

総 説
--------

## 脳循環研究の最近の動向

奥田佳朗\* 得津佳道\* 武下浩\*

### はじめに

1783年, Scotland の A. Monro<sup>1)</sup> は “Observations on the structure and functions of the nervous system” と題する論文を著わし, 脳循環に関してつぎのように述べている.

“For, as the substance of the brain, like that of the other solids of our body, is nearly incompressible, the quantity of the blood within the head must be the same, or very nearly the same, at all times, whether in health or disease, in life or after death, those cases only excepted, in which water or other matter is effused or secreted from the blood vessels: for in these a quantity of blood, equal in bulk to the effused matter, will be pressed out of the cranium.”

それ以後, 多くの生理学者が脳特有の循環動態に興味をもち数多くの研究がなされたが, それらは約 100 年間臨床医学と直結する概念を築くまでに至らなかった. しかし 20 世紀半ば Kety と Schmidt が笑気吸入法を確立して以後, ヒトの脳半球平均血流量の測定が可能となり, 脳循環の研究は臨床医学と密接な関連をもって急速に発展した. 現在では, 脳障害患者の診断と治療にあたって脳循環に関する知識は不可欠となっている. 本稿では, 最近の脳循環研究の成果を要約してその動

向を述べる.

### I. 脳血流量測定法

#### 1. 不活性ガス吸入法と注入法

**原理** 脳組織/血液間の分配係数 tissue/blood ratio  $\lambda$  がすでに測定されている指示薬 indicator を動脈血を介して脳へ送り込み, この指示薬が脳を通過する平均通過時間 mean transit time  $\bar{t}$  を計測することが脳血流量  $F$  の測定の基本原理である.  $\lambda$  はそれぞれの指示薬について一定であるから,  $\bar{t}$  が小さければ  $F$  は大きく,  $\bar{t}$  が大きければ  $F$  は小さい.  $F$  が一定のとき  $\bar{t}$  が大きいことは, その指示薬の組織に対する親和性が大きいこと, つまり  $\lambda$  が大きいことを意味する. また, その逆も成り立つ. したがって,

$$\lambda = \bar{t} \cdot F \quad (1)$$

が導かれる.

$\bar{t}$  の計測は Kety-Schmidt 法の場合, 図 1 の

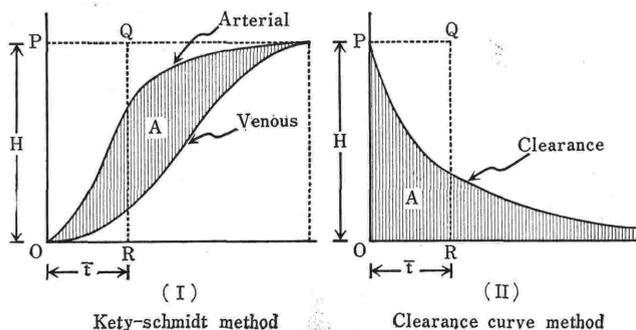


図 1. 指示薬による脳血流量測定の方法

(I) は指示薬の動静脈曲線とそれに囲まれる面積.

(II) は指示薬の clearance 曲線とその曲線下の面積.

それぞれ縦軸は濃度あるいは放射線活性度, 横軸は時間(分).

\* 山口大学医学部麻酔学教室

(I)に示すごとく動静脈濃度曲線に囲まれた面積 A と等しい面積をもつ矩形 OPQR の幅  $\bar{OR}$  が  $\bar{t}$  となり, clearance 法の場合, 図1の(II)に示すごとく clearance 曲線下の面積 A と等しい面積をもつ矩形 OPQR の幅  $\bar{OR}$  が  $\bar{t}$  となる. したがって, どちらの方法についても,

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

が成り立つ. ここで(1)式と(2)式から,

$$F = \lambda \cdot H/A \quad (3)$$

が得られ, この式によって F が計算される. したがって, Kety-Schmidt 法, clearance 法, どちらも指示薬の  $\bar{t}$  の計測という同一の基本原則に基づいている.

**不活性ガス吸入法** 指示薬として不活性ガスを 10~15分間吸入させ, その間, 動脈血と内頸静脈血を経時的に採血して, その血中濃度を測定し濃度-時間曲線をかき. したがって用いられる不活性ガスは血中濃度を測定しやすいものがよい. 現在使われているのは, 笑気<sup>2)</sup>, Ar<sup>3)</sup>, <sup>85</sup>Kr<sup>4)</sup>, <sup>133</sup>Xe<sup>5)</sup> である. 採血した静脈血が厳密に脳内灌流静脈血か否かは重要な問題で, 脳外灌流静脈血が混入したときの測定値は正確な脳血流量とはいえない. したがってヒトにこの方法を用いる場合は, 内頸静脈球部にカテーテルを留置して採血する吸入時間が10分を越えてもなお指示薬の動静脈濃度較差が大きい場合は, 濃度較差を指数函数的に外挿し無限積分によって面積の計算をすると, 脳血流量を過大に算出する誤りが避けられる. この方法では, 脳血流量測定のために採取した血液を用いて脳代謝諸量を計測できるため, 論理的なあいまいさなしに血流量と代謝諸量との関係を示すことができる. <sup>133</sup>Xe を含む空気を1分間吸入

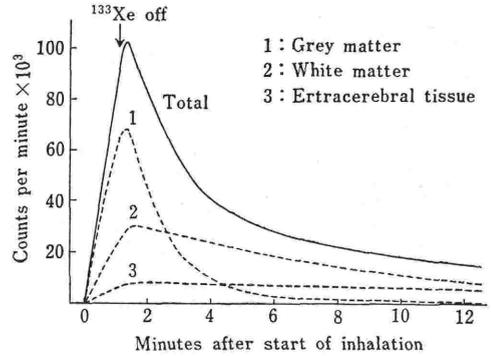


図 2. <sup>133</sup>Xe 吸入法の clearance 曲線とその three compartment analysis に基づく合成曲線

させ, 頭蓋外に設置した scintillation counter でその後10分間の clearance 曲線を記録して脳局所血流量を計測する方法は<sup>6)</sup>, 臨床的にもっとも侵襲が少ない. すでに測定器機が市販されている. この方法では, clearance 曲線の再循環成分を除外するために終末呼気中 <sup>133</sup>Xe の計測が必要となる. その手技と計算は複雑で, つぎに述べる <sup>133</sup>Xe 注入法にくらべて正確さもやや劣る. 図2は, この方法に基づく three compartment analysis の合成曲線の1例であり, 脳皮質血流量に相当すると考えられる第1の compartment の流量値をもってこの方法による局所脳血流量測定値とする場合が多い. 図2に示すごとく, <sup>133</sup>Xe 1分間吸入で頭蓋外から検出した total clearance curve は吸入開始後約1分30秒で peak となる<sup>7)</sup>. この曲線から再循環成分を除いた曲線について, 吸入開始後2分から3分までの部分のみを取り出す. この部分を指数函数と見做した場合の

