insuffizienz	Mitral-insuffizienz	Aorten-insuffizienz
V.c.s.	Radialis	positiv	positiv	positiv	positiv
	L. A.	positiv	positiv	positiv	negativ
	P. A.	positiv	positiv	negativ	negativ
P. A.	Radialis	negativ	positiv	positiv	positiv
Ao.	Radialis	negativ	negativ	negativ	negativ

Es bedeutet: V.c.s. = Vena cava sup.; P. A. = Pulmonalarterie; L. A. = linker Vorhof; Ao. = Aorta ascendens; positiv = die an der Sammelstelle gewonnene Verdünnungskurve weist Kriterien der Insuffizienz auf; negativ = die an der Sammelstelle gewonnene Verdünnungskurve ist normal.

Zur Berechnung der Größe des Rückflusses durch die insuffiziente Klappe wurden verschiedene Methoden angegeben, die teilweise schon erwähnt wurden und hier nochmals zusammengefaßt seien. KORNER und SHILLINGFORD^{81, 82} fanden eine empirische Gleichung für den Abwärtsteil der Verdünnungskurve. WOOD und WOODWARD¹⁶⁸ gaben das Verhältnis von geringster Konzentration zur Konzentration bei der Rezirkulation (C_L/C_R -ratio) an. SHILLINGFORD¹²⁵ gab kürzlich einen Index unter Zuhilfenahme der Kurvenbreite an.

Anwendung der Indicatormethode zur Diagnose von Kombinationen zwischen Klappeninsuffizienzen und Shunts

In einem Symposium¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ über die diagnostische Anwendung von Farbstoffinjektionen und simultanen Registrierungen der Verdünnungskurven an der arteriellen Seite des Kreislaufs und an rechten Herzabschnitten wurde kürzlich mitgeteilt, daß durch den Nachweis und die Ausmessung von „früher erscheinendem Farbstoff“ im rechten Herzen nach Injektionen in die Pulmonalarterie Lokalisation und Quantitation von L-R-Shunts wie auch Schätzung des Grades von Insuffizienzen an Pulmonal- und Tricuspidalklappen möglich sind¹⁷⁷. Bei simultaner Registrierung von Verdünnungskurven in allen linken und rechten Herzabschnitten wie an der Radialis nach Injektion von Farbstoff in die Aortenwurzel läßt sich eine Differentialdiagnose zwischen Aorteninsuffizienz plus Mitralsuffizienz, Aorteninsuffizienz plus Ventrikelseptumdefekt und Ruptur eines Aneurysmas des Sinus Valsalva in einen rechten Herzabschnitt durch Auftreten von „früher erscheinendem Farbstoff“ in den entsprechenden Herzteilen stellen¹⁷⁸.

Zusammenfassung. Hämodynamische Untersuchungen mit Hilfe der Indicatormethoden sind in den letzten Jahren in der Kardiologie von großem diagnostischen Wert geworden. Im allgemeinen Teil dieser Arbeit wird das Prinzip der Methode, ein kurzer historischer Überblick, eine Terminologie und die technische Durchführung des Testes wiedergegeben; außerdem werden die gebräuchlichsten Indicatorsubstanzen genannt und verschiedene Berechnungsarten gebracht. Vor allem wird auf die Methode der Farbstoffinjektionen eingegangen und unter ihnen die Verwendung des neuen grünen Tricarbo-cyanin-Farbstoffes hervorgehoben. Da dieser Farbstoff im Gegensatz zu den bisher verwendeten blauen und roten Farbstoffen unabhängig vom Sauerstoffsättigungsgrad des Blutes Licht absorbiert, kann er unter Verwendung eines Densitometers als registrierendes Gerät auch bei stärkeren Schwankungen der Blutsauerstoffsättigung verwendet werden.

Im speziellen Teil werden zunächst allgemeine Veränderungen der Kurvenform bei grundlegenden pathologischen Verhältnissen der Hämodynamik beschrieben. Im Anschluß daran wird auf die Diagnose einzelner Defekte, angeborener oder erworbener Art, mit Hilfe der Farbstoffmethode eingegangen.

