

## Die Messung der regionalen Hirndurchblutung mittels intraarterieller Xenon-133-Injektion beim Menschen

R. PÁLVÖLGYI\*

Radiologische Klinik der Universität Budapest (Direktor: Dr. Z. ZSEBÖK)  
und Physiologische Abteilung des Bispebjerg Hospitals Kopenhagen  
(Leiter: Dr. N. A. LASSEN)

Eingegangen am 26. Juni 1968

### *Measurement of Regional Cerebral Blood in Man by Intraarterial Xenon-133-Injection*

*Summary.* A survey is given of the theory and practical execution of the intracranial Xenon clearance method for measuring the regional cerebral blood flow in man. The outwash of Xenon-133, injected via the internal carotid artery, is followed extracranially by multiple detectors. The CBF in ml/100 g/min is calculated on the base of the height and area of the clearance curve. With certain reservations, the relative weights of the grey and white matter can be estimated and thus the blood flow of these two components assessed. In pathological cases significant information can be obtained from the initial part of the clearance curves. The usefulness of various functional tests, using induced changes in blood pressure and in arterial  $p\text{CO}_2$  tension, the study of localized changes of cerebral blood flow is stressed.

*Key-Words:* Regional cerebral blood flow — Intraarterial Xenon-133 — Clearance method — Man.

*Zusammenfassung.* Es wurde ein zusammenfassender Überblick über die Theorie und die praktische Ausführung der intraarteriellen Xenon-133-Clearance-Methode zur Messung der Hirndurchblutung gegeben. Der Auswaschvorgang des in die A. carotis interna injizierten Xenons wird extrakraniell verfolgt. Auf Grund der gewonnenen linearen Clearance-Kurve wird die Hirndurchblutung in ml/100 g/min berechnet. Durch Analyse der logarithmischen Kurve kann in geeigneten Fällen das relative Gewicht der grauen und weißen Substanz und die Verteilung der Durchblutung in beiden bestimmt werden. Bei pathologischen Veränderungen der Durchströmung ergibt die Analyse des Anfangsteils der Kurven die aufschlußreichsten Informationen über regionale Durchblutungsstörungen. Mittels verschiedener funktioneller Tests gelingt es, auch physiologische fokale Durchblutungsveränderungen eingehend zu studieren.

*Schlüsselwörter:* Regionale Hirndurchblutung — Xenon-133 — Clearance-Methode — Mensch.

---

\* Stipendiat der Internationalen Atomenergiekommission (IAEA) in Kopenhagen.

Die nuclearen Untersuchungsmethoden der *Hirndurchblutung* (im nachstehenden: CBF<sup>1</sup>) können in zwei Gruppen eingeteilt werden. Der ersten gehören solche Methoden an, die *nicht-diffusible Substanzen*, z. B. <sup>131</sup>J-markiertes menschliches Serumalbumin (RISA), verwenden. Bei diesen ist das Verteilungsvolumen pro Gramm Gehirn ( $\lambda$ ) des Indicators nicht konstant, da das Verhältnis zwischen Plasmavolumen und Hirngewebe variiert. Demgemäß können mit diesen Methoden keine quantitativen Werte bezüglich des CBF gewonnen werden.

Bei der zweiten Gruppe werden *diffusible Indicatoren* — hauptsächlich inerte Gase — verwendet. Die Reihe dieser Methoden ist 1945 von KETY [49] inauguriert worden, als dieser seine klassische Stickoxydulmethode beschrieb. Das Wesentliche an ihr ist die Konstanz des Indicatorenverteilungsvolumens pro Gramm Gehirn ( $\lambda$ ), nachdem das inerte Gas sich im gesamten Hirngewebe verteilt hat.

Führen wir die wäßrige Lösung eines *diffusiblen radioaktiven inerten Gases* (z. B. Xenon-133 oder Krypton-86) unmittelbar in die Arteria carotis interna ein, so ist auf Grund der extrakraniell registrierten Clearance-Kurve die CBF mit großer Genauigkeit bestimmbar [28]. Die Analyse der Kurve ermöglicht sowohl die Berechnung der Durchblutung der grauen und weißen Substanz, als auch die Bestimmung des prozentualen Gewichtsverhältnisses zwischen Grau und Weiß.

Die simultane Anwendung mehrerer Detektoren ermöglicht die gesonderte Untersuchung der Durchblutung einzelner Regionen einer Hemisphäre. Da der Indicator wiederholt injiziert werden kann, sind wir in der Lage, auch *Änderungen* der Durchblutung verschiedener Regionen unter Einfluß äußerer Einwirkungen (z. B. Einatmung von CO<sub>2</sub>, Blutdruckänderungen, Injektion von Arzneimitteln usw.) zu bestimmen.

Die einschlägige Literatur ist ziemlich umfangreich und wenig übersichtlich. Diese Mitteilung hat das Ziel, einen kurzen Überblick über Theorie und Praxis der regionalen CBF-Untersuchungen mittels intraarterieller <sup>133</sup>Xe-Injektion zu geben.

### Xenon-133 als Indicator

Das bei regionalen CBF-Untersuchungen im allgemeinen angewendete Isotop ist <sup>133</sup>Xe, welches sowohl in gasförmigem Zustand als auch in wäßriger Lösung im Handel erhältlich ist. Es hat eine *Halbwertszeit von 5,5 Tagen*. Somit stellt es keine besonderen Anforderungen bezüglich Lieferung und Handhabung. 99% seiner Emission ist  $\gamma$ -Strahlung, die mit Szintillationsdetektor registriert werden kann.

Das in die Arteria carotis interna eingebrachte radioaktive Edelgas gelangt nach Durchströmung des Gehirns in die Lungen, und da der Verteilungskoeffizient

<sup>1</sup> CBF = Cerebral Blood Flow, Cerebrale Durchblutung. (Wir gebrauchen im folgenden zumeist die bereits im Schrifttum eingebürgerten Bezeichnungen.)

des Xenons zwischen Luft und Blut 10:1 beträgt, atmet der Patient bei jeder Lungendurchströmung ungefähr 90% des Xenons aus. So werden die *Strahlenbelastung* und die Rezirkulation auf ein Minimum reduziert (bei Injektion von 5 mCi  $^{133}\text{Xe}$  ergibt sich eine Strahlenbelastung des Gehirns von 86, und der Gonaden von 1,1 mrad) [30].

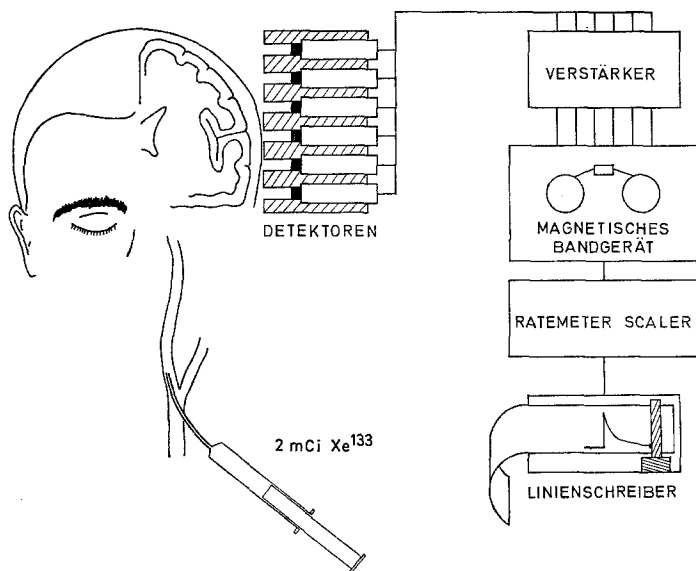


Abb.1. Schematische Darstellung der Messung der regionalen Hirndurchblutung mittels intraarterieller Injektion von  $^{133}\text{Xe}$  in die Carotis int.

