

プロスタサイクリン(PGI₂)による人為的低血圧時の ネコの局所脳血流および炭酸ガス反応性に及ぼす影響

奈良県立医科大学麻酔科学教室

長 畑 敏 弘

EFFECTS OF PROSTACYCLIN (PGI₂) ON REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW AND CO₂ REACTIVITY DURING INDUCED HYPOTENSION IN CATS

TOSHIHIRO NAGAHATA

Department of Anesthesiology, Nara Medical University

Received July 29, 1994

Abstract: The effects of Prostacyclin (PGI₂) on regional blood flow (r-CBF) and CO₂ reactivity were studied in experimental hypotension with cats.

The 19 cats, weighing 1.6-4.0 kg, were divided in two groups, PGI₂ administration group (n=10) and the control (n=9). Animals were anesthetized with midazolam, fentanyl, pancuronium and nitrous oxide/oxygen by mechanical ventilation.

Closed cranial-windows were prepared on the bilateral parietal bone, through which r-CBF was measured by laser Doppler flowmetry, and intracranial pressures were recorded.

Under induced hypotension with PGI₂ (30 % reduced from the control value), r-CBF was significantly decreased at 88.9 %.

In steady states of hypo-, normo-, and hypercarbia, the CO₂ reactivity of r-CBF ($\Delta\%r\text{-CBF}/\Delta\text{Paco}_2$) was calculated and compared between the control group and PGI₂ group.

There were no significant changes in CO₂ reactivity of r-CBF. We concluded that r-CBF was attenuated by PGI₂ administration which had no effects on CO₂ reactivity.

Index Terms

vascular CO₂ reactivity, prostacyclin (PGI₂), regional cerebral blood flow, laser-Doppler flowmetry, cat

序

プロスタサイクリン(PGI₂)は主として血管内皮細胞においてアラキドン酸から産生され、強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する内因性因子である¹⁻³⁾。その特性が血管拡張薬、抗血小板凝集薬として臨床に利用されている。また PGI₂投与による脳血管への効果については、脳動脈の虚血モデルに PGI₂を投与し虚血脳の微小循環系への影響を調べた研究^{4,5)}や内因性の PGI₂の脳循環に関する研究^{6,7)}などがある。しかし外因性 PGI₂の脳血

流に及ぼす影響を調べた報告は少なく、低血圧時の脳血流に及ぼす影響を調べた研究としては、イヌでの静脈内投与による 63 % 血圧低下時の脳血流量は 30 % 減少(microsphere 法)⁸⁾するという報告のみである。本研究は、ミダゾラム、フェンタニル麻酔下のネコに PGI₂を投与し低血圧麻酔をおこなった時の局所脳血流(以下 r-CBF)への影響及び CO₂反応性を検討した。

対象および方法

体重 1.6~4.0 Kg の成猫 19 匹を使用した。奈良県

立医科大学における動物実験委員会の許可のもとに実験を行なった。エーテル吸入にて麻酔導入し、パンクロニウム・プロマイド(0.5 mg/kg)を筋肉内投与にて不動化させ、経口的に気管内挿管した。麻酔維持は動、静脈ライン確保までセボフルラン1%, 笑気64%, 酸素35%で行った。適正な換気および麻酔深度を保つため持続的モニターとしてカブノメーター(横河ヒューレットパッカー社製), 麻酔ガス濃度測定装置(アコマ社製)を装着し, 人工呼吸(ハーバード式人工呼吸器)で, 動脈血炭酸ガス分圧(以下 PaCO₂)が約20 mmHgとなる過換気を行い, ついで呼吸回数, 換気量を変えずに PaCO₂が約35 mmHgを保つように吸気中に炭酸ガスを付加した。1%リドカインによる単径部の局所麻酔後, 持続動脈圧モニターおよび動脈血採血用として大腿動脈に, 薬剤および輸液注入用として大腿静脈にそれぞれカニューレーションした。輸液は乳酸リンゲル液を持続点滴(3 ml/kg/hr)し, 麻酔の維持は上記のライン確保が終了した時点でセボフルランを中止し, 笑気65%, 酸素35%の吸入, ミダゾラム(5 mg/kg/hr), フェンタニル(50 μg/kg/hr), パンクロニウム(0.2 mg/kg/hr)の持続投与(GONLA)を, 実験終了まで行った。