Die Indicatormethode kann eine exakte klinische Untersuchung wesentlich unterstützen und macht vor allem Quantitationen von Strömungsvorgängen möglich, was beim heutigen Stande der Herzchirurgie sehr notwendig erscheint. Um ihre Einführung in das kardiologische Labor zu erleichtern, wird eine ausgedehnte Literaturübersicht gegeben.

Summary. Hemodynamic investigations with the aid of indicator-dilution-curves have become very valuable during the past years. The first part of this paper describes the principles of this method and gives a short historical survey. A terminology and technical details as well as a list of indicator-substances and types of calculations are given. Especially the instantaneous injection-technic with dyes is described. As a new dye tricarbo-cyanins have become very useful since in contrast to red and blue dyes these green substances absorb light at a different wave-length as reduced and oxihemoglobin and can therefore be used in cases with large right-to-left-shunts without producing undulations due to changing blood-oxygen-contents with respiration.

In the second part of this paper at first general alterations of the shape of recorded dye-curves in different hemodynamic situations are explained. Then the application of the method as a diagnostic tool in different congenital and acquired malformations of the heart and circulation is discussed.

The indicator-dilution-method can assist in clinical examinations and allows quantitations of flow-changes. This seems to be very important at the present stage of cardiac surgery. To facilitate its introduction to the cardio-vascular laboratory an extensive list of literature-references is given.

Für zahlreiche Ratschläge bin ich Dr. E. H. Wood und Dr. H. J. C. Swan zu großem Dank verpflichtet.