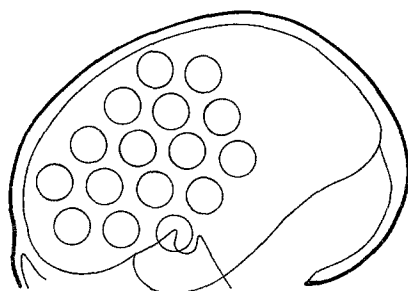


Abb.2. Durch 16 Detektoren „gesehene“ Regionen des Gehirns. Die Lage der Detektoren kann vor der Untersuchung nach Belieben gewählt werden

### Meß- und Registriervorrichtung

Die Aktivitätsveränderungen über den einzelnen Hirnregionen werden durch mehrere (z. B. 16) voneinander unabhängige Detektoren registriert. Diese Detektoren sind in die Öffnungen eines gemeinsamen Bleikollimators derart eingefügt, daß sie während der Untersuchung senkrecht zur Sagittalebene des Gehirns liegen (Abb.1 und 2). Der Kopf des Patienten wird durch eine aus dem Bleikollimator herausragende und sich in den äußeren Gehörgang einschmiegende Kunststoff-

einlage und durch ein verstellbares Fixierkissen festgehalten. Die von den einzelnen Detektoren ausgehenden elektrischen Impulse werden auf einem Magnetband gespeichert. Zur Auswertung wird die Information über ein Ratemeter mit einer Linienschreibvorrichtung in Form einer linearen oder logarithmischen Kurve auf Papier abgebildet. Gleichzeitig kann die während der Zeitdauer der Clearance beobachtete Gesamtimpulszahl vom Zähler abgelesen werden.

### Die Untersuchung

Die Arteria carotis communis wird auf der gewünschten Seite percutan punktiert und ein Kunststoff-Katheter in die Arteria carotis interna eingeführt. Liegt der Katheter in der Arteria carotis interna, so wird nach Injektion von 1 ml Evans-blue über das Versorgungsgebiet der Arteria frontalis oberhalb des nasalen Orbitarandes eine vorübergehende blaue Verfärbung sichtbar.

Nach genauer Einstellung und Fixierung des Kopfes wird die Hintergrundstrahlung 2 min lang registriert und dann die Xenonlösung (1–2 mCi in 3–4 ml physiologischer NaCl-Lösung) in etwa 1–1,5 sec injiziert.

Zwecks Entfernung des im Katheter zurückgebliebenen Isotops wird dieser mit zurückströmendem Blut einmal durchgespült. Zur Bestimmung des Hämoglobinwertes und des arteriellen  $\text{CO}_2$ -Partialdruckes wird eine Blutprobe entnommen und schließlich der intraarterielle Blutdruck gemessen.

Die Registrierung der Clearance geht während 10 min vor sich. Nach einer Wartezeit von 10–15 min, nach der die intrakranielle Aktivität bereits gering geworden ist, kann die Xenoneinspritzung wiederholt werden. Vor den nachfolgenden Injektionen wird jeweils mittels Einatmung einer 10%  $\text{CO}_2$ -Luftmischung eine artifizielle Hypercapnie, mittels Hyperventilation eine Hypocapnie oder medikamentös eine künstliche Blutdruckerhöhung hervorgerufen. Die derart nach Belastung registrierten Kurven zeigen die Reaktionsfähigkeit des Hirngefäßsystems auf die verschiedenen äußeren Einwirkungen an. Nach jeder Xenoneinspritzung wird  $p\text{CO}_2$  arteriell bestimmt und der arterielle Blutdruck gemessen.

Um einer Blutgerinnung vorzubeugen, wird der Katheter während des ganzen Verlaufes der Untersuchung von Zeit zu Zeit mit heparinhaltiger NaCl-Lösung durchgespült. Nach der Untersuchung wird durch den gleichen Katheter die cerebrale Arteriographie vorgenommen. Um das Gebiet, über dem die Detektoren gemessen haben, zu bestimmen, werden kleine Bleiplättchen als Lokalisationsmarken auf den Kopf des Patienten geklebt und eine Röntgenaufnahme angefertigt.

*Literatur für Methodik:* [28, 29, 41, 42, 45, 47, 82, 87, 88, 89].

### Theorie

*Literatur-Nr.:* [10, 14, 34, 48, 56, 58, 62, 63, 83, 84, 85.]

In Abb. 3 ist eine nach  $^{133}\text{Xe}$ -Injektion von einem einzigen Detektor registrierte normale Clearance-Kurve des Gehirns dargestellt. Die Kurve veranschaulicht folgende Vorgänge: Das im Zeitpunkt der Injektion im arteriellen Blut in maximaler Konzentration vorhandene  $^{133}\text{Xe}$  diffundiert aus den Capillaren sehr rasch in das Hirngewebe. Nach Beendigung der Injektion fällt die arterielle Konzentration auf Null, worauf das Gas aus dem Hirngewebe in das Blut zurückdiffundiert und allmählich ausgewaschen wird.

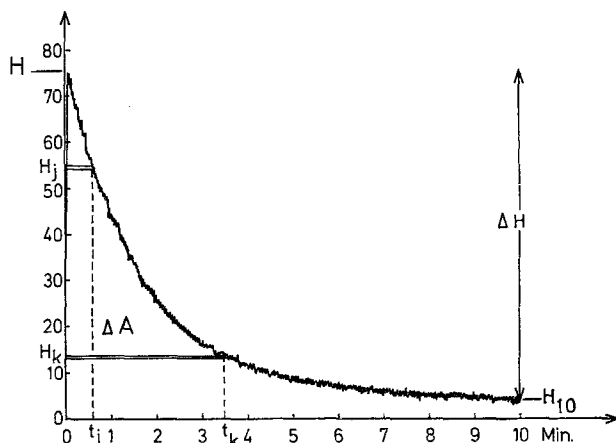


Abb.3. Lineare Kurve einer von einem Detektor beobachteten Clearance. Zeichen siehe Text

Es gibt drei Möglichkeiten, auf Grund der Kurve Informationen über die Hirndurchblutung zu gewinnen:

1. Mittels der durchschnittlichen Durchströmungszeit des Xenons, kann die *mittlere Hirndurchströmung* errechnet werden.

2. Die biexponentielle Analyse der Clearance-Kurve ermöglicht das *Verteilungsverhältnis der Durchströmung zwischen grauer und weißer Substanz* und ihr prozentuales Gewichtsverhältnis annäherungsweise zu berechnen.

3. Durch die Analyse des Anfangsabschnittes der Kurve kann ein für den CBF charakteristischer *Index* gewonnen werden.

Voraussetzung für diese Berechnungen ist, daß das Isotop *ausschließlich in das Hirngewebe* gelangt ist. Wenn nämlich auch extrakranielles Gewebe vom Xenon-133 kontaminiert wird, erleidet die cerebrale Clearance-Kurve eine beträchtliche Verzerrung. Deshalb ist es äußerst wichtig, die *Injektion nur in die Arteria carotis interna* vorzunehmen. Die Rezirkulation darf nur minimal sein, folglich muß das aus dem Gehirn weggespülte Xenon über die Lungen ausgeschieden werden und darf nicht in den Kreislauf zurückgelangen. Bei normaler alveolarer Ventilation kann die Rezirkulation vernachlässigt werden, jedoch bedürfen die Werte bei in dieser Hinsicht pathologischen Fällen entsprechender Korrektur (siehe S. 21). Schließlich werden nur dann exakte Werte gewonnen, wenn die CBF während der Zeitdauer der Untersuchung unverändert bleibt. Da wir bei den verschiedenen Belastungen nicht in der Lage sind, den CBF 10 min lang unverändert zu halten, beschränkt man sich hier ohne Verlust an Genauigkeit auf eine Registrierdauer von 2 min.

### *1. Die Bestimmung der CBF auf Grund der durchschnittlichen Durchströmungszeit des Xenon-133*

Dieses Verfahren beruht auf der Theorie von ZIERLER [85], nach der die *mittlere Durchströmungszeit* ( $\bar{t}$ ) dem Quotienten des Flächen-

raumes unterhalb der Kurve ( $A$ ) und der maximalen Anfangshöhe der Kurve ( $H$ ) gleich ist. Kurz ausgedrückt ist  $\bar{t} = A/H$ . Nach einer weiteren Zierlerschen Formel ist  $\bar{t}$  auch dem Quotienten von Verteilungsvolumen ( $V$ ) und Durchströmung ( $F$ ) gleich, also  $\bar{t} = V/F$ .

Im folgenden werden die zwei Ableitungen, d. h.  $\bar{t} = A/H$  und  $\bar{t} = V/F$  kurz dargelegt, denn beide haben allgemeine Gültigkeit.