猫の頭部を0.25%ブピバカインにて局所麻酔した後stereotaxic frameに固定し, 前頭部から後頭部にかけて正中切開を行い, 頭蓋骨を露出させ, 頭頂骨の側頭部(中大脳動脈の支配領域)にpower drillを用いて直径7~8 mmのburr holeを左右2個作製した(cranial-window)。穿頭時, ドリルの摩擦による脳表の加熱による組織の損傷を避けるため生理的食塩水滴下を行い, 硬膜を除去し, cranial window内を人工髄液(清水製薬社)で満たし, カバークラスで被い, 周囲をAlonalpha(α-cyanoacrylate monomer)にて固定した(closed cranial-window)。cranial-windowのカバークラス上にlaser Doppler flowmeter(Advance社 Model ALF 21)を装着し局所脳血流を測定し, 頭蓋内圧モニター用に塩化ビニルチューブをcranial-window内に挿入固定した。心拍数, 頭蓋内圧, 平均動脈圧, 局所脳血流を持続モニターし, 動脈血ガスは, ABL2(Radiometer, Denmark)にて測定し, 代謝性アシドーシスは重炭酸ナトリウムにて適宜補正した。また体温は保温パッドを用いて36.5-38.5°Cに保持した。各種測定器具の装置をセットした後, 終末呼気セボフルラン濃度が0.05%以下であることを確認し, 30分間の血行動態の安定を確かめた。GONLA麻酔下の19匹を任意にPGI₂非投与群(Control群)9匹とPGI₂投与群10匹に分け, それぞれ以下の実験を行った。

実験1. Control群(n=9)

換気条件を変更せず, 付加炭酸ガスの流量を調節することにより動脈血炭酸ガス分圧(PaCO₂)をnormocapnia, hypocapnia, hypercapnia(PaCO₂をそれぞれ約35, 20, 55 mmHg)の順に変化させ, 各々の条件下で10分間一定換気を行い, r-CBF及び上記パラメーター, 血液ガスを測定した。

実験2. PGI₂投与群(n=10)

PGI₂投与前にまずnormocapnia時のr-CBF, 各種パラメーターを計測, 次に換気条件を変えずnormocapniaのままPGI₂持続投与により平均動脈圧を約30分で30%低下させた。以後PGI₂持続投与したまま実験1と同様, hypocapnia, normocapnia, hypercapniaをそれぞれ10分間保ち上記パラメーターを測定した。

r-CBFをnormocapnia時の値を100%とした%変化率で示し, hypocapnia, normocapnia間, normocapnia, hypercapnia間のそれぞれのPaCO₂変化に伴うr-CBFの変化を個々の症例で最も適合する回帰直線を最小二乗法で求めて局所脳血流変化率(Δ r-CBF/ Δ CO₂)として計算しControl群, PGI₂群間で比較検討した。全ての値はMean±S. E.で示した。統計検定をおこなうにあたり, 各群の正規性の検定を調べたが, すべてに正規性が認められなかったため, 独立二群の比較はMann Whitney検定, 関連二群の比較はWilcoxon検定で行い, 危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

各群の循環系パラメーターおよび血液ガスデータをTable 1, 2, 3に示す。実験1においてControl群では, 心拍数はnormocapnia時の177.4±10.4(回/分)からhypocapnia時の195.1±12.0(回/分)と有意に増加した。平均動脈圧, 頭蓋内圧, PaCO₂, ヘモグロビン値は各条件間で有意な変化は見られなかった(Table. 1)。実験2でPGI₂投与により, 心拍数は201.4±10.2(回/分)から225.6±10.8(回/分)と有意に増加し(Table. 2), hypocapniaでは更に234.5±10.7(回/分)と増加した(Table 3)。平均動脈圧は, PGI₂投与中PaCO₂を変動させた各条件間では有意な変化は認められなかった(Table 3)。頭蓋内圧, ヘモグロビン値は全経過中, 有意な変化は示さなかった(Table 3)。PGI₂投与前で動脈血酸素分圧はPGI₂投与により177.6±9.4(mmHg)から155.5±14.7(mmHg)と有意に低下したが(Table 2), PGI₂投与中PaCO₂を変動させた各条件間では有意な変化はなかった(Table 3)。