表 1. <sup>133</sup>Xe 吸入法と注入法の脳血流量測定値の比較

		fg	fw	$\bar{f}$
Ingvar <i>et al.</i> (10)	<sup>133</sup> Xe internal carotid injection	79.9±10.7	20.9±2.6	49.8±4.6
Obrist <i>et al.</i>	<sup>133</sup> Xe inhalation three compartment analysis	74.5± 9.9	24.8±3.5	54.7±6.1
	two compartment analysis	51.2± 6.2	9.1±1.7	30.2±4.1

fg: grey matter flow    fw: white matter flow     $\bar{f}$ : mean flow    mean±SD (ml/100g/min)  
(文献7)より引用)

勾配を初期勾配係数 initial slope index という。これを  $^{133}\text{Xe}$  吸入法の局所脳血流量の代表値とするものもある<sup>8)</sup>。表1は、 $^{133}\text{Xe}$  吸入法と注入法(後述)との脳血流量測定値を比較したものである。 $^{133}\text{Xe}$  吸入法では、three compartment analysis によって脳以外の組織血流量に相当すると考えられる第3の compartment を数学的に除外すると  $^{133}\text{Xe}$  注入法とほぼ等しい脳血流量が得られる<sup>9)</sup>。

**不活性ガス注入法** 指示薬として放射性ガス  $^{133}\text{Xe}$  を溶解した生理食塩水を内頸動脈に急速注入し、注入後15~20分間  $^{133}\text{Xe}$  の脳内 clearance を頭蓋外に置いた scintillation counter で計測する。 $^{133}\text{Xe}$  の血液に対する溶解度はきわめて小さいから、1回の肺循環で血液中の  $^{133}\text{Xe}$  は完全に呼気中に排出される。つまり、この方法によって得られる clearance 曲線は再循環成分を含まない。したがって、clearance 曲線の two compartment analysis の結果からただちに fast compartment が灰白質、slow compartment が白質として局所脳血流量を算出できる<sup>10)</sup>。Clearance 曲線の最初の3分間だけを semi-log plot し、その直線部分から算出した流量を初期流量 initial flow と呼んで  $^{133}\text{Xe}$  注入法による局所脳血流量の代表値とする場合もある。これは灰白質血流量にほぼ等しく、その意味は  $^{133}\text{Xe}$  吸入法の場合の初期勾配係数に同じと考えてよい。Lassen は  $^{133}\text{Xe}$  注入法を用いて5年間に320例の脳血流量を測定したが臨床上台併症はみられなかったと報告している<sup>11,11a)</sup>。指示薬として  $^{85}\text{Kr}$  を用いる場合の clearance 曲線の解析方法は、 $^{133}\text{Xe}$  の場合と同じであるが、その放射線の透過性が弱いために頭蓋骨および硬膜を除き露出した脳表面に Geiger-Müller 管を接近させて clearance 曲線を検知する。したがって、最近では  $^{85}\text{Kr}$  注入法を臨床上に用いることはほとんどない。

動物実験に用いる方法としてはつぎのようなものがある。指示薬として水素ガスを用いる水素ガス clearance 法ではその濃度を白金電極による polarograph で測定する<sup>12)</sup>。水素ガスの投与は吸入でも動脈内注入でもよいが、脳を露出し電極を組織内に刺入する必要がある。熱 clearance 法<sup>13)</sup> は指示薬として不活性ガスを用いないが原理は

同じである。この方法では、交叉熱電対または thermister を脳表面に接触させるか組織内に刺入する。これらは血流量計測部位を確定できる。熱 clearance 法では、局所脳血流量の相対的経時変化を連続に計測できる利点がある。

## 2. Diffusible tracer 法と autoradiograph

Diffusible tracer として代表的なものは、 $^{14}\text{C}$ -antipyrine と microsphere である。 $^{14}\text{C}$ -antipyrine を60秒間定速静注しそのときの動脈血中濃度-時間曲線と、静注終了時に動物を断頭して得た脳組織切片の  $^{14}\text{C}$ -antipyrine 量から局所脳血流量を算出する。この方法は動物実験にかぎられるが、脳の局所血流量の測定部位を解剖学的に確定できる。 $^{14}\text{C}$ -antipyrine は血液から脳への拡散速度がやや遅いために測定値が低く算出される。たとえば、 $^{14}\text{C}$ -antipyrine より拡散の速い  $^{14}\text{C}$ -Iodoantipyrine を tracer として用いた場合の脳血流量測定値は、 $^{14}\text{C}$ -antipyrine による測定値と比較して脳の各部位で約2倍であり、視床下部の血流量を両者比較してみると、前者では  $1.50\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、後者では  $0.62\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  である。 $^{14}\text{C}$ -Iodoantipyrine による測定値は不活性ガス法の局所脳血流量測定値とほぼ一致する<sup>14)</sup>。この方法は脳組織切片の autoradiograph によって脳内血流分布の mapping ができる。

Microsphere とは、1回の循環のあいだに血液から組織へほぼ完全に取り込まれる微小物体である。したがって、microsphere 法では、放射性同位元素で標識した microsphere を動物に静注し循環を停止し、各臓器を摘出してその放射性活性度を計測したのち、その臓器血流を心拍出量に対する比率として算出する。同時に心拍出量が測定されていれば、臓器血流量の絶対値も計算できる。局所脳血流量の測定には直径  $15\mu\text{m}$  の microsphere を用いるのがよい<sup>15)</sup>。Steven らは  $^{85}\text{Sr}$ 、 $^{141}\text{Ce}$ 、 $^{51}\text{Cr}$  で標識した直径  $15 \pm 5\mu\text{m}$  の microsphere を用いて12個所の局所脳血流量を測定している<sup>16)</sup>。Microsphere 法による autoradiograph でも脳各部分の血流量がわかる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  のような non-diffusible tracer を用いる方法では、脳内の血液循環時間を正確に知ることはできるが、脳血流の正確な測定はむづかしい。したが

って、 $^{133}\text{Xe}$  と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  を併用して脳血流量と脳血液循環時間を同時に計測して、その両者の積から脳内血管床容積を算出する方法もある。

### 3. 陽電子 E-CT 法

脳組織に分布した tracer から発生する陽電子が、組織内の陰電子と結合し消失するときに生じる  $\gamma$ 線を頭蓋外から検知して脳の断層像を画像表示する方法で、陽電子 E-CT 法 (positron emission computed tomograph) と称する<sup>17)</sup>。これは少ない侵襲で脳局所の循環と代謝を観察でき、ヒトに応用できる点がすぐれている。しかし、脳の陽電子 E-CT に用いられる核種は、 $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{77}\text{Kr}$ ,  $^{123}\text{Xe}$  などであり、半減期はきわめて短く、測定場所の近くに陽電子核種を産生する cyclotron が必要となる。したがって、現在のところ臨床的に広く応用される段階に至っていない。しかし、今後の発展として各種陽電子核種を有する原子またはそれによって標識した化合物を生体に投与して、脳の E-CT を得、ヒトの脳局所の循環代謝の動態を定量的に画像表示できることの意味は大きい。