Von der Clearance-Kurve kann man ablesen, daß die Durchströmungszeit der einzelnen Xenonteilchen verschieden ist (das Gesamtquantum  $H = \sum H_i$ , worin  $i = 1, 2, 3 \dots n$ ). Das eine Teilchen, z. B.  $H_j$  verläßt sehr geschwind, das andere aber, z. B.  $H_k$ , viel langsamer das vom Detektor „gesehene“ Gebiet. Wie Abb. 3 zeigt, beträgt die Durchströmungszeit des Teilchens  $H_j = t_j$  und jene des Teilchens  $H_k = t_k$ . Soll die mittlere Durchströmungszeit dieser Teilchen berechnet werden, so dürfen nicht nur die einzelnen Durchströmungszeiten in Betracht gezogen werden, sondern auch die Quantität jener Teilchen, deren Durchströmungszeit identisch ist. Für die Teilchenmenge  $H_i$  ist der Gewichtungsfaktor  $H_i/H$ , und dessen Durchströmungszeit gleich  $t_i$ . Demzufolge ist die mittlere Durchströmungszeit sämtlicher Teilchen:

$$\bar{t} = \frac{t_1 H_1}{H} + \frac{t_2 H_2}{H} + \dots = \frac{t_i H_i}{H}. \quad (1)$$

$\sum t_i H_i$  entspricht der Fläche unterhalb der Clearance-Kurve ( $A$ ). Daher können wir auch schreiben:

$$\bar{t} = \frac{A}{H}. \quad (2)$$

Die *mittlere* Durchströmungszeit des Xenons durch ein gesundes Gehirn beträgt 2 min. Dies ist der einzige Wert, den wir unmittelbar messen können: der CBF kann nur indirekt berechnet werden.

Nach der zweiten Zierlerschen Feststellung ist  $\bar{t} = V/F$ . Um dies zu veranschaulichen, stelle man sich ein Rohr vor, in dem 8 Kugeln Platz haben, und dessen Volumen ( $V$ ) somit 8 Einheiten beträgt. Setzen wir voraus, daß die Durchströmung der Kugeln ( $F$ ) 4 Kugeln je Minute beträgt, dann ist die Durchströmungszeit ( $t$ ) einer Kugel 2 min, also

$$V = t \cdot F. \quad (3)$$

Stellen wir uns ein Organ derart vor, daß es aus einem Konglomerat vieler Kanälchen besteht, dann ist auf ein einziges Kanälchen bezogen

$$V_i = t_i \cdot F_i, \quad (4)$$

wo  $V_i$  ein kleines Teilchen des ganzen Volumens ( $V$ ) in einem Kanälchen „ $i$ “ darstellt, (daher  $\sum V_i = V$ ), während  $F_i$  jenen Teil der Gesamtdurchströmung darstellt, der auf das Kanälchen „ $i$ “ entfällt (daher  $\sum F_i = F$ ).

Auf Grund obiger Voraussetzungen bedeutet in unserem Fall  $H_i/H$  jene Fraktion der Gesamtdurchströmung, welche das besagte Kanälchen durchströmt. Demnach

$$\frac{H_i}{H} = \frac{F_i}{F}, \quad (5)$$

daraus

$$F_i = H_i \cdot \frac{F}{H}. \quad (6)$$

Falls

$$V_i = t_i \cdot F_i,$$

wird nach Einführung in die Gl. (6)

$$V_i = \frac{F}{H} \cdot t_i \cdot H_i. \quad (7)$$

Addieren wir alle kleinen Teilchen, so erhalten wir:

$$\Sigma V_i = V = \frac{F}{H} \cdot \Sigma t_i H_i, \quad (8)$$

Da

$$\Sigma t_i H_i = A,$$

wird

$$V = F \cdot \frac{A}{H}. \quad (9)$$

Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß

$$\frac{A}{H} = \bar{t}, \text{ folglich } V = F \cdot \bar{t}$$

und letztlich

$$\bar{t} = \frac{V}{F}. \quad (10)$$

Die relative Größe der Fläche unter der Clearance-Kurve ist also proportional dem Verhältnis zwischen Volumen und Durchblutung. Werden die Formeln (2) und (10) zusammengezogen, so kann man auch schreiben  $A/H = V/F$ .

Von Formel (10) ausgehend können wir die Durchströmung auf 1 g Gewebe bezogen bestimmen. Hierzu ist in  $\bar{t} = V/F$  sowohl der Zähler als auch der Nenner durch das Gewicht des Organs ( $W$ ) zu dividieren, also

$$\bar{t} = \frac{V/W}{F/W}. \quad (11)$$

$V/W$  bezeichnet das Verteilungsvolumen des Indicators und ist daher identisch mit dem von Kety beschriebenen Verteilungskoeffizienten ( $\lambda$ ).  $F/W$  bezeichnet die Durchströmung eines Gramms Gewebe ( $f$ ). Formel (11) kann daher auch folgendermaßen ausgedrückt werden

$$\bar{t} = \lambda/f. \quad (12)$$

Wir wissen aber, daß  $\bar{t} = A/H$  und daher  $\lambda/f = A/H$  ist.

Folglich ist

$$f = \lambda \cdot \frac{H}{A} \text{ (ml/g/min)}. \quad (13)$$

Auf Grund dieser Angaben ist die Gehirndurchblutung — gewöhnlich auf 100 g Hirngewebe bezogen — zu berechnen

$$\text{CBF} = 100 \cdot \lambda \cdot H/A \text{ (ml/100 g/min)}. \quad (14)$$

Wir erhalten also die Hirndurchblutung CBF, wenn wir den Höhe/Fläche-Quotienten (d. h. den Reziprokwert der mittleren Durchströmungszeit) mit 100 und mit dem Verteilungskoeffizienten multiplizieren. Dieser Wert ist normalerweise 50 ml/100 g/min. Es sei dabei betont, daß

wir die Gesamtdurchblutung eines bestimmten Gehirns damit nicht berechnen können, weil uns das Hirngewicht im Einzelfall nicht bekannt ist. Diese Einschränkung steht in engem Zusammenhang mit der Tatsache, daß wir nur das Verteilungsvolumen  $\lambda$  pro Gramm (Gehirn) kennen, nicht aber das gesamte Verteilungsvolumen des Indicators im Gehirn zu bestimmen vermögen. Der Koeffizient  $\lambda$  hängt auch nur von den physikalischen und chemischen Eigenschaften (z. B. Wassergehalt) des Gewebes ab, er ist daher am lebenden und toten Gewebe gleich, sofern letzteres sich physikochemisch noch nicht verändert hat.

Es ist bemerkenswert, daß das Diffusionsgleichgewicht in die Zierlerschen Gleichungen nicht eingeht.

Somit könnten eigentlich auch *nichtdiffusible* Indicatoren (z. B.  $^{131}\text{J}$ -Humanserum) Verwendung finden (12). Dies läßt sich jedoch in der Praxis deshalb nicht durchführen, weil die hohe Rezirkulation nicht niedrig genug gehalten werden kann und  $\lambda$ , d. h. in diesem Fall das Verhältnis Plasmavolumen/Gramm Gewebe, nicht notwendigerweise konstant ist.

Demgegenüber gilt als eine Voraussetzung bei der Zierlerschen Theorie, daß die Maximalhöhe der Kurve ( $H$ ) die Gesamtquantität des Indicators anzeigt. Deshalb ist die schnelle Durchführung der Injektion eine unbedingte Notwendigkeit. Bei protrahierter Injektion oder bei zu langer Zeitkonstante des Registriersystems erniedrigt sich die Höhe der Kurve, während die Fläche unter der Kurve ( $A$ ) unverändert bleibt, d. h., es werden zu kleine CBF-Werte gemessen.

Die Fläche unterhalb der Kurve erstreckt sich theoretisch vom Zeitpunkt Null bis Unendlich, es muß daher eine Extrapolation vorgenommen werden. Das kann nach LASSEN u. MUNCK [65] wie folgt geschehen (s. Abb.3):

$$\text{CBF}_{\infty} = 100 \cdot \lambda \cdot \frac{H}{A} = 100 \cdot \lambda \cdot \frac{H}{\Delta A + A_e} \quad (\text{ml}/100 \text{ g/min}), \quad (15)$$

wobei

$\Delta A$  = Areal bis zu 10 min

$A_e$  = das extrapolierte Areal nach 10 min.