- Literatur.** ¹ ALLEN, C. M., and E. A. TAYLOR: Trans. Amer. Soc. Mech. Engrs. **45** (1923). — ² BAYLISS, L. E.: In A. FREY-WYSSLING, Deformation and Flow in Biological Systems. New York 1952. — ³ BEARD, E. F., and E. H. WOOD: J. appl. Physiol. **4**, 177 (1951). — ⁴ BENDER, F.: Z. Kreisl.-Forsch. **47** (1958). — ⁵ BENDER, F., W. H. HAUSS, F. HILGENBERG u. G. JUNGEHÜLSING: Dtsch. med. Wschr. **1956**, 621. — ⁶ BIRKHEAD, N. C., and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. **32**, 506 (1957). — ⁷ BOOTH, R. W., J. M. RYAN and R. M. GOODWIN: Circulat. Res. **6**, 142 (1958). — ⁸ BOWERS, D., J. T. SHEPHERD and E. H. WOOD: Canad. J. Biochem. **33**, 340 (1955). — ⁹ BRAUNWALD, E., H. L. TANNENBAUM and A. G. MORROW: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **94**, 510 (1957). — ¹⁰ BROADBENT, J. C.: Thesis, Graduate School, Univ. of Minnesota 1953. — ¹¹ BROADBENT, J. C., O. T. CLAGGETT, H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: Amer. J. Physiol. **167**, 770 (1951). — ¹² BROADBENT, J. C., and E. H. WOOD: Circulation **9**, 890 (1954). — ¹³ BURCHELL, H. B.: Proc. Mayo Clin. **32**, 551 (1957). — ¹⁴ BURCHELL, H. B.: Proc. Mayo Clin. **33** (1958). — ¹⁵ BURCHELL, H. B., H. J. C. SWAN, and E. H. WOOD: Circulation **8**, 631 (1953). — ¹⁶ BURCHELL, H. B., u. E. H. WOOD: Unpublizierte Daten. — ¹⁷ CALLAHAN, J. A., R. O. L. BRANDENBURG and E. H. WOOD: Circulation **12**, 994 (1955). — ¹⁸ CALLAWAY, J. J.: Im Druck. — ¹⁹ CARTER, ST. A., D. F. BAJEC, E. YANICELLI and E. H. WOOD: Estimation of L-R-Shunts from Arterial Dilution Curves. Im Druck. — ²⁰ CARTER, ST. A., H. J. C. SWAN and E. H. WOOD: Time and concentration components of indicator dilution curves following central injection of dye in normal human subjects. Im Druck. — ²¹ CASE, R. B., H. W. HURLEY, R. P. KEATING, P. KEATING, H. L. SACHS and E. E. LOEFFLER: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **97**, 4 (1958). — ²² CHAPMAN, C. B., G. MITCHELL, J. S. GROVER and W. F. MILLER: Amer. Heart J. **53**, 519 (1950). — ²³ COE, W. S., M. M. BEST and H. C. LAWSON: Amer. J. Physiol. **163**, 704 (1950). — ²⁴ CONN jr., H. L., D. F. HEIMAN, W. S. BLAKEMORE, P. T. KUO and S. B. LONGFELD: Circulation **15**, 532 (1957). — ²⁵ CONNOLLY, D. C., and E. H. WOOD: J. appl. Physiol. **7**, 73 (1954). — ²⁶ CRANE, M. G., R. ADAMS and I. WOODWARD: J. Lab. clin. Med. **47**, 802 (1956). — ²⁷ CRANE, M. G., J. E. HOLLOWAY, C. SEARS, J. McEACHEN u. R. ADAMS: Im Druck. — ²⁸ CRANE, M. G., J. E. HOLLOWAY, J. McEACHEN, CH. SEARS and R. SELVESTER: Circulation (im Druck). — ²⁹ CRANE, M. G., C. SEARS, J. HACKNEY, J. HOLLOWAY and C. COLLIER: J. Lab. clin. Med. **51**, 248 (1958). — ³⁰ CROWLEY jr., W. P., J. B. GRACE, I. J. FOX and E. H. WOOD: Unpublizierte Daten. — ³¹ DEES, T. M., J. A. RUMSFELD, W. F. MILLER and C. B. CHAPMAN: J. appl. Physiol. **10**, 451 (1957). — ³² DOW, PHILIP: J. Appl. Physiol. **7**, 399 (1955). — ³³ DOW, PHILIP, P. F. HALM and W. F. HAMILTON: Amer. J. Physiol. **147**, 493 (1946). — ³⁴ DOYLE, J. T., J. S. WILSON, C. LEPINE and J. V. WARREN: J. Lab. clin. Med. **41**, 29 (1953). — ³⁵ EBERT, R. V., C. H. BORDEN, H. S. WELS and R. H. WILSON: J. clin. Invest. **28**, 1134 (1949). — ³⁶ ENGLEHARDT, J., A. E. LEWIS, R. D. GODDMAN and A. E. SHUCK: Fed. Proc. **11**, 43 (1952). — ³⁷ VAN DER FEER, YGO: Proefschrift, Univ. Utrecht, Februar 1958. — ³⁸ FICK, A.: S.