PGI₂の平均投与量は0.2 μg/kg/minであった。PGI₂

Table 1. Hemodynamic variables (heart rate, mean arterial pressure), intra cranial pressure and blood gas parameter with modified PaCO₂ (control group)

	NORMO	HYPO	HYPER
Heart rate (beat•min ⁻¹)	177.4±10.37	195.10±11.95*	177.50±12.08
Mean arterial pressure (mmHg)	138.5±9.40	128.60±7.58	132.70±7.95
Intra cranial pressure (mmHg)	5.71±0.94	5.57±0.84	5.85±1.10
Blood gas analysis			
pH	7.40±0.02	7.57±10.03*	7.22±0.02*
PaCO ₂ (mmHg)	35.05±0.87	20.31±0.84	57.13±1.80
PaO ₂ (mmHg)	186.53±15.06	175.86±17.37	170.75±9.36
HCO ₃ ⁻ (mEq•l ⁻¹)	21.30±0.88	19.70±1.16*	22.04±0.68
Hb (g•l ⁻¹)	11.66±0.71	12.1±0.71	12.20±0.62

Data are mean±S. E. *Statistical difference from normocapnia ; P<0.05
NORMO : normocapnia HYPO : Hypocapnia HYPER : hypercapnia

Table 2. Change of hemodynamic variables (heart rate, mean arterial pressure), Intra cranial pressure and blood gas parameter by PGI₂ administration under normocapnia

	HR (beat•min ⁻¹)	MAP (mmHg)	ICP (mmHg)	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mEq•l ⁻¹)	Hb (g•l ⁻¹)
Pre-PGI ₂	201.40 (10.20)	131.40 (8.34)	6.60 (0.62)	7.39 (0.02)	34.66 (0.38)	177.60 (9.36)	20.45 (0.56)	10.51 (0.82)
Post-PGI ₂	225.60* (10.76)	92.80* (5.06)	7.40 (0.72)	7.39 (0.02)	33.86 (0.92)	155.46* (14.72)	19.91 (0.65)	10.49 (0.81)

Data are mean (±S. E.) *Statistical difference from Pre PGI₂ administration ; P<0.05
HR : Heart rate MAP : Mean arterial pressure ICP : Intra cranial pressure

Table 3. Hemodynamic variables (heart rate, mean arterial pressure), intra cranial pressure and blood gas parameter with modified PaCO₂ (PGI₂ group)

	NORMO	HYPO	HYPER
Heart rate (beat•min ⁻¹)	225.60±10.76	234.50±10.67*	205.90±10.50*
Mean arterial pressure (mmHg)	92.80±5.06	83.90±7.23	93.40±7.86
Intra cranial pressure (mmHg)	7.40±0.72	7.00±0.68	7.70±0.83
Blood gas analysis			
pH	7.39±0.02	7.55±0.02*	7.20±0.02*
PaCO ₂ (mHg)	33.86±0.92	22.8±0.80	58.97±2.12
PaO ₂ (mmHg)	155.46±14.72	157.50±15.6	163.30±15.75
HCO ₃ ⁻ (mEq•l ⁻¹)	19.91±0.65	19.66±0.79	21.03±0.54
Hb (g•l ⁻¹)	10.49±0.81	10.75±0.90	10.6±0.98

Data are mean±S. E. *Statistical difference from normocapnia ; P<0.05
NORMO : normocapnia HYPO : hypocapnia HYPER : hypercapnia

投与により r-CBF は、投与前の 88.9±6.8% を示し、有意な低下が認められた (Fig. 1)。CO₂ 反応性 (Δ% r-CBF/ΔCO₂) については、hypocapnia, normocapnia 間

では Control 群が 1.10±0.43, PGI₂ 群が 1.13±0.29, normocapnia, hypercapnia 間では Control 群が 2.32±1.20, PGI₂ 群が 1.75±0.66 でそれぞれ 2 群間に有意差

は認められなかった(Fig. 2,3, Table 4). また各群内の hypocapnia, normocapnia 間と normocapnia, hyper-

capnia 間の比較でも有意差は認められなかった(Fig. 2, 3, Table 4).