Nach KETY u. SCHMIDT [49] kann die 10 min-Clearance-Kurve auch unmittelbar für die Berechnungen benutzt werden:

$$\text{CBF} = 100 \cdot \lambda \cdot \frac{\Delta H}{\Delta A} \quad (\text{ml}/100 \text{ g/min}), \quad (16)$$

wobei

$$\Delta H = H - H_{10} \text{ (s. Abb.3).}$$

Bei Verwendung der Ketyschen Formel ergibt sich eine mäßige (ca. 10%) Überbewertung, die aber beim Vergleich verschiedener



Regionen oder beim Vergleich der Werte eines Patienten mit denen eines anderen, vernachlässigt werden kann.

Mit Rücksicht auf die Erfahrung, daß fast jeder, der sich mit CBF-Untersuchungen beschäftigt, die Ketysche Formel verwendet, haben wir in unserer Praxis dies gleichfalls getan, um so mehr als sie sehr einfach zu handhaben ist.

## 2. Die biexponentielle Analyse

Versucht man aus der Kurve noch mehr Informationen zu gewinnen, so sind weitere Voraussetzungen notwendig. Bei der biexponentiellen Analyse, bei der Angaben in bezug auf *die graue und weiße Substanz* zu erhalten sind, wird vorausgesetzt,

1. daß im Gehirn für den Kreislauf nur zwei verschiedene in sich homogene, nebeneinander funktionierende Gewebsarten vorhanden sind (graue und weiße Substanz),

2. daß sich der eingeführte Indicator mit beiden Gewebsarten im Diffusionsgleichgewicht befindet, somit die Clearance-Kurven der beiden monoexponentiell sind, aber zwischen beiden Geweben kein Diffusionsaustausch besteht.

Wird die normale lineare Clearance-Kurve auf semilogarithmisches Papier aufgetragen, so läßt sie sich zwanglos in zwei monoexponentielle Komponenten zerlegen (Abb.4), deren eine schneller (steiler) und die andere langsamer (flacher) ist. Da sich die Durchströmung der grauen und der der weißen Substanz unterscheidet (die Durchströmung der ersteren beträgt das Vierfache der letzteren), erscheint es plausibel, die beiden Komponenten mit der Durchströmung der grauen bzw. der weißen Substanz zu identifizieren. Die Richtigkeit dieser Annahme wird durch die Tatsache bekräftigt, daß wir bei der separaten Messung der Clearance beider Substanzen mit  $^{85}\text{Kr}$  über betastrahlungsmessende Detektoren beinahe monoexponentielle Kurven erhalten, die mit den obigen Komponenten weitgehend übereinstimmen (2).

Auf Grund dieser Annahmen gilt folgende Gleichung,

$$f = W_g \cdot f_g + W_w \cdot f_w \text{ (ml/100 g/min) ,} \quad (17)$$

wo  $f$  die mittlere Durchströmung,  $W_g$  und  $W_w$  das relative Gewicht von Grau und Weiß (also  $W_g + W_w = 1$ ),  $f_g$  und  $f_w$  die Durchströmung der grauen bzw. der weißen Substanz darstellen.

In der Gl. (17) bezeichnet  $W_g$  und  $W_w$  das relative Gewicht der beiden Gewebskomponenten. Diese relativen Gewichte sind berechenbar auf Grund der Werte  $I_g$  und  $I_w$ , d. h. der auf die beiden Komponenten entfallenden Quote der Gesamtsaturation am Anfang der Clearance (= Intercept), (s. Abb.4).

Am Anfang wird nämlich in jedem Gewebskompartiment im Verhältnis seiner Gesamtdurchströmung Xenon deponiert (Abb.5), demnach

$$I_g = B \cdot F_g = B \cdot W_g \cdot f_g \quad (18)$$

$$I_w = B \cdot F_w = B \cdot W_w \cdot f_w ,$$

wobei  $B$  eine von der Dosis, der Geometrie und der Effektivität der Messung abhängige Konstante ist.

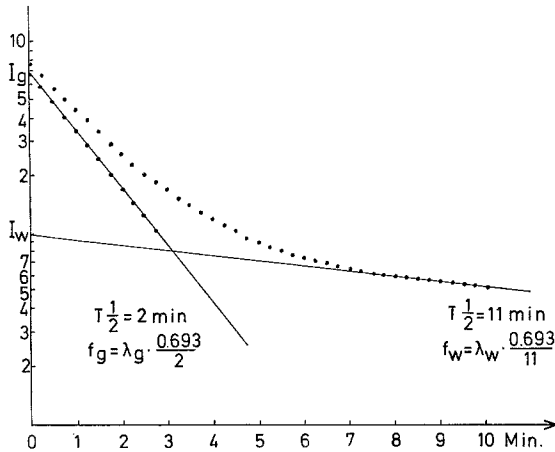


Abb. 4. Die in Abb. 3 dargestellte Clearance-Kurve auf semilogarithmisches Papier übertragen. Die Einteilungen der Ordinata entsprechen zwei logarithmischen Dekaden.  $I_g$  und  $I_w$  sind die Intercepts der Komponenten der grauen bzw. weißen Substanz.  $T_{1/2}$  sind die Halbierungszeiten der Komponenten.  $f_g$  und  $f_w$  bzw.  $\lambda_g$  und  $\lambda_w$  sind die Durchblutungen bzw. die entsprechenden  $\lambda$ -Werte der Komponenten

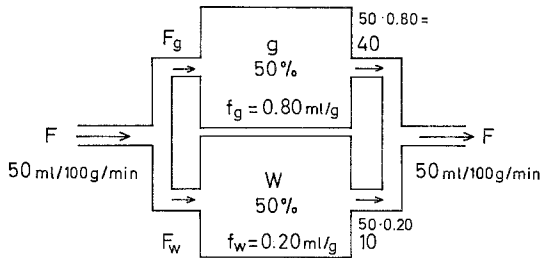


Abb. 5. Die Verteilung der Hirndurchblutung  $F$  zwischen grauer  $g$  und weißer  $w$  Substanz (schematisch)

Folglich

$$\frac{I_g}{I_w} = \frac{W_g \cdot f_g}{W_w \cdot f_w}, \quad (19)$$

woraus

$$W_g = \frac{I_g / f_g}{I_w / f_w + I_g / f_g}$$

und

$$W_w = 1 - W_g. \quad (20)$$

Mit Hilfe dieser Formeln läßt sich aus den Interzepten ( $I$ ) und Durchblutungen ( $f$ ) das relative Gewicht beider Gewebsanteile berechnen. Bei der biexponentiellen Analyse wird das Gehirn als ein aus zwei homogenen Gewebsarten bestehendes Organ betrachtet.

Die Clearance eines homogenen Gewebes ist im Falle eines Diffusionsgleichgewichtes mit dem Indicator monoexponentiell und kann durch die nachfolgende

exponentielle Gleichung charakterisiert werden:

$$C_{(t)} = C_{(0)} e^{-kt} \quad (21)$$

worin  $C_{(t)}$  = Gewebskonzentration im Zeitpunkt  $t$ ,

$C_{(0)}$  = maximale Konzentration im Augenblick der raschen Injektion (im Zeitpunkt 0),

$e$  = Grundzahl des natürlichen Logarithmus ( $\simeq 2,72$ ),

$k$  = die für die Gewebesclearance charakteristische Konstante.

Diese exponentielle Gleichung kann zwecks Rechenvereinfachung in eine logarithmische überführt werden

$$\log_{10} C_{(0)} - \log_{10} C_{(t)} = Dt, \quad (22)$$

wo  $D$  einer dem  $\log_{10}$  entsprechenden Konstante entspricht ( $D = k/2,30$ )  $2,30$  = Umrechnungsfaktor zum Übergang aus dem natürlichen zum dezimalen Logarithmus ( $\ln x \simeq 2,30 \cdot \log_{10} x$ ). Demzufolge ist  $k = 2,30 \cdot D$ ,  $D$  entspricht dem numerischen Wert der Steilheit der dezimallogarithmischen Clearance-Kurve (würden wir die monoexponentielle Kurve in Einheiten des natürlichen Logarithmus registrieren, dann würde  $k$  unmittelbar die Steilheit der Kurve bedeuten).