-B. phys.-med. Ges. Würzburg (1870). — ³⁹ FISHBACK, D. B., S. A. GUTTMAN and E. B. ABRAHAMSON: Amer. J. Med. Sci. **203**, 535 (1942). — ⁴⁰ FOX, I. J., L. G. S. BROOKER, E. W. HESELTINE, H. E. ESSEX and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. **32**, 478 (1957). — ⁴¹ FOX, I. J., L. G. S. BROOKER, D. W. HESELTINE, H. E. ESSEX and E. H. WOOD: Fed. Proc. **16**, 39 (1957). — ⁴² FOX, I. J., L. G. S. BROOKER, D. W. HESELTINE and E. H. WOOD: Circulation **14**, 937 (1956). — ⁴³ FOX, I. J., W. P. CROWLEY jr., J. B. GRACE and E. H. WOOD: Circulation **12**, 706 (1955). — ⁴⁴ FOX, I. J., H. J. C. SWAN u. E. H. WOOD: Intravascular Catheterization, Kap. 10. Im Druck. — ⁴⁵ FOX, I. J., W. F. SUTTERER and E. H. WOOD: J. appl. Physiol. **11**, 390 (1957). — ⁴⁶ FOX, I. J., W. F. SUTTERER and E. H. WOOD: Amer. J. Physiol. **183**, 616 (1955). — ⁴⁷ FOX, I. J., and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. **32**, 541 (1957). — ⁴⁸ FOX, I. J., and E. H. WOOD: J. Lab. clin. Med. (im Druck). — ⁴⁹ FRIEDLICH, A., R. O. HEIMNECKER and R. J. BING: J. appl. Physiol. **3**, 12 (1950). — ⁵⁰ GILFORD, S. R., D. E. GREGG, O. W. SHADLE, T. B. FERGUSON and L. A. MARZETTA: Rev. sci. Instrum. **24**, 696 (1953). — ⁵¹ GOODWIN, R. S., and L. A. SAPIRSTEIN: Circulat. Res. **5**, 531 (1957). — ⁵² GRACE, J. B., W. P. CROWLEY jr., I. J. FOX and E. H. WOOD: Amer. J. Physiol. **103**, 621 (1955). — ⁵³ HAMILTON, W. F., J. W. MOORE, J. M. KINSMAN and R. G. SPURLING: Amer. J. Physiol. **84**, 338 (1928). — ⁵⁴ HAMILTON, W. F., J. W. MOORE, J. M. KINSMAN and R. G. SPURLING: Amer. J. Physiol. **85**, 377 (1928). — ⁵⁵ HAMILTON, W. F., J. W. MOORE, J. M. KINSMAN and R. G. SPURLING: Amer. J. Physiol. **93**, 654 (1930). — ⁵⁶ HAMILTON, W. F., J. W. MOORE, J. M. KINSMAN and R. G. SPURLING: Amer. J. Physiol. **99**, 534 (1932). — ⁵⁷ HAMILTON, W. F.: Fed. Proc. **4**, 183 (1945). — ⁵⁸ HAMILTON, W. F., and J. W. REMINGTON: Amer. J. Physiol. **148**, 35 (1947). — ⁵⁹ HAMILTON, W. F., R. L. RILEY, A. M. ATTYAH, A. COURNAND, D. M. FOWELL, A. HIMMELSTEIN, R. P. NOBEL, J. W. REMINGTON, D. W. RICHARDS jr., N. C. WHEELER and A. C. WITHAM: Amer. J. Physiol. **153**, 309 (1948). — ⁶⁰ HAMILTON, W. F.: Circulation **8**, 527 (1953). — ⁶¹ HEGGLIN, R., u. G. KAUFMANN: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **12**, 74 (1956). — ⁶² HELLER, S., K. KAISER, W. LOCHNER u. W. SCHOEDEL: Z. Kreisl.-Forsch. **42**, 727 (1953). — ⁶³ HELLER, S., W. LOCHNER u. W. SCHOEDEL: Pflügers Arch. ges. Physiol. **253**, 181 (1951). — ⁶⁴ HENRIQUES, V.: Biochem. Z. (Beitr. chem. Phys. Path.) **56**, 230 (1913). — ⁶⁵ HERING, E.: Z. Physiol. **3**, 85 (1829). — ⁶⁶ HETZEL, P. S., H. T. MANKIN, H. J. C. SWAN u. E. H. WOOD: Abstr. 19. Int. Phys.