考 察

本研究では手術侵襲に伴うカテコラミン分泌などに由来する循環への影響を避けるため、十分な麻酔深度が得

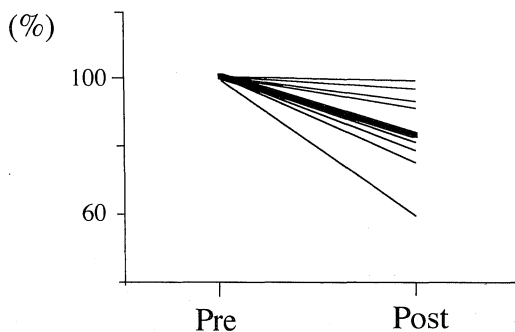


Fig. 1. The change of %r-CBF in pre and post PGI₂ administration. Thick line is indicated mean r-CBF changes.

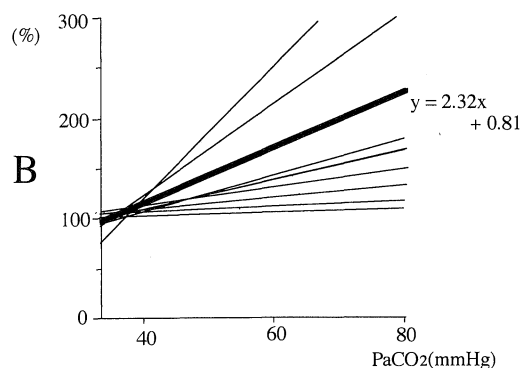
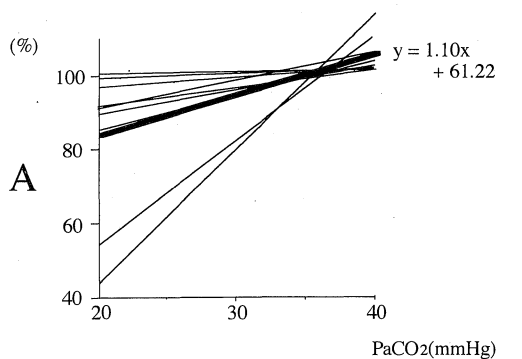


Fig. 2. The CO₂ reactivity of r-CBF in control group. A : %r-CBF change under hypocapnia-normocapnia condition. B : %r-CBF change under normocapnia-hypercapnia condition. Normocapnia, %r-CBF value was 100%. The thick regression line is indicated mean CO₂ reactivity.

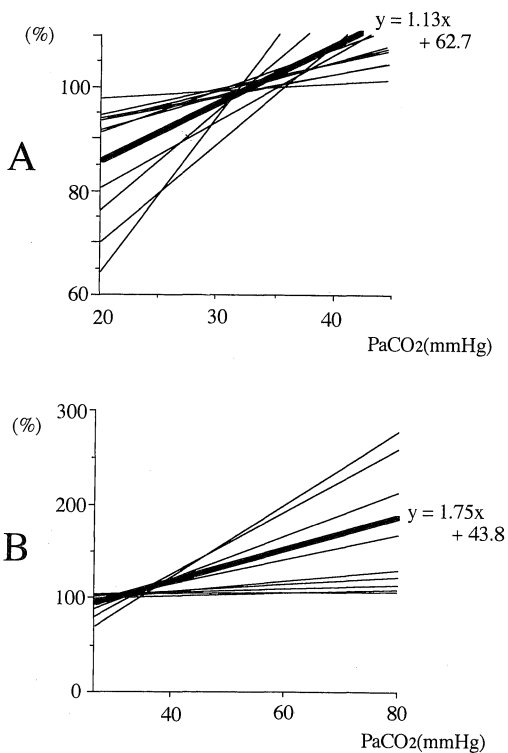


Fig. 3. The CO₂ reactivity of r-CBF in PGI₂ administration group. A : %r-CBF change under hypocapnia-normocapnia condition. B : %r-CBF change under normocapnia-hypercapnia condition. The thick regression line is indicated mean CO₂ reactivity.