## II. 脳循環の調節

一般に生体内の臓器血流量は、その機能と代謝を維持するために必要なレベルが保たれるように調節されている。すなわち、血流量の自己調節はどの臓器にもみられる普通の現象で、もちろん脳もこの例外ではない。このような広義の脳循環の調節に関してその機序を問う研究は数多く、それらの実験が内包する仮説を分類すると、(1) 筋原性調節、(2) 神経性調節、(3) 代謝性調節、の三つとなる。

### 1. 脳血流の自己調節

狭義の脳血流の自己調節とは「ある範囲内の脳灌流圧の変化に対して脳血流量  $F$  は一定に保たれる現象」と定義される。脳血流量  $F$  は脳灌流圧  $P$  と脳血管抵抗  $R$  によって決まり、この三者の関係には、

$$F = P/R \quad (4)$$

が成り立つ。灌流圧とは、ある臓器の動脈側(入口)と静脈側(出口)の血管内圧の差で、脳では平均動脈圧と内頸静脈圧または頭蓋内圧との差を  $P$  とする。(4)式の関係から上の定義はただちに

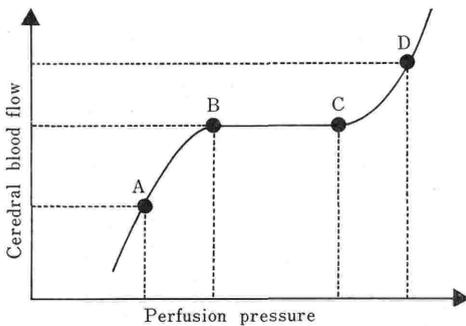
「ある範囲内の  $P$  の変化に対して、 $R$  は  $P$  の変化と同じ方向で同じ変化率をもって変動する現象」といいかえられる。1937年 Fog<sup>18)</sup> は脳灌流圧が下がると脳の軟膜血管は拡張し、上がると収縮することを実験的に観察したが、これは上述の定義を直接に事実として確認したものである。それ以後、脳血流の自己調節現象は動脈血圧を変動させて脳血流量を測定するという方法で研究されてきた。これらの研究を検討すると、血圧を変動させる方法、動物の種属差を始めとする実験条件にいろいろの問題があるが、脳血管の自己調節現象について現在ではその存在を疑うものはない。上述の定義に基づく自己調節の機序について、Lassen<sup>11)</sup> は細動脈血管を内面から押しひろげようとする圧、すなわち血管内圧と血管外組織圧との差 transmural pressure が高いと血管壁は収縮し、低いと拡張するという抵抗血管の性質にその根拠を求め、伸展力が強ければ収縮力も強くなるという血管平滑筋の筋原性反応がその機序であると述べている。これは脳血管の筋原性調節が、脳血流の自己調節現象そのものであるとする立場であり、物理的表現で定義される現象を物理的概念で説明しているために明解でわかりやすい。脳血流の自己調節の程度を量的に表現する試みとして percentage autoregulation index を用いるものもある<sup>19)</sup>。これは、なんらかの方法で血圧を変動させてその前後の血流量を測定するという autoregulation test を行った場合、血圧変動の前と後の脳血管抵抗の差  $\Delta R$  と血圧変動の幅  $\Delta P$  の比に血圧変動前の血流量 ( $F$  control) を乗じ、これを100倍して計算する。すなわち、

Percentage autoregulation index

$$= \frac{\Delta R}{\Delta P} \times F \text{ control} \times 100(\%) \quad (5)$$

となる。しかし、この考えは観察した現象を記述する手段にとどまり、その機序を解明する手掛りとはなりにくい。

自己調節の定義には“ある範囲内の”という条件がつけられているように、脳血流量が一定に保たれる脳灌流圧には上限界 upper limit と下限界 lower limit がある。正常のヒトで安静時、上限界は平均動脈圧で、130mmHg。下限界は60mmHgとされている。下限界以下に血圧が下がると脳血



- A: Ischemia threshold  
 B: Lower limit of autoregulation  
 C: Upper limit of autoregulation  
 D: Onset of breakthrough

図 3. 脳血流の圧-流量関係を示す autoregulation curve の概念図

流量は低下し、平均動脈圧 40mmHg に至ると脳虚血の症状が現われる (ischemia threshold). 上限界を越えて血圧が上昇すると、脳の細動脈血管壁は円周方向に過伸展の状態となり脳血流量は急激に増加する。さらに血圧が上昇すると血管壁の過伸展状態は限界に達し、脳内各所で血液脳関門が障害され血管外へ滲過液が出て脳浮腫が発生する。臨床でみられる急性高血圧性脳症にもこのような現象が関係していて、その病態は高血圧による自己調節機序の破綻 break through である。図 3 は脳循環の圧-流量関係を現わす脳血流の自己調節曲線上に ischemia threshold, 下限界, 上限界, onset of break through を示した概念図である。慢性高血圧患者では自己調節の下限界と上限界が両方とも高くなっており、下限界の上昇は ischemia threshold の上昇を意味する。すなわち、慢性高血圧患者は、正常血圧患者では問題にならない血圧の低下でも脳虚血の症状が現われる。このような自己調節現象の特徴は、その機序はともあれ薬物による人為的低血圧を行う場合、carotid endarterectomy のときの stump pressure を測定する場合<sup>20)</sup>などに考慮されねばならぬ点である。

以上のように脳血流の自己調節は、とりもなおさず血圧という外的因子の変化に対する脳の自己保護機構である。Lassen<sup>21)</sup>はこのような保護機構は温存されねばならないとする原則にたつて、

脳循環の問題を現実的に解明するという立場をとっている。こうした考えは最近の脳循環に関する多くの研究の出発点となったと思われる。Lassen は1959年の総説<sup>21)</sup>のなかで筋原性調節の立場を強調し、神経性調節はあっても、ごく軽微であるとしたが、最近の総説では神経性調節と代謝性調節の項を設けている。このことは Lassen の変節ではなく脳循環研究における作業仮説の時代的変遷であろう。自己調節の上限界と下限界および、血圧が上限界以上に上昇した場合、下限界以下に下降した場合の状況は臨床的にも実験的にも常に論議の焦点となってきた。このような極限状態における生体の反応は、複雑を極め、脳循環の調節においても筋原性、神経性、代謝性のすべての因子が絡み合っている。しかし、安静時の自己調節現象の範囲内でのわずかな血圧変動に対して脳血流を一定に保っている機序の主役は、やはり筋原性調節 (Bayliss effect) と考えてよいだろう。脳血流の自己調節に関する研究は臨床的視点に基づくものも多い。侵襲の少ない局所脳血流測定法が普及するにつれて、この傾向は今後もつづくだろう。