-Kongr., Montreal 1953. — ⁶⁷ HETZEL, P. S., H. J. C. SWAN, A. A. RAMIREZ DE ARELLANO and E. H. WOOD: J. appl. Physiol. **13**, 92 (1958). — ⁶⁸ HETZEL, P. S., H. J. C. SWAN and E. H. WOOD: Intracardiac catheterization, Kap. 13. Im Druck. — ⁶⁹ HETZEL, P. S., H. J. C. SWAN and E. H. WOOD: J. appl. Physiol. **7**, 66 (1954). — ⁷⁰ HOLT, J. P.: Circulat. Res. **4**, 187 (1956). — ⁷¹ HOWART, A. R., W. F. HAMILTON and PH. DOW: Amer. J. Physiol. **175**, 173 (1953). — ⁷² KEITH, N. M., L. G. ROWNTREE and J. T. GERAGHTY: Arch. intern. Med. **16**, 547 (1915). — ⁷³ KETY, S. S.: Meth. med. Res. **1**, 204 (1950). — ⁷⁴ KETY, S. S., and C. F. SCHMIDT: Amer. J. Physiol. **143**, 53 (1945). — ⁷⁵ KEYS, J. R., H. J. C. SWAN, P. A. HETZEL and E. H. WOOD: Fed. Proc. **15**, 110 (1956). — ⁷⁶ KEYS, J. R., H. J. C. SWAN and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. **31**, 138 (1956). — ⁷⁷ KEYS, J. R., E. WOODWARD, H. J. C. SWAN, H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: Circulation **14**, 960 (1956). — ⁷⁸ KINSMAN, J. M., J. W. MOORE and W. F. HAMILTON: Amer. J. Physiol. **89**, 322 (1929). — ⁷⁹ KIRKLIN, J. W., W. H. WEIDMAN, J. T. BURROUGHS, H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: Circulation **13**, 825 (1956). — ⁸⁰ KOPPELMAN, H., and G. LEE: Clin. Sci. **10**, 383 (1951). — ⁸¹ KORNER, P. I., and J. P. SHILLINGFORD: Clin. Sci. **14**, 553 (1955). — ⁸² KORNER, P. I., and J. P. SHILLINGFORD: Clin. Sci. **15**, 417 (1956). — ⁸³ KORNER, P. I., and J. P. SHILLINGFORD: Brit. Heart J. **19**, 1 (1957). — ⁸⁴ KRAMER, K., u. G. ZIEGENRÜCKER: Klin. Wschr. **1957**, 468. — ⁸⁵ LACY, W. W., C. UGAZ and E. V. NEWMAN: Circulat. Res. **3**, 570 (1955). — ⁸⁶ LAGERLÖF, H., L. WERKÖ, H. BUCHT and A. HOLMGREN: Scand. J. Clin. Lab. Invest. **7**, 114 (1949). — ⁸⁷ LANGE, K., and L. J. BOYD: Amer. J. med. Sci. **206**, 438 (1943). — ⁸⁸ LAWSON, H. C., O. W. SHADLE, E. S. COLEMAN and D. E. HOLTGRAVE: Circulat. Res. **2**, 251 (1954). — ⁸⁹ LOCHNER, W., u. H. DAL RI: Pflügers Arch. ges. Physiol. **264**, 543 (1957). — ⁹⁰ LOCHNER, W., u. W. SCHOEDEL: Pflügers Arch. ges. Physiol. **252**, 281 (1950). — ⁹¹ LUBIC, L. G., and N. J. SIESSMAN: Amer. Heart J. **44**, 443 (1952). — ⁹² MACINTYRE, W. J., W. H. PRITCHARD, R. W. ECKSTEIN and H. L. FRIEDEL: Circulation **4**, 552 (1951). — ⁹³ MACINTYRE, W. J., W. H. PRITCHARD, R. W. ECKSTEIN and H. L. FRIEDEL: Circulation **6**, 572 (1952). — ⁹⁴ MANKIN, H. T., and H. B. BURCHELL: Proc. Mayo Clin. **28**, 463 (1953). — ⁹⁵ MARSHALL, H. W., E. WOODWARD jr. and E. H. WOOD: Amer. J. Cardiol. **2**, 24 (1958). — ⁹⁶ MATTHES, K.: Kreislaufuntersuchungen. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — ⁹⁷ MEIER, P., and K. L. ZIERLER: J. appl. Physiol. **6**, 731 (1954). — ⁹⁸ MELLETTE, H. C., R. W. BOOTH, J. M. RYAN and G. RIESER: J. Lab. clin. Med. **51**, 441 (1958). — ⁹⁹ MILNOR, W. R., S. A. TALBOT, W. P. MCKEEVOR, R. B. MARYE and E. V. NEWMAN: Circulat. Res. **1**, 117 (1953). — ¹⁰⁰ MOORE, J. W., J. M. KINSMAN, W. F. HAMILTON and R. G. SPURLING: Amer. J. Physiol. **89**, 331 (1929). — ¹⁰¹ MORROW, A. G.: Symposium Henry Ford Hospital, Philadelphia 1955. — ¹⁰² MORROW, A. G., R. J. SANDERS and E. BRAUNWALD: Circulation **17**, 284 (1958). — ¹⁰³ NEELEY, W. A., F. C. WILSON, J. P. MILNOR, J. D. HARDY and H. WILSON: Surgery **35**, 22 (1954). — ¹⁰⁴ NEWMAN, E. V., M. MERRELL, A. GENECIN, C. MONGE, W. R. MILNOR and W. P. MCKEEVOR: Circulation **4**, 735 (1951). — ¹⁰⁵ NICHOLSON, J. W. III, H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: J. Lab. clin. Med. **37**, 353 (1951). — ¹⁰⁶ NICHOLSON, J. W. III, and E. H. WOOD: J. Lab. clin. Med. **38**,