Table 4. CO₂ reactivity (Δ r-CBF/ Δ PaCO₂) of control group and PGI₂ group

	hypo-normo	normo-hyper	
Control	1.10±0.43	2.32±1.20	n. s.
PGI ₂	1.13±0.29	1.75±0.66	n. s.
	n. s.	n. s.	

Data are mean±S. E. n. s. : no significant
 hypo-normo : From hypocapnia to normocapnia
 normo-hyper : From normocapnia to hypercapnia

られるように特に配慮した、まず静脈路確保まで笑気とセボフルランを使用した吸入麻酔薬が脳循環に影響を及ぼすことを考慮し、麻酔ガス濃度モニターを装着しセボフルラン中止後呼気ガスのセボフルランが0.05%以下の濃度になるのを確認し、以後は脳循環に影響を及ぼさないミダゾラム、フェンタニール持続投与によるNLA麻酔とした^{9,10}。cranial-windowを作製後、人工髄液を満たしカバーグラスで被うclosed cranial-window法(Fig. 4)を選択した。その手技の詳細についてはJosephらが報告しているが¹¹、本法は中大脳動脈を閉塞させた脳虚血モデルの実験に使用され、カバーグラスを用いないopen cranial-window法に比べて、生理的状態での脳血管の反応を直視下に観察でき、脳脊髄液のCO₂低下を防ぎpHの恒常性を保持し¹²、局所の温度低下や、組織の膨隆も避けられる利点を持つ。また、一回換気量の増大により気道内圧が上昇し、そのため静脈還流の悪化に伴い脳組織が膨隆するといった換気条件の変更に伴う循環系の反応が測定条件に及ぼす影響を避けるため、換気条件を一定に保ち、吸気ガス中に炭酸ガスを付加することにより炭酸ガス反応性を検討した。

Hypocapniaにより心拍数の増加が認められたが、同時に平均動脈圧が有意ではないが低下傾向を示す点より、反応性の心拍数増加と考えられる。PGI₂投与によっても心拍数増加があり、この現象はヒトへの投与時にも見られ、同様に血圧低下による反応性の心拍数増加と考えられている。また、PGI₂投与によりPaO₂の有意な低下が認

められた。これは肺動脈拡張による肺内シャントの増加によるものと思われたが¹³、PaO₂の絶対値は脳血流に影響を及ぼすような低値ではなく実験結果に影響を及ぼすものではなかった。

正常状態(脳浮腫や脳内であるサイズ以上の空間占拠病変などのない状態)では脳実質の圧縮、頭蓋の拡張などにより脳血流の変動は頭蓋内圧に影響を与えないといわれている¹⁴⁻¹⁶。頭蓋内圧は2群とも実験を通じて有意な変動を示さなかった。

正常脳内ではPGI₂は主として脳血管内皮及び小血管に富む脈絡叢において産生され、脳血流におけるPGI₂の作用について検討がなされてきた。従来、脳血管への影響に関する研究はin vitroの実験を中心に行われ、Pickard¹⁷らは、ほとんど全ての動物種で、10⁻⁸M以下の濃度でPGI₂は脳血管を拡張すると報告している。しかし個々の報告では実験時の血管の緊張度、解剖学的な血管部位、種差、PGI₂の濃度等の条件に差があり、その結果も血管の拡張から収縮まで様々である。in vivoの実験結果は比較的一定した血管拡張の報告があるがPGI₂投与による脳血流への影響に関しては統一した見解はない。通常PGI₂は2~5 ng/kg/min程度の量で効果発現を示す¹⁸が、今回PGI₂の平均投与量は0.2 μg/kg/minで比較的大量である。ヒヒに同様に大量のPGI₂(5 μg/kg/min)を頸動脈から直接投与したPickardらの研究¹⁹では脳血管の拡張とともに一過性の脳血流の増加が観察された。この場合血流測定は¹³⁵xenonクリアランス法によ