## 2. 脳血流の神経性調節

脳血流の神経性調節を論ずる前に脳血管への神経分布を概観する。頸部交感神経節からの交感神経線維は脳実質外の細動脈へ分布する<sup>22)</sup>。すなわち電子顕微鏡的にその神経末端と血管平滑筋との接合部の構造が確認され<sup>23)</sup>、かつ組織化学的にその部分に noradrenaline の存在が証明されている。交感神経線維の分布密度は腸間膜動脈や大腿動脈とほぼ同じとされる<sup>24)</sup>。脳実質内の細動脈周辺への交感神経線維の存在はほぼ確かとされているが<sup>22)</sup>、神経筋接合部が確認できないので血管と神経が偶然に近くを走行しているにすぎないという見解もあり<sup>25)</sup>、脳実質外と内とは差があるように思われる。副交感神経線維の場合、脳実質外細動脈への分布は確認されているが<sup>26)</sup>、脳実質内細動脈への分布は現在のところ確認されていない<sup>27)</sup>。これらの自律神経系が脳血管にどのように作用しているかを解明しようとした研究も多い。

Noradrenaline および adrenaline を静脈内または動脈内に投与した場合、脳血流量は増加、減少、不変とその結果は一定しない<sup>28, 28a)</sup>上記化学

的伝達物質を血管内に投与すると、全身の循環動態への影響が強いこと、および血液・脳関門の状態にも左右されるが、脳代謝の変動による二次的影響が大きいことのために一定の結果が得られにくい。高滲透圧尿素で血液-脳関門を破壊した動物の内頸動脈に noradrenaline を投与した実験では、脳酸素消費量が21%上昇し脳血流量は40%増加する<sup>29)</sup>。これは noradrenaline が脳組織内へ滲透したために起こった代謝の亢進が、二次的に脳血流量を増加させたと考えられる。Isoproterenol の血管内投与の実験も結果は一定しないが<sup>30, 30a)</sup>。意識下のヒトにおける内頸動脈内投与では脳血流量は変化しなかったとする報告がある<sup>31)</sup>。Acetylcholine の血管内投与の実験は数少ないが、イヌでは脳血流量が増加し<sup>32)</sup>、ヒヒでは変化しない<sup>33)</sup>。

摘出血管標本による *in vitro* の実験では脳神経活動に起因する二次的神経性および代謝性因子を完全に除外できる利点はあるが、生体内の血管とは環境が全く異なる点が不利である。この方法によると noradrenaline, adrenaline とともに脳実質外の細動脈血管を収縮させるが、その dose-response curve の slope は実験によって必ずしも一定ではない<sup>34-36)</sup>。この現象は phentolamine, phenoxybenzamine によって block される。Isoproterenol は収縮した状態 precontracted の摘出血管を確実に拡張させるが、前処置なしの場合には結果が一定しない<sup>35, 37)</sup>。Acetylcholine も precontracted の状態では摘出血管標本を拡張する<sup>38)</sup>。

血管の外側から血管壁平滑筋に向かって化学的伝達物質を micropipett で注入、浸潤させる方法は、正常な状態の化学的伝達物質の移動経路を実験的に再現しようとするものである。この方法で noradrenaline, adrenaline を投与すると脳の軟膜動脈は明らかに収縮し<sup>39, 40)</sup>、これは phentolamine で block される<sup>41)</sup>。Isoproterenol は低濃度で収縮、高濃度で拡張と二相性を示す<sup>42)</sup>。Acetylcholine はほぼ確実に拡張作用を示す<sup>43)</sup>。

摘出血管に対する *in vitro* の刺激実験として transmural electrical stimulation による方法がある。この方法では脳実質外および脳実質内両方の細動脈を収縮し、収縮の程度は血管の部位に

よって異なる<sup>44, 45)</sup>。この電気刺激による血管の収縮は血管平滑筋への直接作用ではなく、伝達物質の放出によるものであることが刺激時の [<sup>3</sup>H] noradrenaline 流出の測定によって確認されている<sup>38)</sup>。この血管収縮は bretylium, phentolamine で block され<sup>46)</sup>、低濃度の histamine で増強される<sup>47)</sup>。

頸部交感神経の電気刺激で軟膜動脈は収縮する。収縮の程度は刺激前の血管径によって異なり、細い血管は収縮の程度が弱く、太い血管は強く収縮する<sup>41)</sup>。この刺激による脳血流量の減少も確認されているが、減少の程度は実験動物、実験条件によって差があり、たとえば、イヌ、ヒツジ、では50%以上減少する<sup>48)</sup>がその他の多くの動物では10-30%程度の減少がみられる。あらかじめ動物を hypercapnia (Paco<sub>2</sub> 60mmHg 程度) にして頸部交感神経刺激を行うと脳血流量は normocapnia 時よりも強く減少する<sup>49)</sup>。この事実から Harper はつぎのような推論を行った<sup>49)</sup>。すなわち、脳実質外血管が交感神経刺激によって収縮すると脳実質内血管は内圧が下降する。そこで自己調節機序が働き実質内血管は拡張して実質外血管の収縮による脳血流量の減少を補正する方向に作用する。したがって交感神経刺激による脳血流量の減少は軽度にとどまる。しかし hypercapnia 時では実質内血管がすでに拡張しているために交感神経刺激で実質外血管が収縮しても実質内血管の代謝機序が働かないので脳血流量は著しく減少する。このような推論から脳実質外血管は神経性調節をうけ脳実質内血管は代謝性調節をうけるとする dual control 説が登場するが、現在のところ実験的に立証されたものとはいいがたい。数多い交感神経の刺激実験のなかには、脳血流量の減少がみられなかったとするものもあるが、それらは刺激前の血流量が極度に低いもの、灰白質と白質の流量比が異常なものなど血流量測定法に問題があると考えられる場合が多い。結論としては、頸部交感神経刺激で脳血流量は減少する。しかし減少の程度はあまり大きくないと一般に信じられている。頸部交感神経刺激で脳血流量の自己調節の上限界が上昇することは広く認められている事実である。

脳内交感神経系の中核とされる青斑核の電気刺激で、水素ガス clearance 法によって測定した

脳内局所（尾状核、被殻など）血流量は有意に減少する<sup>50)</sup>。Carbacol を青斑核に注入する薬理的刺激でも全脳血流量は40%減少する<sup>51)</sup>。ところが、この刺激実験の結果は脳血管に分布する神経に対する刺激以外の複雑な効果が強いとみるものもある。