- 588 (1951). — ¹⁰⁷ NYBOER, J.: In O. GLASER, Medical Physics, vol. II. Chicago 1944. — ¹⁰⁸ NYLIN, G.: Acta med. scand. 148, 4 (1953). — ¹⁰⁹ NYLIN, G., and H. BLÖMER: Circulat. Res. 3, 79 (1955). — ¹¹⁰ NYLIN, G., and H. CELANDER: Circulation 1, 76 (1950). — ¹¹¹ PENIDO, J. R. F., and H. J. C. SWAN: Proc. Mayo Clin. 32, 500 (1957). — ¹¹² PETERSON, L. R., M. HELRICH, L. GREENE, C. TAYLOR and G. CHOQUETTE: J. appl. Physiol. 7, 258 (1954). — ¹¹³ POWERS, S. R., H. H. ROSSI and E. M. PAPPER: Rev. sci. Instrum. 23, 178 (1952). — ¹¹⁴ PRINZMETAL, M., E. CORDAY, H. C. BERGMAN, L. SCHWARTZ and R. J. SPRITZLER: Science 108, 340 (1948). — ¹¹⁵ RAMIREZ DE ARELLANO, A. A., P. S. HETZEL and E. H. WOOD: Circulat. Res. 4, 400 (1956). — ¹¹⁶ RAMIREZ DE ARELLANO, A. A., and E. H. WOOD: Fed. Proc. 14, 72 (1955). — ¹¹⁷ RING, G. C., M. J. OPPENHEIMER, H. N. BAER, A. SOKALCHUK, L. L. BELL, L. D. ICHITAROWA, D. W. ELLIS, P. R. LYNCH and L. J. SHAPIRO: Amer. J. Physiol. 5, 43 (1952). — ¹¹⁸ SANDERS, R. J.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 97, 1 (1958). — ¹¹⁹ SANDERS, R. J., E. BRAUNWALD and A. G. MORROW: Circulation 16, 933 (1957). — ¹²⁰ SCHIMMLER, W.: Z. ges. exp. Med. 126, 434 (1955). — ¹²¹ SCHIMMLER, W.: Z. Kreisl.-Forsch. 45, 47 (1956). — ¹²² SCHREINER, G. E., N. FREINKEL, J. W. ATHENS and W. STONE: Circulation 7, 718 (1953). — ¹²³ SHEPHERD, J. T., D. BOWERS and E. H. WOOD: J. appl. Physiol. 7, 629 (1955). — ¹²⁴ SHEPPARD, C. W.: Minn. Med. 37, 93 (1954). — ¹²⁵ SHILLINGFORD, J.: Brit. Heart J. 20, 229 (1958). — ¹²⁶ SILVER, A. W., J. W. KIRKLIN and E. H. WOOD: Circulat. Res. 4, 413 (1956). — ¹²⁷ SILVER, A. W., H. J. C. SWAN and J. W. KIRKLIN: Fed. Proc. 13, 138 (1954). — ¹²⁸ SNELLEN, H. A., and F. H. ALBERS: Circulation 6, 801 (1952). — ¹²⁹ STARR, jr. I., and L. H. COLLINS: Amer. J. Physiol. 93, 690 (1930). — ¹³⁰ STEPHENSON, L. J.: Bull. math. Biophysics 10, 117 (1948). — ¹³¹ STEWART, G. N.: J. Physiol. (Lond.) 15, 1 (1894). — ¹³² STEWART, G. N.: Amer. J. Physiol. 22, 159 (1897). — ¹³³ STEWART, G. N.: Amer. J. Physiol. 57, 27 (1921). — ¹³⁴ STEWART, G. N.: Amer. J. Physiol. 58, 278 (1921). — ¹³⁵ STEWART, G. N.: Amer. J. Physiol. 58, 20 (1921). — ¹³⁶ STOW, R. W., and P. S. HETZEL: J. appl. Physiol. 7, 161 (1954). — ¹³⁷ SUTTON, G. C., J. KARNELL and G. NYLIN: Amer. Heart J. 39, 741 (1950). — ¹³⁸ SWAN, H. J. C., H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 32, 485 (1957). — ¹³⁹ SWAN, H. J. C., H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 28, 452 (1953). — ¹⁴⁰ SWAN, H. J. C., H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: Circulation 10, 705 (1954). — ¹⁴¹ SWAN, H. J. C., P. S. HETZEL, H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: Circulation 14, 200 (1956). — ¹⁴² SWAN, H. J. C., J. W. KIRKLIN, L. M. BECU