$k$  kann auch aus der Halbwertszeit der Komponente ( $T^{1/2}$ ) berechnet werden. Dann erhält man:

$$k = \frac{\ln 2}{T^{1/2}} \simeq \frac{0,693}{T^{1/2}}.$$

Wird die Gl. (15) für eine monoexponentielle Funktion (21) in Anwendung gebracht, so ist  $H = C_{(0)}$  und  $A = C_{(0)}/k$ , d. h.,  $H/A = k$ . Wir erhalten demgemäß die Durchströmung ( $BF$ ) der einzelnen Gewebe:

$$BF = 100 \cdot \lambda \cdot k = 100 \cdot \lambda \cdot \frac{0,693}{T^{1/2}} \quad (\text{ml}/100 \text{ g/min}). \quad (23)$$

Auf Grund dieser Formel und nach Substituierung der Werte von  $\lambda_g$  oder  $\lambda_w$  bzw.  $T^{1/2}$  können wir die Durchströmung der grauen bzw. der weißen Substanz bestimmen (s. Tabelle und Abb. 4). Bei dieser Berechnung bezeichnet der Verlauf der Clearance den Zeitraum, zu welchem sich ihr Wert halbiert.

Da  $k = 2,30 \cdot D$ , können wir auch schreiben:

$$BF = 100 \cdot \lambda \cdot 2,30 \cdot D \quad (\text{ml}/100 \text{ g/min}). \quad (24)$$

### 3. Die Analyse des Anfangsteils der Kurven

Diese Analyse gründet sich auf die empirische Tatsache, daß der Anfangsteil der logarithmischen Clearance-Kurve in den ersten 2 min im Normalfall praktisch *monoexponentiell* verläuft. Aus seiner Steilheit kann somit der CBF wie folgt berechnet werden (s. auch Gl. 17–24):

$$\text{CBF}_{(\text{init})} = 100 \cdot \lambda_g \cdot 2,30 \cdot D_0 \quad (\text{ml}/100 \text{ g/min}), \quad (25)$$

wo  $\lambda_g$  = Verteilungskoeffizient für die graue Substanz ist, weil der Anfangsabschnitt der Kurve im wesentlichen die Durchströmung der grauen Substanz repräsentiert.

$D_0$  = Abnahme der Clearance während 1 min, ausgedrückt in Prozenten einer Dekade.

Obwohl wir wissen, daß die CBF mit dieser Methode nicht exakt zu bestimmen ist, kommen die so erhaltenen Werte der CBF recht nahe und sind als Index für diesen mit Vorteil anzuwenden, zumal sie Änderungen der CBF im Laufe der Messung getreu widerspiegeln.

Diese Art der Analyse verwenden wir besonders bei verschiedenen funktionellen Testen. Da wir bei solchen Belastungen (z. B. Hyperventilation) nicht imstande sind, den Patienten 10 min lang hyperventilieren zu lassen, registrieren wir die Clearance nur während 2 min, und können damit mehrere Tests (Hyperkapnie, Hyper- und Hypotension) beim gleichen Patienten in einer Sitzung anwenden.

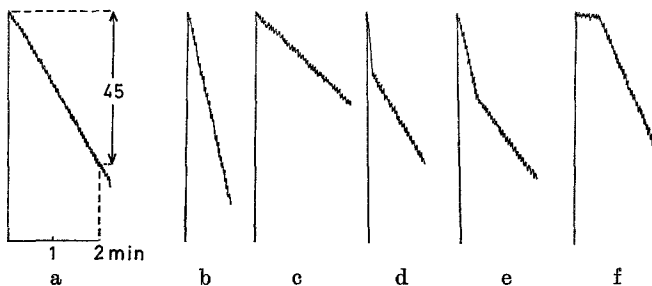


Abb. 6a—f. Verschiedene Typen des Anfangsabschnittes der logarithmischen Clearance-Kurve (Näheres siehe Text)

Steigert oder vermindert sich die Durchströmung während des Meßzeitraumes, so wird der Anfangsabschnitt dementsprechend steiler oder flacher (Abb. 6b und c). In pathologischen Fällen verliert der Anfangsabschnitt zumeist seinen monoexponentiellen Charakter. Über hyperämischen Regionen kann eine 0,5—1 min dauernde Spitzenbildung („tissue peak“) auftreten, welche die pathologisch gesteigerte Durchströmung widerspiegelt (Abb. 6e). Die Spitze ist jener Quote des Indicators proportional, der die pathologischen Gewebe durchströmt hat.

Die andere Form der Spitzenbildung („shunt peak“) dauert nur einige Sekunden und markiert eine stark beschleunigte Passage des Indicators. Sie kann in der Temporalregion, wo große Gehirnarterien oberflächlich liegen, schon normalerweise registriert werden. Wenn sie aber über anderen Regionen beobachtet wird, ist sie für arteriovenöse Aneurysmen und jene Tumoren kennzeichnend, in denen Kurzschlüsse vorhanden sind. Diese sehr schnelle Komponente bedeutet, daß ein Teil des Indicators ohne Diffusion direkt in die Venen gelangt (Abb. 6d).

In manchen derartigen Fällen beobachtet man nur eine pathologisch gesteigerte Durchströmung ohne Spitzenbildung. Zuweilen zeigt sich im Anfangsabschnitt der Kurven eine Plateaubildung, deren Ursprung noch nicht geklärt ist (Abb. 6f).

### Praktische Ausführung der Berechnungen

#### 1. Die Bestimmung der CBF auf Grund der durchschnittlichen Durchströmungszeit des Xenon-133

Nach Ende der Untersuchung wird die Clearance-Kurve jedes einzelnen Detektors zurückgespielt und in linearer Kurvenform auf graduiertem Papier registriert.

Dann kann der CBF mit Hilfe der angegebenen Formel berechnet werden

$$\text{CBF} = 100 \cdot \lambda \cdot \frac{\Delta H}{\Delta A} =$$

$$100 \cdot \lambda \cdot \frac{H - H_{10}}{\Sigma \text{Impulse} - [\text{Rezirk.} + \text{Hintergr.}]} \quad (\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}). \quad (26)$$

Tabelle

Die auf Xenon-133 bezogenen Werte von  $\lambda$ . Verteilungskoeffizient ( $\lambda$ )

Hgb g/100 ml	$\lambda_g$ graue Substanz	$\lambda_w$ weiße Substanz	$\lambda$ Gesamthirn
7	0,96	1,80	1,30
8	0,94	1,76	1,27
9	0,92	1,71	1,24
10	0,89	1,67	1,20
11	0,88	1,64	1,18
12	0,85	1,60	1,15
13	0,84	1,57	1,13
14	0,82	1,53	1,10
15	0,80	1,50	1,08
16	0,79	1,47	1,06
17	0,77	1,44	1,04
18	0,75	1,41	1,02

Der Wert von  $\lambda$  ist aus der Tabelle zu entnehmen. Da Xenon sich in den roten Blutkörperchen besser als im Plasma löst, ist  $\lambda$  vom Hämoglobingehalt des Blutes abhängig. Es ist deshalb empfehlenswert, den Hämoglobinwert bei jeder Untersuchung zu bestimmen. Die Korrektur durch  $\lambda$  ermöglicht es, einerseits die erhaltenen Werte mit jenen, die durch andere Indikatoren (z. B.  $^{85}\text{Kr}$ ) gewonnen wurden, zu vergleichen, andererseits können wir nur auf diese Art exakte Daten zu den die graue und weiße Substanz betreffenden Berechnungen gewinnen. Die Resultate werden nicht wesentlich beeinflusst, die Berechnungen aber vereinfacht, wenn wir für  $\lambda$  einen einheitlichen Wert einsetzen und in der Praxis  $\lambda = 1,15$  verwenden.

$\Delta H$  =  $H - H_{(10)}$  (s. Abb.3)

$H$  = die (auf 1 min bezogene) maximale Impulszahl am Anfang der Clearance

$H_{(10)}$  = die Höhe der Kurve am Ende der 10 min-Clearance in Impulszahl/min ausgedrückt. Beide  $H$ -Werte sind an den Einteilungen des Registrierpapiers leicht abzulesen.

- 100 = Umrechnungskonstante, da der CBF-Wert für 100 g Hirngewebe angegeben wird
- $\Sigma$  Impulse = 14. Dieser Wert ist praktisch der während 10 min registrierten Gesamtpulszahl gleich und kann vom Zähler abgelesen werden
- Hintergrund = der vor der Untersuchung für jeden Detektor erhobene, auf 10 min bezogene Wert
- Rezirkulation = normalerweise beträgt diese nur 3–4% der Gesamtpulszahl und kann demnach vernachlässigt werden. Jedoch kann sie bei ausgesprochener Unzulänglichkeit der Ventilation, falls der arterielle  $\text{CO}_2$ -Partialdruck abnorm erhöht ist oder wenn der Patient (z. B. in der Narkose) das Xenon wieder einatmet, ein erhebliches Maß erreichen. In solchen Fällen ist es zweckmäßig, die Rezirkulation direkt zu messen und die Werte dementsprechend zu korrigieren. Wenn wir gleiche Mengen Xenon-133 i. v. injizieren, so ist die über dem Schädel gemessene Aktivitätskurve gleich der Rezirkulation.