頸部交感神経切断の脳血流に及ぼす影響は一定していない。この方法では切断してから測定までの時間が重要な因子で、その原因は伝達物質の放出および受容器の感受性が変化するためと考えられている。ヒツジで頸部交感神経節切除後、脳血流量は増加し、2週間後にはもとのレベルにもどる<sup>52)</sup>。ヒトで急性交感神経切断を行ったのち脱血により血圧を下降させつつ脳血流を測定すると、自己調節の下限界に変化がみられないが、2-3週間経過した慢性交感神経切断で下限界の有意の左方移動がみられる<sup>53)</sup>。この左方移動は phenoxylbenzamine (1.5mg/kg) 投与の場合にもほぼ同じ程度にみられる<sup>53)</sup>。ネズミで頸部交感神経切断後の脳血流量減少は、4日後にはもとの値にもどる<sup>54)</sup>。頸部交感神経切断の結果をまとめると、急性期には脳血流に影響を及ぼすが慢性期になると脳血流のレベルは正常にもどり、自己調節の下限界の左方移動がみられるといえる。副交感神経の刺激実験では第7脳神経の電気刺激で軟膜動脈は拡張し、イヌの大錐体神経刺激で脳血流量は10%増加する<sup>55)</sup>。この現象は atropine で block されるが、これらの神経の切断では脳血流は変化しない<sup>56)</sup>。

脳血流の神経性調節は、交感神経系が脳血管収縮、脳血流減少の方向に働き、副交感神経系が脳血管拡張、脳血流量増加の方向に働く、しかし正常状態ではその程度は小さいと思われる。

### 3. 脳血流の代謝性調節

脳の神経活動すなわち脳機能が脳代謝と密接に関連し、脳代謝が脳血流を決定するという概念に基づく [機能]→[代謝]→[血流] の coupling は容易に到達する考えである。しかし、全脳の血流量と代謝諸量の観察からこの関係を明解に立証することは必ずしも容易でないが、局所脳についてみると coupling が明らかとなる。視覚または聴覚の刺激によって脳の視覚野、聴覚野の代謝が亢進することは、<sup>[14C]</sup> 2-deoxyglucose 法による

脳局所ブドウ糖摂取量の測定で確認されている<sup>57)</sup>。つまり脳における [機能]→[代謝] の coupling を立証するには解剖学的に正確な局所脳代謝の測定がその決め手となる。[代謝]→[血流] の coupling は、<sup>[14C]</sup> 2-deoxyglucose 法による局所脳血流量の測定と <sup>[14c]</sup>-Iodoantipyrine 法による局所脳血流量の測定を同時に行って立証できる<sup>58)</sup>。かくして、[機能]→[代謝]→[血流] の coupling が確認されたことになるが、[代謝]を飛び越えて [機能]→[血流] の coupling を脳波の周波数と局所脳血流量の関係から確かめようとする方法もある<sup>59)</sup>。この方法は脳波を脳機能のひとつの現われとして用いており、ヒトに応用しうる利点があるが、脳波の周波数が脳の機能をつねに忠実に表現しているとはいえない。Olessen<sup>60)</sup> は意識下のヒトで片側の手および上腕の運動により反対側の皮質運動野の血流量が有意に増加することを観察している。これは、この coupling を端的に立証した最初の実験である。

上述のような [機能]→[代謝]→[血流] の coupling が成り立つためには、脳血管周辺の細胞外液中に脳の神経細胞の活動状態に応じて濃度に変化する血管作動性の仲介物質（化学性因子）がなければならない。そこで、このような仲介物質を確認しようとする実験がなされる。網膜の光刺激によって大脳皮質の視覚野と外側膝状体の細胞外液の K<sup>+</sup> が上昇する<sup>61)</sup>。皮膚の痛覚刺激によって皮質知覚野の K<sup>+</sup> と Ca<sup>++</sup> が増大する<sup>62)</sup>。この事実に関する総説も数多い<sup>63)</sup>。てんかん発作時の脳皮質細胞外液 K<sup>+</sup> 増加の時間的推移は、脳血流が増加していく時間的経過とよく一致する<sup>64)</sup>。末梢神経刺激または薬物刺激によって皮質の神経活動が賦活されると、脳内または内頸静脈内の乳酸が数秒以内に増加する<sup>65,66)</sup>。

脳内電気刺激によって数分後に脳内 adenosine が増加することも観察されている<sup>67)</sup>。このような化学性因子が神経活動に応じて脳内に増減することは、それらが脳の物質代謝そのものと密接に関係する物質であることを意味する。そこで、これらを脳血流の代謝性調節における化学性因子と称し、脳血流の神経性調節において論じられる化学的伝達物質と区別する。化学性因子としてまず考えられるのは、水素イオン (H<sup>+</sup>) である。脳の最

終代謝産物として発生した炭酸ガスは、重炭酸-炭酸系の緩衡をうけつつ脳血管周辺の pH と密接に関係している。pH が酸性側で脳血管は拡張、アルカリ性側で収縮の方向に反応する。その機序は不明の部分が多いが、 $H^+$ が増加すると細胞内への  $Ca^{++}$  の移動が抑制されて、脳血管が拡張するという説がある<sup>68)</sup>。Paco<sub>2</sub> と脳血管の関係は古くから知られており、Paco<sub>2</sub> が 25-55mmHg の範囲内では Paco<sub>2</sub> 1mmHg の上昇に対して脳血流量は Paco<sub>2</sub> 40mmHg のときの脳血流量の2-4%増加する。平均動脈圧が 60mmHg 以下に低下すると脳血管の炭酸ガスに対する反応性は失われる<sup>19)</sup>。この機序は主として脳脊髄液または脳細胞外液の  $H^+$  濃度が hypercapnia で上昇し、hypocapnia で低下することで説明されるが、同時に alkalosis で細胞外液の  $K^+$  濃度が低下し、acidosis で上昇することも相互に作用して相乗効果を現わしていると考えられる。 $K^+$  の脳血管に対する影響を観察した研究も多い。軟膜動脈周辺への微量注入法による実験では、注入液の  $K^+$  濃度が 0-10mM の範囲内で血管内径は  $K^+$  濃度に比例して拡張し、20mM を越えるとそれ以上は拡張せず、さらに濃度を上げると収縮しはじめる<sup>69)</sup>。Adenosine が脳血管拡張作用を有することも軟膜動脈周辺への微量注入法で確認されている<sup>70)</sup>。その機序は不明であるが adenosine が  $Ca^{++}$  の膜透過性を低下させるという報告がある<sup>71)</sup>。20% mannitol の静脈内投与で頭蓋内圧は変化なく脳血流は増加する<sup>72)</sup>。この機序は高浸透圧による細胞内電解質組成の変化および細胞膜の電気伝導度の変化であると考えられている。高浸透圧の造影剤を動脈内に投与すると脳血管が拡張することはよく知られている。低浸透圧では脳血管は収縮する<sup>73)</sup>。 $K^+$  の血管拡張作用は pH の変動によって影響されないとするものもあるが<sup>74)</sup>、adenosine の血管拡張作用は  $K^+$  の上昇 (6-10mM) または pH の低下によって増強される<sup>75)</sup>。最近はこのに挙げた3因子  $H^+$ ,  $K^+$ , adenosine は互いに相乗的に作用し合うと考える傾向にある。しかし、pH が生理的範囲内であれば、 $K^+$  の効果は  $H^+$  または adenosine の効果よりも強力であるとされている。Pao<sub>2</sub> が 60mmHg 以下の hypoxia で脳血流は増加し、これに acidosis が加わると脳血流が増加しはじめ