and E. H. WOOD: Circulation 16, 54 (1957). — ¹⁴³ SWAN, H. J. C., E. TOSCANO-BARBOSA and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 31, 177 (1956). — ¹⁴⁴ SWAN, H. J. C., and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 32, 496 (1957). — ¹⁴⁵ SWAN, H. J. C., J. ZAPATA-DIAZ and E. H. WOOD: Circulation 8, 70 (1953). — ¹⁴⁶ SWAN, H. J. C., and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 28, 95 (1953). — ¹⁴⁷ SWAN, H. J. C., and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 32, 468 (1957). — ¹⁴⁸ THEILEN, E. O., D. E. GREGG, M. H. PAUL and S. R. GILFORD: J. appl. Physiol. 8, 330 (1955). — ¹⁴⁹ TOMPKINS, R. G., H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: Fed. Proc. 2, 163 (1952). — ¹⁵⁰ TOSCANO-BARBOSA, E., R. O. BRANDENBURG and H. B. BURCHELL: Proc. Mayo Clin. 31, 513 (1956). — ¹⁵¹ TOSCANO-BARBOSA, E., J. W. KIRKLIN, H. J. C. SWAN and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 32, 509 (1957). — ¹⁵² VISSCHER, M. B., and J. A. JOHNSON: J. appl. Physiol. 5, 635 (1953). — ¹⁵³ WARNER, H. R., and A. F. TORONTO: Clin. Res. Proc. 5, 62 (1957). — ¹⁵⁴ WARNER, H. R., and A. F. TORONTO: Circulat. Res. 6, 29 (1958). — ¹⁵⁵ WARNER, H. R., and E. H. WOOD: J. appl. Physiol. 5, 111 (1952). — ¹⁵⁶ WEISMAN, W. H., J. W. KIRKLIN, E. J. FIELDMAN and E. H. WOOD: J. Lab. clin. Med. 44, 949 (1954). — ¹⁵⁷ WEIL, M. H., and H. J. C. SWAN: Proc. Mayo Clin. 32, 502 (1957). — ¹⁵⁸ WERKÖ, L., H. LAGERLÖF, H. BUCHT, B. WEHLE and A. HOLMGREN: Scand. J. clin. Lab. Invest. 1, 109 (1949). — ¹⁵⁹ WHITE, H. L.: Amer. J. Physiol. 151, 45 (1947). — ¹⁶⁰ WIEDERHIELM, C.: Circulat. Res. 4, 450 (1956). — ¹⁶¹ WOOD, E. H.: Proc. Mayo Clin. 28, 58 (1953). — ¹⁶² WOOD, E. H.: In O. GLASER, Med. Physics, vol. II. Chicago 1950. — ¹⁶³ WOOD, E. H.: An indicator-dilution method for localization of intracardiac and great vessel defects. Im Druck. — ¹⁶⁴ WOOD, E. H., and J. E. GERACI: J. Lab. clin. Med. 34, 387 (1949). — ¹⁶⁵ WOOD, E. H., W. SUTTERER, H. J. C. SWAN and H. F. HELMHOLTZ jr.: Proc. Mayo Clin. 31, 108 (1956). — ¹⁶⁶ WOOD, E. H., and H. J. C. SWAN: J. appl. Physiol. 5, 111 (1952). — ¹⁶⁷ WOOD, E. H., H. J. C. SWAN and H. F. HELMHOLTZ jr.: Proc. Mayo Clin. 32, 464 (1957). — ¹⁶⁸ WOOD, E. H., and E. WOODWARD jr.: Proc. Mayo Clin. 32, 536 (1957). — ¹⁶⁹ WOOD, E. H., E. WOODWARD jr., H. J. C. SWAN and F. H. ELLIS jr.: Meeting Amer. Soc. Clin. Invest. April 1956. — ¹⁷⁰ WOODWARD jr., E.: Thesis, Graduate School, Univ. Minnesota 1957. — ¹⁷¹ WOODWARD jr., E., H. B. BURCHELL and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 32, 518 (1957). — ¹⁷² WOODWARD jr., E., H. J. C. SWAN, S. J. KUYKENDALL, F. H. ELLIS jr. and E. H. WOOD: Circulation 14, 1021 (1956). — ¹⁷³ WOODWARD jr., E., H. J. C. SWAN and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 