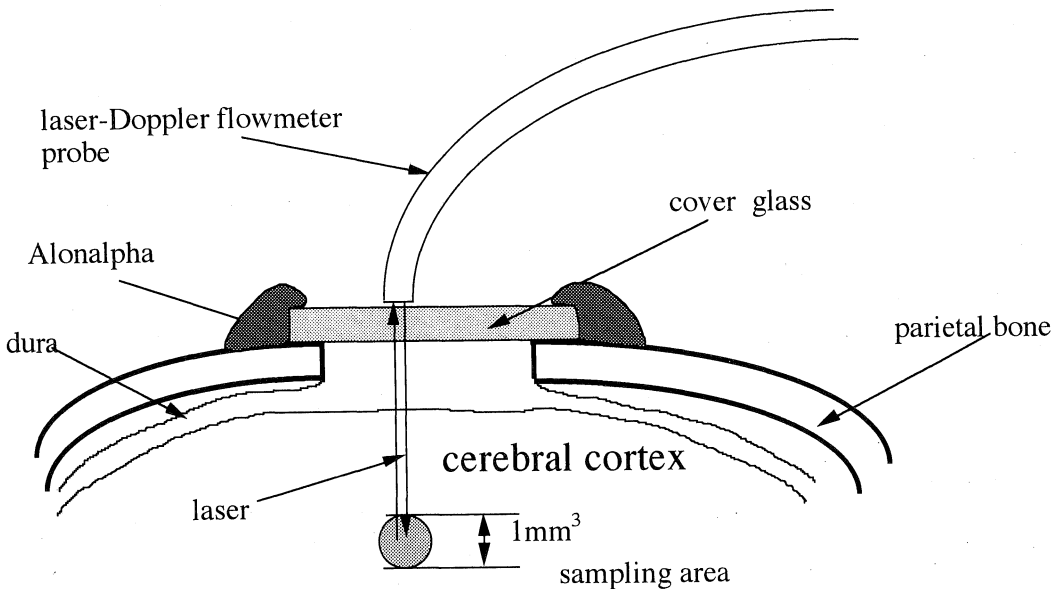


Fig. 4. Closed-cranial window technique and laser-Doppler flowmetry.

り行われている。犬に大量投与した Boarini らの研究⁸⁾では、microsphere 法による血流測定で今回の結果と同様に局所脳血流の低下を示している。ヒト (in vitro) の実験で PGI₂ は二相性の変化を示し、低濃度投与では脳血管を拡張、高濃度投与では収縮という Paul らの報告²⁰⁾があり、PGI₂ 大量投与による血管収縮の可能性、また低血圧による脳灌流圧の低下に伴う脳血流の低下が示唆される。しかし血圧低下に比べ脳血流の低下が少なく、自己調節能の破綻は否定されている。一方ヒトでも少量投与で軽度の血圧低下と脳血流の低下が報告されているが¹⁸⁾ (¹³³xenon クリアランス法)、PGI₂ による自己調節能の障害の可能性がある。この様に脳血流に関しては結果やその解釈は一様でなく、種差による反応性の違いはもちろんで、測定方法、測定部位の差も考慮する必要がある。今回の研究では、局所の脳血流を反映する laser Doppler flowmetry にて cranial-window から脳表の r-CBF を測定した。

この血流計は簡便に装着でき持続的測定が可能な非侵襲的なモニターで、皮膚、鼻、腸粘膜、腎、末梢神経組織などの微小組織からの血流を測定した多くの研究がある²¹⁻²⁴⁾。波長 760 nm, 1.6 mW の強度の赤外線レーザーダイオードから発生させ、1 mm³あたりの平均赤血球速度から平均組織血流をドップラー現象を利用して測定するものである。その測定値の精度については水素クリアランス法、microsphere 法と比較した研究で、相対的血流変化は両者間で相関性があるが、その絶対値については相関が乏しいことが指摘されている^{25,26)}。プローベの2つの光ファイバーの距離は0.5から1 mm あり測定組織の微小血管間の距離が密な場合、つまり0.5-1 mm の間にあれば複数の血管から信号を受け取ることになる。またこの領域を流れる毛細血管のヘマトクリットのばらつきもそのまま、血流量のばらつきに反映される。以上のことよりその絶対値はレーザードップラーのプローベの位置に左右されることになる。今回の r-CBF の測定値も各個体間でのばらつきが大きく、そのため統計処理は%変化率とした。