Pao<sub>2</sub> の限界点は上昇する<sup>76)</sup>。この hypoxia による脳血流の増加は、adenosine と  $K^+$  が関与しているとされる。吸気中酸素濃度 10.7% と 5.5% で5分間人工呼吸を行うと、脳内 adenosine はそれぞれもとの値の3倍と6倍に増加し<sup>67)</sup>、脳内細枝外液中の  $K^+$  濃度も上昇する<sup>77)</sup>。従来、hypoxia 時の脳血管の拡張は lactic acidosis によるものと簡単に考えられていたが、hypoxia の初期には大脳皮質の pH は変化しないことから  $H^+$  の上昇が脳血管拡張の主たる原因とは考えにくい。Hypoxia が5分つづくと脳内の乳酸は2倍になるが、この程度の lactic acidosis で急激な脳血流の増加を説明できない<sup>78)</sup>。Hypercapnia 時の脳血流増加が indomethacin 前処置で抑制されるのに反して、hypoxia 時の脳血流増加は抑制されず、hypoxia, hypercapnia 時の脳血流の増加機序は同一とは考えがたいとするものもある<sup>79)</sup>。Hypoxia によって生ずる脳血管拡張に関与する因子は数多く、脳血流の増加に関するそれらの役割や相互関係は明らかでない部分が多い。

脳血流の代謝性調節に関する研究は、近年、局所脳へ向けられる傾向にある。本稿ではこの動向に沿って概観してきたが、脳機能に著しい変化を起こす全身麻酔薬投与時の全脳の脳循環・代謝を検討した研究のなかには、臨床面で示唆に富むものが多い。たとえば thiopental の麻酔量では脳波の徐波化とともに脳酸素消費量、脳血流量がほぼ平行して正常の50%程度まで低下する<sup>80)</sup>。これは「機自」→「代謝」→「血流」の coupling が維持される典型的な場合である。ところが、halothane 全身麻酔時、坐骨神経を刺激すると脳波の非同期化と脳酸素消費量の上昇はよく couple するが、脳酸素消費量と脳血流量は麻酔深度によって必ずしも couple しない<sup>82)</sup>。とくに halothane のような脳血管拡張性の麻酔薬使用時には、刺激による脳血流量、脳酸素消費量の uncoupling が起こる傾向がある。

## おわりに

脳循環の調節機序に関する仮説を模式的に示したものが図4である。斜線部分の太さがそれぞれの調節機序の度合を示している。脳障害時あるいは薬物投与時では因子間相互の複雑な関係が生じ、この模式図はいろいろに修飾されるに違いない。

	脳実質外血管	脳実質内血管	因子
筋原性調節	[Hatched area]		血管内圧 脳組織圧 頭蓋内圧
神経性調節	[Hatched area]		交感神経系 副交感神経系
代謝性調節	[Hatched area]		O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> H <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , CO <sub>2</sub> <sup>+</sup> アデノシン 滲透圧など

図 4. 脳循環の調節機序を示す模式図

脳に関する研究は、実験結果が一定しにくい分野である。その原因として測定方法や実験動物の差、実験標本作製のための手術侵襲や麻酔の影響など多くのことが考えられる。いうまでもなく、脳は生体の中核としてもっとも高度で複雑な機能を営んでいる臓器である。これが脳に関する実験のむずかしさであり、同時に多くの研究者が魅せられる理由なのだろう。

文 献

- 1) Monro, A.: Observations on the structure and functions of the nervous system. W. Creech, Edinburgh, p. 2~7, 1783.
- 2) Kety, S. S., Schmidt, C. F.: The determinations of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am. J. Physiol.* **143**: 53~66, 1945.
- 3) 石川敏三, 永井健吾, 福田 悟, 奥田佳朗: アルゴンをういた医用質量分析計による脳血流量測定—直接法との比較—. *臨床生理* **7**: 444~451, 1977.
- 4) Lassen, N. A., Munck, O.: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive Krypton. *Acta Physiol. Scand.* **33**: 30~35, 1955.
- 5) Standell, T., Lundbergh, P.: Measurements of <sup>133</sup>Xe activity in blood sampled in plastic and glass syringes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **32**: 89~95, 1973.
- 6) Veall, N., Mallet, B. L.: Regional cerebral blood flow determination by <sup>133</sup>Xe inhalation and extracranial recording. *Clin. Sci.* **30**: 353~369, 1966.
- 7) Obrist, W. D., Thompson, H. K., Wang, H. S., Wilkinson, W. E.: Regional cerebral blood flow estimated by <sup>133</sup>Xenon inhalation. *Stroke* **6**: 245~256, 1975.
- 8) Risberg, J., Ali, Z., Wilson, E. M.: Regional cerebral blood flow by <sup>133</sup>Xenon inhalation. Preliminary evaluation of an initial slope index in patients with unstable flow compartments. *Stroke* **6**: 142~148, 1975.
- 9) Obrist, W. D., Thompson, H. K., King, C. H.,

Wang, H. S.: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of <sup>133</sup>Xenon. *Circulation Res.* **20**: 124~135, 1967.