## 2. Die biexponentielle Analyse

Diese ist vorwiegend von theoretischer Bedeutung. Die Clearance-Methode wird in der Praxis hauptsächlich bei fokalen Hirnläsionen angewendet, wo sich die Durchblutung von mehreren pathologischen Komponenten zusammensetzt. In diesen Fällen kann die biexponentielle Analyse nicht verwendet werden, daher können wir von ihrer Schilderung absehen (s. Abb. 4). Wir möchten jedoch bemerken, daß die Computer-Analyse exaktere Daten zu liefern vermag als die oben auseinander-gesetzte graphische Analyse [32].

## 3. Die Analyse des Anfangsteils der Kurven

Beim Rückspiel der 2 min Clearance der funktionellen Tests registriert der Schreiber unmittelbar eine logarithmische Kurve. Die hier zur Anwendung kommende Formel ist:

$$\text{CBF}_{(\text{init})} = 100 \cdot \lambda_g \cdot 2,3 \cdot D \quad (\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}). \quad (27)$$

Auf Grund praktischer Überlegungen rechnen wir stets mit dem Werte  $\lambda_g = 0,88$ , denn  $0,88 \cdot 2,3 = 2,0$ . Deshalb muß  $D_0$ , also die Verringerung der Indikatorkonzentration im Laufe 1 min, nur mit dem Faktor 2 multipliziert werden und  $\text{CBF}_{(\text{init})}$  ist gleich der Wertebnahme der Clearance in den ersten 2 min, ausgedrückt in Einheiten der Dekade. Dieser Wert ist aber auf den Graduierungen des Papiers direkt ablesbar (Abb. 6a). Die Rezirkulation und die Hintergrundaktivität können außer acht gelassen werden, da sie für das Zustandekommen des Anfangsteils der Kurve nur eine zu vernachlässigende Rolle spielen.

## Besprechung

Bei Untersuchungen der Hirndurchblutung CBF mit radioaktiven Edelgasen gehen wir, wie oben, von theoretisch idealen Umständen aus, die im lebenden Organismus nicht bestehen. So erhebt sich mit Recht

die Frage, ob die oben dargelegte Xenon-Clearance tatsächlich die CBF repräsentiert. Diese Frage können wir mit einigen Vorbehalten bejahen. Sie ist in zahlreichen Arbeiten diskutiert worden, die wir nur in ihren wichtigsten Gruppen nennen:

*Literatur für Physiologie:* [1, 5, 6, 12, 16, 23, 24, 25, 31, 32, 39, 49, 50, 54, 57, 60, 64, 65, 72, 75, 80, 81, 90].

*Literatur über Tierexperimente:* [2, 3, 20, 27, 79].

*Literatur für klinische Untersuchungen und Anwendung:* [4, 7, 8, 9, 11, 13, 17, 18, 19, 21, 26, 33, 35, 36, 37, 38, 40, 44, 46, 51, 55, 59, 61, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 76, 77, 78, 91, 92, 93, 94].

*Zusammenfassende Arbeiten:* [15, 22, 30, 43, 52, 53].

TÖNNESEN u. SEJRSEN [79] haben in Tierversuchen nachgewiesen, daß die Xenon-Clearance die echte Durchströmung widerspiegelt. Der am Gastrocnemius-Präparat von Katzen durch unmittelbare Tropfenzählung gewonnene Durchströmungswert stimmt mit dem durch Xenon-Clearance erhaltenen sehr wohl überein.

Mit der Injektion des Xenon-133 in die Arteria carotis interna bringen wir eine isolierte Gehirn-Clearance zustande. Bei unsachgemäßer Injektion (Kontaminierung des Arteria carotis externa-Gebietes) oder bei verminderter Ventilation der Alveolen gewinnen wir, wie erwähnt, zu niedrige Werte. Diese Fehlerquellen sind aber leicht zu eliminieren (Einspritzung von Evans-Blue und aPCO<sub>2</sub>-Analyse).

Wie bei KETYS Stickstoffoxydul-Methode [48—50] gilt auch hier der Grundsatz, daß eine Durchströmung nur in Geweben meßbar ist, in denen eine Perfusion überhaupt stattfindet, denn andernfalls kann kein Isotop ins Gewebe gelangen. Praktisch bedeutet dies, daß wir bei der Ausschaltung eines Hirnbezirkes aus dem Kreislauf außerstande sind, diese Tatsache nachzuweisen. Eine unternormale Perfusion kann nachgewiesen werden, ein gänzlicher Stillstand der Strömung bleibt aber unentdeckt. Da sich die Aktivität übereinanderliegender Gewebsteile bei der Messung summiert und die aus den angrenzenden Regionen stammende Streustrahlung die Differenzen zwischen den Regionen nivelliert, vermindert sich die Selektivität der Messungen und man nimmt mit Recht an, daß der CBF tatsächlich größere Variationen aufweist, als sie mit der Methode erhalten werden können.

Die oben geschilderten Ausführungen lassen sich aus der Kety-Zierlerschen Analyse ableiten.

Die Voraussetzung der biexponentiellen Analyse, das Gehirn bestehe allein aus zwei Gewebskomponenten, bedeutet eine beträchtliche Vereinfachung des wirklichen Tatbestandes. Trotzdem können wir in Normalfällen und bei diffusen (z. B. senilen) Hirnschädigungen, wobei

im wesentlichen quantitative Alterationen bestehen, ihre Anwendung versuchen [32]. Bei den meisten fokalen Gehirnerkrankungen verändert sich aber — nach den bisherigen Erfahrungen — die Durchblutung auch qualitativ und es treten neue Komponenten hinzu. Unter solchen Umständen ist die biexponentielle Analyse nicht mehr brauchbar, und die mittels Berechnungen erhaltenen Werte sind nicht zuverlässig. In diesen Fällen liefert aber die Analyse des Anfangsteils der Kurven mehr Informationen als nur die CBF-Werte allein (s. o.).

Die gleichzeitige Registrierung und Betrachtung sämtlicher Kurven mit Hilfe eines Oszilloskops oder einer Polaroidkamera kann den Meßvorgang (keine Speicherung) und die Auswertung beträchtlich beschleunigen (Arbeiten 86, 87, 88). Die Erfassung der  $\gamma$ -Strahlung in zwei Ebenen würde es ermöglichen, ein plastischeres Bild von der Lokalisation der Läsionen zu gewinnen. Die Lösung dieser technischen Probleme ist bereits im Gang.

Theoretisch wäre es möglich, allein auf Grund der maximalen Höhe der Clearance-Kurve Rückschlüsse auf die Durchblutung zu machen, weil die Menge des in den verschiedenen Regionen ankommenden Xenons der Durchblutung proportional ist. Diese Methode würde aber mehrere Fehlerquellen mit sich bringen, nämlich bei Verwendung einer Szintillationskamera (Anger) müßte nicht nur eine Verminderung der Selektivität der Untersuchung in Kauf genommen, sondern auch auf die Möglichkeit einer Analyse der Kurven verzichtet werden. Die Applikation positronenstrahlender, inerte Indikatoren (z. B.  $^{13}\text{N}_2$ ) könnte bezüglich Lokalisierbarkeit und Selektivität einen weiteren Fortschritt bedeuten, gehört aber zu den Aufgaben der Zukunft.

Diese Darstellung sollte von den bisherigen klinischen Erfahrungen ausgehend einen kurzen zusammenfassenden Überblick geben und Theorie, Ausführung und Problematik der Methode darlegen.