PGI₂ 投与により脳血流は低下したが、これは laser-Doppler flowmeter が非常に微細な末梢血管領域の血流を測定しているため、PGI₂ による血圧低下により末梢組織での血管収縮、血流低下が起り、局所脳血流の測定値が低下する結果となったと推定される。

脳血流の CO₂ 反応性を調べる場合、PaCO₂ の変化に対する脳血流の変化に回帰直線が用いられている。本来は両者間の関係は S 字状カーブを呈すると言われ^{27,28)}。回帰直線を用い、相関性を調べたが CO₂ の変動を hypocap-

nia-normocapnia, normocapnia-hypercapnia 間の 2 相に分けることで S 字状カーブに近似する検討をおこなった。今回 Control, PGI₂ 群共に normocapnia-hypercapnia 間に比べ hypocapnia-normocapnia 間でそれぞれ 1.10, 1.13 と反応性が低下していた。両群間で有意な差はないがとくに hypocapnia 時に血圧の低下傾向が認められ、そのため脳血管の自己調節能により血管が拡張し、PaCO₂ 変動による反応性が弱化した可能性がある。ただし Control 群と PGI₂ 群間には hypocapnia-normocapnia, normocapnia-hypercapnia の 2 相間で有意差はなく、PGI₂ は局所脳血流の CO₂ 反応性に影響を及ぼさないという知見を得た。

謝辞：稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました奈良県立医科大学麻酔科学教室奥田孝雄教授に深く感謝いたします。また、本研究に際して、プロスタサイクリンを提供いただいた山之内製薬、人工髄液を提供いただいた清水製薬に感謝いたします。

文 献

- 1) Gryglewski, R. J., Bunting, S., Moncada, S., Flower, R. J. and Vane, J. R. : Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins* 12 : 685-713, 1976.
- 2) Dusting, G. J., Moncada, S. and Vane, J. R. : Prostaglandin X is the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid. *Prostaglandins* 13 : 3-15, 1977.
- 3) Moncada, S., Higgs, E. A. and Vane, J. R. : Human arterial and venous tissues generate prostacyclin, a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet* 1 : 18-20, 1977.
- 4) Tanaka, K., Gotoh, F., Fukuuti, Y., Amano, T., Suzuki, N., Uematsu, D., Kawamura, J., Yamawaki, T., Itoh, N. and Obara, K. : Stable prostacyclin analogue preventing microcirculatory derangement in experimental cerebral ischemia in cats. *Stroke* 19 : 1267-1274, 1988.
- 5) Terawaki, T., Takakuwa, T., Iguchi, S., Wakitani, K., Kira, H., Okegawa, T., Kawasaki, A. and Masuda, Y. : Effect of a prostacyclin analog OP-2507 on acute ischemic cerebral