- 10) Ingvar, D. H., Cronquist, S., Ekberg, R., Hoedt-Rasmussen, K.: Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimates of grey and white matter. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* **14**: 72~78, 1965.
- 11) Lassen, N. A.: Cerebral and spinal cord blood flow. In *Anesthesia and Neurosurgery*, ed. Cottrell, J. E., Turndorf, H., The Mosby Company, St. Louis, p. 2~19, 1980.
- 11a) Ingvar, D. H., Lassen, N. A.: Cerebral complications following measurements of regional cerebral blood flow (rCBF) with the intra-arterial <sup>133</sup>Xenon injection method. *Stroke* **4**: 658~663, 1973.
- 12) Bozzao, L., Firschi, C., Agnoli, A., Nardini, M.: Autoregulation of cerebral blood flow studied in the brain of cat. In *Blood flow through organs and tissues*. ed. Bain, W. K., Harpær, A. M., Livingstone, Edinburgh, p. 253~256, 1968.
- 13) Betz, E., Ingvar, D. H., Lassen, N. A., Schmail, F. W.: Regional blood flow in the cerebral cortex, measured simultaneously by heat and inert gas clearance. *Acta Physiol. Scand.* **67**: 1~9, 1966.
- 14) Ohno, K., Pettingrew, K. D., Rapoport, S. I.: Local cerebral blood flow in the conscious rat as measured with <sup>14</sup>C-Antipyrine, <sup>14</sup>C-Iodoantipyrine and <sup>3</sup>H-Nicotine. *Stroke* **10**: 62~67, 1979.
- 15) Marcus, M. L., Heistad, D. D., Ehrhardt, J. C., Abboud, F. M.: Total and regional cerebral blood flow measurement with 7-, 10-, 15-, 25-, 50-  $\mu$ m microspheres. *J. Appl. Physiol.* **40**: 500~507, 1976.
- 16) Britton, S. L., Lutherer, L. O., Davies, D. G.: Effect of cerebral extracellular fluid acidity on total and regional cerebral blood flow. *J. Appl. Physiol.* **47**: 818~826, 1979.
- 17) Ter-Pogossian, M. M., Mullani, N. A., Hood, J. T.: Design considerations for a positron emission transverse tomography (PETT-V) for imaging of the brain. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **2**: 539~545, 1978.
- 18) Fog, M.: Cerebral circulation. The reaction of the pial arteries to a fall in blood pressure. *Archs. Neurol. Psychiat., Chicago* **37**: 351~364, 1937.
- 19) Okuda, Y., McDowall, D. G., Ali, M. M., Lane, J. R.: Changes in CO<sub>2</sub> responsiveness and autoregulation of the cerebral circulation during and after halothane-induced hypotension. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **39**: 221~230, 1976.
- 20) Sundt, T. M., Sharbrough, F. W., Anderson, R. E., Michenfelder, J. D.: Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J. Neurosurg.* **41**: 310~314, 1974.

- 21) Lassen, N. A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.* **39**: 183~238, 1959.
- 22) Owman, C., Edvinsson, L., Nielsen, K. C.: Automic neuroreceptor mechanisms in brain vessels. *Blood Vessels* **11**: 2~31, 1974.
- 23) Sato, S., Suzuki, J.: Anatomical mapping of the cerebral nervi vasorum in the human brain. *J. Neurosurg.* **43**: 559~568, 1975.
- 24) Rosenvlum, W. I.: The "richness of sympathetic innervation. A comparison of cerebral and extracerebral blood vessels. *Stroke* **7**: 270~271, 1976.
- 25) Edvinsson, L., Lindvall, M., Nielsen, K. C., Owman, C.: Are brain vessels innervated also by central (nonsympathetic) adrenergic neurones? *Brain Res.* **63**: 496~499, 1973.
- 26) Denn, M. J., Stone, H. L.: Cholinergic innervation of monkey cerebral vessels. *Brain Res.* **113**: 394~399, 1976.
- 27) Lindvall, M., Cervos-Navarro, J., Edvinsson, L., Owman, C., Stenevi, U.: Non-sympathetic perivascular nerves in the brain. Origin and mode of innervation studied by fluorescence and electron microscopy combined with stereotaxic lesions and sympathectomy. In: *Blood flow and Metabolism in the Brain*, ed. Harper, A. M., Jennett, W. B., Miller, J. D., Rowan, J. O., Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 1.7~1.9, 1975.
- 28) Ekstrom-Jodal, B., Von Essen, C., Haggendal, E.: Effects of noradrenaline on the cerebral blood flow in the dog. *Acta Neurol. Scand.* **50**: 11~26, 1974.
- 28a) James, I. M., MacDonell, L.: Factors affecting the cerebrovascular response to noradrenaline in the dog. *Brit. J. Pharmacol.* **54**: 129~143, 1975.
- 29) MacKezie, E. T., McCulloch, J., O'Keane, M., Pickard, J. D., Harper, A. M.: Cerebral circulation and norepinephrine: relevance of the blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.* **231**: 483~488, 1976.
- 30) Zimmer, R., Lang, R., Oberdorster, G.: Effects of catecholamine infusion on cerebral blood flow and oxygen consumption of the isolated perfused dog brain. *Stroke* **5**: 397~405, 1974.
- 30a) Sercombe, R., Aubineau, P., Edvinsson, L., Mamo, H., Owman, C., Pinard, E., Seylaz, J.: Neurogenic influence on local cerebral blood flow. Effect of catecholamines or sympathetic stimulation as correlated with the sympathetic innervation. *Neurology* **25**: 954~963, 1975.
- 31) Olesen, J.: Effect of intracarotid isoprenaline, propranolol and prostaglandin E<sub>1</sub> on regional cerebral blood flow in man. In: *Blood Flow and Metabolism in the Brain*, ed. Harper, A. M., Jennett, W. B., Miller, J. D., Rowan, J. O., Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 4.10~4.11, 1975.
- 32) D, Alecy, L. G., Rose, C. J.: Parasympathetic cholinergic control of cerebral blood flow in dogs. *Circulation Res.* **41**: 324~331, 1977.
- 33) Matsuda, M., Meyer, J. S., Deshmukh, V. D., Taggshira, Y.: Effect of acetylcholine in cerebral circulation. *J. Neurosurg.* **45**: 423~431, 1976.
- 34) Allen, G. S., Gross, C. J., French, L. A., Chou, S. N.: Cerebral arterial spasm. Part 5: *In vitro* contractile activity of vasoactive agents including human CSF on human basilar and anterior cerebral arteries. *J. Neurosurg.* **44**: 596~600, 1976.
- 35) Duckles, S. P., Bevan, J. A.: Pharmacological characterization of adrenergic receptors of a rabbit cerebral artery *in vitro*. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **197**: 371~378, 1976.
- 36) Dalske, H. F., Harakal, C., Sevy, R. W., Menkowitz, B. J.: Catecholamine content and response to norepinephrine of middle cerebral artery. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **146**: 718~721, 1974.
- 37) Edvinsson, L., Owman, C.: Pharmacological characterization of adrenergic alpha and beta receptors mediating the vasomotor response of cerebral arteries *in vitro*. *Circulation Res.* **35**: 835~849, 1974.
- 38) Edvinsson, L., Falck, B., Owman, C.: possibilities for a cholinergic action on smooth musculature and on sympathetic axons in brain vessels mediated by muscarinic and nicotinic receptors. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **200**: 117~126, 1977.
- 39) Wahl, M., Kuschinsky, W., Bosse, O., Olesen, J., Lassen, N. A., Ingvar, D. H., Michaelis, J., Thureau, K.: Effect of 1-norepinephrine in the diameter of pial arterioles and arteries in the cat. *Circulation Res.* **31**: 248~256, 1972.
- 40) Wahl, M., Kuschinsky, W., Bosse, O., Olesen, J., Lassen, N. A., Ingvar, D. H., Thureau, K.: A micropuncture study. In: *Cerebral Blood Flow and Intracranial Pressure*, ed. Fieschi, C., Basel: Karger, p. 185~189, 1972.
- 41) Kuschinsky, W., Wahl, M.: Alpha-receptor stimulation by endogenous and exogenous norepinephrine and blockade by phentolamine in pial arteries of cats. *Circulation Res.* **37**: 168~174, 1975.
- 42) Wahl, M., Kuschinsky, W., Bosse, O., Neiss, A.: Micropuncture evaluation of  $\beta$ -receptors in pial arteries of cats. *Pfluegers Arch.* **348**: 293~303, 1974.
- 43) Kuschinsky, W., Wahl, M., Neiss, A.: Evidence for cholinergic dilatatory receptors in pial arteries of cats, A microapplication study. *Pfluegers Arch.* **347**: 199~208, 1974.
- 44) Bevan, J. A., Bevan, R. D.: Localized neurogenic vasoconstriction of the basilar artery.