32, 525 (1957). — ¹⁷⁴ WRIGHT, J. L., Med. Clin. N. Amer. 42 (1958). — ¹⁷⁵ WRIGHT, J. L., and E. H. WOOD: Proc. Mayo Clin. 32, 491 (1957). — ¹⁷⁶ ZIJLSTRA, W. G.: Assen, Holland 1953. — ¹⁷⁷ Symposium on diagnostic applications of indicator dilution curves recorded from the right and left sides of the heart. Staff Meetings of the Mayo Clinic, June 18, 1958 (im Druck). — ¹⁷⁸ WOOD, E. H., H. J. C. SWAN and H. W. MARSHALL: A. Technic and diagnostic applications of dilution curves recorded from right sides of the heart and arterial circulation: 1. RUSSEL, J. L., D. E. DONALD, R. N. MOERSCH and H. W. MARSHALL: Localization and quantitation of left-to-right-shunts in experimental cardiac defects. 2. DAVID, A., and N. C. BIRKHEAD: Localization and quantitation of central circulatory shunts in man. 3. BAJEC, D. F., N. C. BIRKHEAD and Sr. A. CARTER: Localization and estimation of severity of regurgitant flow at pulmonary and tricuspid valves. — ¹⁷⁹ SWAN, H. J. C., E. LINDER, N. C. BIRKHEAD and E. H. WOOD: B. Technic and diagnostic applications of dilution curves recorded simultaneously from left and right sides of heart and arterial circulations: 1. GUIDRY, L. D., and H. B. BURCHELL: Diagnosis of lesions involving the aortic root; aortic regurgitation alone or associated with mitral regurgitation. 2. LEDBETTER, M. K., and G. W. DAUGHERTY: Diagnosis of lesions involving the aortic root; aortic regurgitation associated with ventricular septal defect. 3. SEMLER, H. J., and R. O. BRANDENBURG: Diagnosis of lesions involving the aortic root; ruptured aneurysm of sinus Valsalva. — ¹⁸⁰ WEIDMAN, W. H.: C. Clinical applications of dilution curves recorded simultaneously from the peripheral arterial and central circulations.

ORIGINALIEN

ÜBER DIE LOKALISIERUNG VON GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHEN AKTIVITÄTEN IN SUBMIKROSKOPISCHEN STRUKTUREN DER THROMBOCYTEN

Von

HERIBERT SCHULZ und ERNST HIEPLER

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie in Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. H. MEESSEN) und der Wissenschaftlichen Abteilung der Deutschen Hoffmann-La Roche A. G., Grenzach (Leitung: Prof. Dr. R. JÜRGENS).

In unseren Arbeiten über die submikroskopische Orthologie der Thrombocyten, die mit der Ultradünnschnittmethode an Thrombocytenfraktionen durchgeführt wurden, beschrieben wir die Feinstruktur des Hyalomers und Granulomers. Wir fanden, daß die Granula des Granulomers normaler Thrombocyten

sich auf Grund ihrer unterschiedlichen Ultrastruktur in vier verschiedene Gruppen einteilen lassen, die wir mit Granulomer α , β , γ und δ bezeichnet haben.

Wir versuchten nun, diese verschiedenen Bestandteile des Granulomers aus intakten Thrombocyten als unbeschädigte Partikel zu isolieren und in reinen