- edema in cats. *Eur. J. Pharmacol.* **152**: 63-70, 1988.
- 6) **Leffler, C. W., Busija, D. W., Beasley, D. G. and Fletcher, A. M.** : Maintenance of cerebral circulation during hemorrhagic hypotension in newbornpigs: Role of prostanoids. *Circulation Res.* **59**: 562-567, 1986.
 - 7) **Shohami, E. and Sidi, A.** : Accumulation of prostacyclin in rat brain during haemorrhagic hypotension Possible role of PGI₂ in autoregulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **4**: 107-109, 1984.
 - 8) **Boarini, D. J., Kassell, N. F., Olin, J. J. and Sprowell, J. A.** : Systemic and cerebral affects of prostacyclin-induced arterial hypotension in the dog. *J. Neurosurg.* **60**: 1201-1206, 1984.
 - 9) **Kumano, H., Shimomura, T., Furuya, H., Yomosa, H., Okuda, T., Sakaki, T. and Kuro, M.** : Effects of flumazenil during administration of midazolam on pial vessel diameter and regional cerebral blood flow in cats. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **37**: 567-570, 1993.
 - 10) **Nilsson, E. and Ingvar, D. H.** : Cerebral blood flow during neurolept-analgesia in the cat. A preliminary study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **10**: 47-54, 1966.
 - 11) **Levasseur, J. E., Wei, E. P., Raper, A. J., kontos, H. A. and Patterson, J. L. Jr.** : Detailed description of a cranial window technique for acute and chronic experiments. *Stroke* **6**: 308-317, 1975.
 - 12) **Navari, R. M., Wei, E. P., kontos, H. A. and Patterson, J. L. Jr.** : Comparison of the open skull and cranial window preparations in the study of the cerebral microcirculation. *Microvasc. Res.* **16**: 304-315, 1978.
 - 13) **Hanly, P., Sienko, A. and Light, R. B.** : Effects of cyclooxygenase blockade on gas exchange and hemodynamics in *Pseudomonas pneumonia*. *J. Appl. Physiol.* **63**: 1829-1836, 1987.
 - 14) **Dhawan, V., Haughton, V. M. and Thaler, H. T.** : Accuracy of stable xenon/CT measurements of cerebral blood flow: Effect of extrapolated estimates of brain-blood partition coefficients. *J. Computassist Tomogr.* **8**: 208-212, 1984.
 - 15) **Yonas, H., wolfson, S. K., Gur, D., Latchaw, R. E., Good, W. F., Leanza, R., Jackson, D. L., Jannetta, P. J. and Reinmuth, O. M.** : Clinical experience with use of xenon-enhanced CT blood flow mapping in cerebral vasculature disease. *Stroke* **15**: 443-450, 1984.
 - 16) **Tuor, U. I. and Farrar, J. K.** : Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am. J. Physiol.* **247** (*Heart Circ. Physiol.* **16**): H40-H51, 1984.
 - 17) **Pickard, J. D.** : Role of prostaglandins and arachidonic acid derivatives in the coupling of cerebral blood flow to cerebral metabolism. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1**: 361-384, 1981.
 - 18) **Cook, P. J., Maidment, C. G., Dandona, P., Hutton, R. A. and James, I. M.** : The effect of intravenous epoprostenol (prostacyclin, PGI₂) on cerebral blood flow and cardiac output in man. *Br. J. clin. Pharmacol.* **16**: 707-711, 1983.
 - 19) **Pickard, J. D., Tamura, A., Stewart, M., McGeorge, A. and Fitch, W.** : Prostacyclin, indomethacin and the cerebral circulation. *Brain Res.* **197**: 425-431, 1980.
 - 20) **Paul, K. S., Whalley, E. C. and Lye, R. H.** : Analysis of the contractile action of prostacyclin on the human basilar artery in vitro. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **3** (Suppl. 1): S299-S300, 1983.
 - 21) **Ahn, H., Lindhagen, J., Nilsson, G. E., Salerud, E. G., Jodal, M. and Lundgren, O.** : Laser-Doppler flowmetry in the assesment of intestinal blood flow in cat. *Gastroenterology* **88**: 951-957, 1985.
 - 22) **Bonner, R. F. and Nossal, R.** : Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl. Optics* **20**: 2097-2107, 1981.
 - 23) **Engelhart, M. and Kristensen, J. K.** : Evaluation of cutaneous blood flow responses by ¹³³xenon washout and a laser-Doppler flowmeter. *J. Invest. Dermatol.* **80**: 12-15, 1983.
 - 24) **Stern, M. D., Bowen, P. D., Parma, R., Osgood, R. W., Bowman, R. L. and Stein, J. H.** : Measurement of renal cortical and medullary blood flow by laser-Doppler spectroscopy in the rat. *Am. J. Physiol.* **236** (*Renal Fluid Electrolyte Physiol.* **5**): F80-F87, 1979.
 - 25) **Lindsberg, P. J., O'Neill, J. J., Paakkari, I.,**

- Hallenbeck, J.** and **Feuerstein, G.** : Validation of laser-Doppler velocimetry in the CNS. Soc. Neurosci. Abstr. **14** : 995, 1988.
- 26) **Dirnagl, U., Kaplan, B., Jacewicz, M.** and **Pulsinelli, W.** : Continuous measurement of Laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model. J. Cereb. Blood Flow Metab. **9** : 589-596, 1989.
- 27) **Olsen, J.** : Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intraarterially injected ^{133}Xe . Stroke **2** : 519-540, 1971.
- 28) **Reivich, M.** : Arterial PCO_2 and cerebral hemodynamics. Am. J. Physiol. **206** : 25-35, 1964.