### Literatur

1. ANDERSEN, A. M., and J. LADEFOGED: Relationship between hematocrit and solubility of  $^{133}\text{Xe}$  in blood. *J. pharm. Sci.* **54**, 1684 (1965).
2. APPELGREN, K. L., D. H. LEWIS, and E. HÄGGENDAL: A solid state needle detector for the determination of regional blood flow in the brain and the kidney by the  $\text{Kr}^{85}$  clearance method. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **17**, 511 (1965).
3. BALDY-MOULINIER, M., and D. H. INGVAR: EEG frequency content related to regional blood flow of cerebral cortex in cat. *Exp. Brain Res.* (im Druck).
4. BETETA, E., P. SCHEINBERG, O. M. REINMUTH, S. SHAFEEY, and S. SHIMOJOYO: Simultaneous bilateral cerebral blood flow and metabolism with arteriographic correlation in unilateral brain infarction or hemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **28**, 335 (1965).
5. BETZ, E., D. H. INGVAR, N. A. LASSEN, and F. W. SCHMAHL: Regional blood flow in the cerebral cortex, measured simultaneously by heat and inert gas clearance. *Acta physiol. scand.* **67**, 1 (1966).



6. BROCK, M., D. H. INGVAR, and C. W. SEM-JACOBSEN: Regional cerebral blood flow measured in deep structures of the brain by means of a new betasensitive semiconductor needle-detector. *Exp. Brain Res.* (im Druck).
7. CRONQVIST, S., R. EKBERG, and D. H. INGVAR: Regional cerebral blood flow related to neuroradiological findings. *Acta neurol. scand. Suppl.* **14**, 176 (1965).
8. — D. H. INGVAR, and N. A. LASSEN: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow related to neuroradiological findings. *Acta radiol.* **5**, 760 (1966).
9. —, and F. LAROCHE: Transitory "hyperaemia" in focal cerebral vascular lesions studied by angiography and regional cerebral blood flow measurements. *Brit. J. Radiol.* **40**, 270 (1967).
10. DANIELS, F.: *Mathematical preparation for physical chemistry*. New York: McGraw-Hill Book Co. 1956.
11. EKBERG, R., S. CRONQVIST, and D. H. INGVAR: Regional cerebral blood flow in cerebrovascular disease. *Acta neurol. scand. Suppl.* **14**, 164 (1965).
12. FIESCHI, C., A. AGNOLI, N. BATTISTINI, and L. BOZZAO: Relationships between cerebral transit time of non-diffusible indicators and cerebral blood flow. A comparative study with Krypton<sup>85</sup> and radioalbumin. *Experientia* (Basel) **22**, 189 (1966a).
13. — — — — Regional cerebral blood flow in patients with infarcts. A study with the <sup>85</sup>Kr clearance technique. *Arch. Neurol. (Chic.)* **15**, 653 (1966b).
14. — — — — Mean transit time of a non-diffusible indicator as an index of regional cerebral blood flow. *Transactions of the American Neurological Association* 1966c.
15. FOG, M.: *Über vasomotorische Reaktionen der Pia-Arterien* (dänisch), LEVIN u. MUNKSGAARD, eds. Dissertation, Copenhagen 1934.
16. FREEMAN, J., and D. H. INGVAR: Elimination by hypoxia of cerebral blood flow autoregulation and EEG relationship. *Exp. Brain Res.* (im Druck).
17. GÉRAUD, J., A. BES, M. DELPLA, J. P. MARC-VERGNES, and B. GUIRAUD: Measurement of regional cerebral blood flow by intra-carotid injection of Xenon<sup>133</sup> in cerebral vascular accidents. *Acta neurol. scand. Suppl.* **14**, 169 (1965).
18. — — A. RASCOL et J. P. MARC-VERGNES: Mesure du débit sanguin cérébral au Krypton 85. Quelques applications physio-pathologiques et cliniques. *Rev. neurol.* **108**, 542 (1963).
19. GLASS, H. I., and A. M. HARPER: Measurement of regional blood flow in cerebral cortex of man through intact skull. *Brit. med. J.* **1963** **II**, 593.
20. HADJI-DIMO, A. A., R. EKBERG, and D. H. INGVAR: Effects of ethyl alcohol on EEG and cortical blood flow in cat. (Im Druck.)
21. — D. S. OECONOMOS, N. A. LASSEN, and D. H. INGVAR: Débit sanguin cérébral régional et ses aspects cliniques. (Im Druck.)
22. HARPER, A. M.: Physiology of cerebral blood flow. *Brit. J. Anaesth.* **37**, 225 (1965).
23. — Autoregulation of cerebral blood flow; the influence of arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **29**, 398 (1966).
24. —, and R. BELL: The effect of metabolic acidosis and alkalosis on the blood flow through the cerebral cortex. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **26**, 341 (1964).

25. HÄGGENDAL, E.: Blood flow autoregulation of the cerebral grey matter with comments on its mechanism. *Acta neurol. scand. Suppl.* **14**, 104 (1965).
26. — D. H. INGVAR, N. A. LASSEN, N. J. NILSSON, G. NORLÉN, I. WICKBOM, and N. ZWETNOW: Pre- and postoperative measurements of regional cerebral blood flow in three cases of intracranial arteriovenous aneurysms. *J. Neurosurg.* **12**, 1 (1965).
27. —, and B. JOHANSSON: Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs. *Acta physiol. scand. Suppl.* **66**, 258, 27 (1965).
28. HOEDT-RASMUSSEN, K.: Regional cerebral blood flow in man. The intra-arterial injection method, procedure and normal values. *Der Hirnkreislauf in Forschung und Klinik. Kongreßband des II. Internat., S. 166. Salzburger Symposions 1964.*
29. —  $Kr^{85}$  and  $Xe^{133}$  injected intraarterially to measure regional blood flow in brain. *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, 6. Band. München: Urban & Schwarzenberg 1965.
30. — Regional cerebral blood flow. Te intra-arterial injection method. Copenhagen: Munksgaard 1967.
31. —, and E. SKINHØJ: Transneural depression of the cerebral hemispheric metabolism in man. *Acta neurol. scand.* **40**, 41 (1964).
32. — — In vivo measurements of the relative weights of grey and white matter in the human brain. *Neurology (Minneap.)* **16**, 515 (1966).
33. — — O. PAULSON, J. EWALD, J. K. BJERRUM, A. FAHRENKRUG, and N. A. LASSEN: Regional cerebral blood flow in acute apoplexy with demonstration of local hyperemia ("The luxury perfusion syndrom" of brain tissue). *Arch. Neurol. (Chic.)* **17**, 271 (1967).
34. — E. SVEINSDOTTIR, and N. A. LASSEN: Regional cerebral blood flow in man determined by the intra-arterial injection of radioactive inert gas. *Circulat. Res.* **18**, 237 (1966).
35. INGVAR, D. H.: Regional cerebral blood flow in focal cerebral disorders. *Der Hirnkreislauf in Forschung und Klinik. Kongreßband des II. Internat., S. 172. Salzburger Symposions 1964.*
36. — The pathophysiology of the stroke related to findings in EEG and to measurements of regional cerebral blood flow. *Thule International Symp.*, S. 105—122, *Stroke* **19**,—21. 4. 1966.
37. — The pathophysiology of occlusive cerebrovascular disorders, related to neuroradiological findings, EEG and measurements of regional cerebral blood flow. *Contrib. to the 18th Scand. Congr. of Neurology*, 1967.
38. — M. BALDY-MOULINIER, I. SULG, and S. HORMAN: Regional cerebral blood flow related to EEG. *Acta neurol. scand. Suppl.* **14**, 41, 179 (1965).
39. — S. CRONQVIST, R. EKBERG, J. RISBERG, and K. HØEDT-RASMUSSEN: Normal values of regional cerebral flow in man, including flow and weight estimates of grey and white matter. *Acta neurol. scand. Suppl.* **14**, 72 (1965).
40. — E. HÄGGENDAL, N. J. NILSSON, P. SOURANDER, I. WICKBOM, and N. A. LASSEN: Cerebral circulation and metabolism in a comatose patient. *Arch. Neurol. (Chic.)* **11**, 13 (1964).
41. —, and N. A. LASSEN: Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man. *Lancet* **1961 II**, 806.
42. — — Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton 85. *Acta physiol. scand.* **54**, 325 (1962).

43. INGVAR, D. H., and N. A. LASSEN: Methods for cerebral blood flow measurements in man. *Brit. J. Anaesth.* **37**, 216 (1965).
44. —, and I. SULG: Regional cerebral blood flow and EEG frequency content in man. (In press.)
45. ISBISTER, W. H., P. F. SCHOFIELD, and B. TORRANCE: Cerebral blood flow estimated by  $^{133}\text{Xe}$  clearance technique. *Arch. Neurol. (Chic.)* **14**, 512 (1966).
46. JENNETT, W. B., A. M. HARPER, and F. C. GILLESPIE: Measurement of regional cerebral blood flow during carotid ligation. *Lancet* **1966 II**, 1162.
47. JENSEN, K. B., K. HØEDT-RASMUSSEN, E. SVEINSDOTTIR, B. M. STEWART, and N. A. LASSEN: Cerebral blood flow evaluated by inhalation of  $^{133}\text{Xe}$  and extracranial recording: A methodological study. *Clin. Sci.* **30**, 485 (1966).
48. KETY, S. S.: General principles and problems in the measurement of cerebral circulation by means of inert, diffusible tracers. *Der Hirnkreislauf in Forschung und Klinik. Kongreßband des II. Internat., S. 150, Salzburger Symposions 1964.*
49. —, and C. F. SCHMIDT: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Amer. J. Physiol.* **143**, 53 (1945).
50. — — The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J. clin. Invest.* **27**, 476 (1948).
51. LARSEN, O. A., N. A. LASSEN, and F. QUADE: Blood flow through human adipose tissue determined with radioactive Xenon. *Acta physiol. scand.* **66**, 337 (1966).
52. LASSEN, N. A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man determined by the inert gas diffusion method. Copenhagen: Christensens Bogtrykkeri 1958.
53. — Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.* **39**, 183 (1959).
54. — Autoregulation of cerebral blood flow. *Suppl. I. Circulat. Res.* **14** and **15**, 201 (1964).
55. — Cerebral blood flow in man determined by inert gas methods hyperbaric oxygenation. *Proc. of the II. Int. Congress*, p. 161, Glasgow 1964.
56. — Regional cerebral perfusion studied by intra-arterial injection of  $\text{Kr}^{85}$  or  $\text{Xe}^{133}$ : theoretical considerations. *Der Hirnkreislauf in Forschung und Klinik. Kongreßband des II. Internat., S. 159, Salzburger Symposions 1964.*
57. — The luxury-perfusion syndrom and its possible relation to acute metabolis acidosis localized within the brain. *Lancet* **1966 II**, 1113.
58. — On the theory of the local clearance method for measurement of blood flow including a discussion of its application to various tissues. *Acta med. scand. Suppl.* **472** (1967).
59. — I. FEINBERG, and M. H. LANE: Bilateral studies of cerebral oxygen uptake in young and aged normal subjects and in patients with organic dementia. *J. clin. Invest.* **39**, 491 (1960).
60. —, and K. HØEDT-RASMUSSEN: Human cerebral blood flow measured by two inert gas techniques. Comparison of the Kety-Schmidt method and the intra-arterial injection method. *Circulat. Res.* **19**, 681 (1966).
61. — — S. C. SØRENSEN, E. SKINHØJ, S. CRONQVIST, B. BODFORSS, and O. H. INGVAR: Regional cerebral blood flow in man determined by Krypton-85. *Neurology (Minneap.)* **13**, 719 (1963).

62. LASSEN, N. A., and D. H. INGVAR: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. *Experientia* (Basel) **17**, 62 (1961).
63. — — Regional cerebral blood flow measurement in man. *Arch. Neurol.* (Chic.) **9**, 615 (1963).
64. —, and A. KLEE: Cerebral blood flow determined by saturation and desaturation with Krypton-85. *Circulat. Res.* **16**, 26 (1965).
65. —, and O. MUNCK: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive Krypton. *Acta physiol. scand.* **33**, 30 (1955).
66. — — Cerebral blood flow in arteriovenous anomalies of the brain determined by the use of radioactive Krypton-85. *Acta psychiat. (Kbh.)* **31**, 71 (1956).
67. — — and E. R. TOTTEY: Mental function and cerebral oxygen consumption in organic dementia. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **77**, 126 (1957).
68. LINDEN, L.: The effect of stellate ganglion block on cerebral circulation in cerebrovascular accidents. *Acta med. scand. Suppl.* **301**, 1 (1955).
69. LOEB, C., and C. FIESCHI: Electroencephalograms and regional cerebral blood flow in cases of brain infarction. Recent advances in Clin. Neurophysiol. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.* **25** (1967).
70. LOKEN, M. K., R. PIERCE, J. RESCH, N. LASSEN, and D. INGVAR: Regional circulation in the brain using a scintillation (Anger) camera. *Minn. Med.* **50**, 497 (1967).
71. MCHENRY, L. C.: Cerebral blood flow studies in middle cerebral and internal carotid artery occlusion. *Neurology* (Minneap.) **16**, 1145 (1966).
72. MUNCK, O., and N. A. LASSEN: Bilateral cerebral blood flow and oxygen consumption in man by use of Krypton-85. *Circulat. Res.* **5**, 163 (1957).
73. OBRIST, W. D., L. SOKOLOFF, N. A. LASSEN, M. H. LANE, R. N. BUTLER, and I. FEINBERG: Relation of EEG to cerebral blood flow and metabolism in old age. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **15**, 610 (1963).
74. PAULSON, O. B., S. CRONQVIST, J. RISBERG, and F. JEPPESEN: Regional cerebral blood flow: A comparison of 8-detector and 16-detector equipments. (Im Druck.)
75. REIVICH, M.: Arterial  $P_{CO_2}$  and cerebral hemodynamics. *Amer. J. Physiol.* **206** (I), 25 (1964).
76. SHENKIN, H. A.: Bilateral cerebral blood flow (Studies in patients with brain tumours. *Arch. Neurol.* (Chic.) **4**, 365 (1961).
77. SKINHØJ, E., and K. HØEDT-RASMUSSEN: The cerebral metabolic rate in sequelae of head injuries. *Proc. Eight Internat. Congress of Neurol.* 1965.
78. SOKOLOFF, L.: Cerebral blood flow measured with radioisotopes. *Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes*. U.S. Atomic Energy Commission 1964.
79. TØNNESSEN, K. H., and P. SEJRSEN: Inert gas diffusion method for measurement of blood flow. Comparison of bolus injection to directly measured blood flow in the isolated gastrocnemius muscle. *Circulat. Res.* **10**, 552 (1967).
80. VEALL, N., and B. L. MALLAT: The partition of trace amounts of Xenon between human blood and brain tissue at 37° C. *C. Physiol. in Med. Biol.* **10**, 375 (1965).
81. — — Regional cerebral blood flow determination by  $^{133}\text{Xe}$  inhalation and external recording: The effect of arterial recirculation. *Clin. Sci.* **30**, 353 (1966).
82. — — The  $\text{Xe}^{133}$  inhalation technique for regional cerebral blood flow studies. *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, 7. Band. München: Urban & Schwarzenberg 1967.

83. WAGNER, H. N.: Regional blood flow measurements with Krypton-85 and Xenon-133. Dinamic Clinical Studies with Radioisotopes. U.S. Atomic Energy Commission 1964.
84. ZIERLER, K. L.: Circulation times and the theory of indicator dilution methods for determining blood flow and volume. Handbook of Physiology, Sect. 2: Circulation vol. 1, Amer. Physiol. Soc., p. 585 (1962).
85. — Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. Circulat. Res. 16, 309 (1965).
- 86—94. CBF and CSF. IIIrd. International Symposium on Cerebral Blood Flow and Cerebro-Spinal Fluid. Lund-Copenhagen May 9.—11. 1968. Scand. J. clin. Lab. Invest. 1968, Suppl. 102 (im Druck).

Das internationale Symposium in Lund und Kopenhagen (9.—11. 5. 1968) beschäftigte sich mit den aktuellen Problemen der Cerebrospinal-Flüssigkeit und der Cerebraldurchblutung. Das ganze Material des Symposiums wird als Supplement des Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1968, 102 ausgegeben. Von den Vorträgen sind die von LASSEN (XI I), KENNEDY et al. (XI K), HAÏSS et al. (XI L) methodisch wichtig, die von LASSEN und PÁLVÖLGYI (XIII D) für CO<sub>2</sub>-Veränderungen, von PÁLVÖLGYI (XV B), PAULSON (XVI C), SULG et al. (XVI D) und HØEDT-RASMUSSEN et al. (XVI F) für Hirnerkrankungen bedeutungsvoll.

Dr. R. PÁLVÖLGYI  
Attila ut 23  
Budapest I (Ungarn)