- Stroke* 4: 760~763, 1973.
- 45) Lee, T. J. F., Su, C., Bevan J. A. : Neurogenic sympathetic vasoconstriction rabbit basilar artery. *Circulation Res.* 39: 120~126, 1976.
- 46) Edvinson, L., Owman, C. : Sympathetic innervation and adrenergic receptors in intraparenchymal cerebral arterioles of baboon. In: *Cerebral Function Metabolism and Circulation*, ed. Ingvar, D. H., Lassen, N. A., Munksgaard, Copenhagen, p. 304~305, 1977.
- 47) Bevan, J. A., Duckles, S. P., Lee, T. J. F. : Histamine potentiation of nerve- and drug- induced responses of a rabbit cerebral artery. *Circulation Res.* 36: 647-653, 1975.
- 48) Lluchs., Gomez, B., Alborch, E., Urquilla, P. R. : Adrenergic mechanisms in cerebral circulation of the goat. *Am. J. Physiol.* 228: 985~989, 1975.
- 49) Harper, A. M., Desmukh, V. D., Rowan, J. O., Jennett, W. B. : The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. *Arch. Neurol.* 27: 1~6, 1972.
- 50) De La Torre, J. C., Surgeon, J. W., Walker, R. H. : Effects of locus coeruleus stimulation on cerebral blood flow in selected brain regions. In: *Cerebral Function, Metabolism and Circulation*, ed. Ingvar, D. H., Lassen, N. L., Munksgaard, Copenhagen, p. 104~105, 1977.
- 51) Raichle, M. E., Hartman, B. K., Eichling, J. O., Sharpe, L. G. : Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72: 3726~3730, 1975.
- 52) Alborch, E., Gomez, B., Dieguez, G., Marin, J., Lluch, S. : Cerebral blood flow and vascular reactivity after removal of the superior cervical sympathetic ganglion in the goat. *Circulation Res.* 41: 278~282, 1977.
- 53) Fitch, W., Mackenzie, E. T., Harper, A. M. : Effects of decreasing arterial blood pressure on cerebral blood flow in the baboon. *Circulation Res.* 37: 550~557, 1975.
- 54) Edvinsson, L., Owman, C., West, K. A. : Changes in Cerebral blood volume of mice at various time-periods after superior cervical sympathectomy. *Acta Physiol. Scand.* 82: 521~526, 1971.
- 55) D' Alecy, L. G., Rose, C. J. : Parasympathetic cholinergic control of cerebral blood flow in dogs. *Circulation Res.* 41: 324~331, 1977.
- 56) Hoff, J. T., Mackenzie, E. T., Harper, A. M. : Response of the cerebral circulation to hypercapnia and hypoxia after 7th cranial nerve transection in baboons. *Circulation Res.* 40: 258~262, 1977.
- 57) Sharp, F. R., Kauer, J. S., Shepherd, G. M. : Local sites of activity-related glucose metabolism in rat olfactory bulb during stimulation. *Brain Res.* 98: 595~600, 1975.
- 58) Hass, W. K., Hawkins, R. A., Ransohoff, J. : Cerebral blood flow, glucose utilization, and oxidative metabolism after bilateral reticular formation lesions. In: *Cerebral Function, Metabolism and Circulation*, ed. Ingvar, D. H., Lassen, N. A., Munksgaard, Copenhagen, p. 240~241, 1977.
- 59) Baldy-Moulinier, M. : Cerebral electrical activity and cerebral blood flow during activation. In: *Brain Work*, ed. Ingvar, D. H., Lassen, N. A., Munksgaard, Copenhagen, p. 353~360, 1975.
- 60) Olessen, J. : Contralateral focal increase of regional cerebral blood flow in man during arm work. *Brain* 94: 635~646, 1971.
- 61) Singer, W., Lux, H. D. : Presynaptic depolarization and extracellular potassium in the cat lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* 64: 17~33, 1973.
- 62) Heinemann, U., Lux, H. D., Gutnick, M. J. : Extracellular free calcium and potassium during paroxysmal activity in the cerebral cortex of the cat. *Exptl. Brain Res.* 27: 237~243, 1977.
- 63) Katzman, R., Grossman, R. : Neuronal activity and potassium movement. In: *Brain Work*, ed. Ingvar, D. H., Lassen, N. A., Munksgaard, Copenhagen, p. 149~166, 1975.
- 64) Meldrum, B. S., Nilsson, B. : Cerebral blood flow and metabolic rate early and late in prolonged epileptic seizures induced in rats by bicuculline.
- 65) Brodersen, P., Paulson, O. B., Bolwig, T. G., Rogon, Z. E., Rafaelsen, O. J., Lassen, N. A. : Cerebral hyperemia in electrically induced epileptic seizures. *Arch. Neurol.* 28: 334~338, 1973.
- 66) Howse, D. C., Caronna, J. J., Duffy, T. E., Plum, F. : Cerebral energy metabolism pH, and blood flow during seizures in the cat. *Am. J. Physiol.* 227: 1444~1451, 1974.
- 67) Rubio, R., Berne, R. M., Bockman, E. L., Curnish, R. R. : Relationship between adenosine concentration and oxygen supply in rat brain. *Am. J. Physiol.* 228: 1896~1902, 1975.
- 68) Van Breemen, C., Farinas, B. R., Garga, P., McNaughton, E. D. : Excitation-contraction coupling in rabbit aorta studied by the lanthanum method for measuring cellular calcium influx. *Circulation Res.* 30: 44~54, 1972.
- 69) Betz, E., Encenross, H. G., Vlahov, V. : Interactions of ionic mechanisms in the regulation of the resistance of pial vessels. In: *Cerebral Circulation & Metabolism*, ed. Lanfitt, T. W., McHenry, L. C., Reivich, M., Wollman, H., Springer, New York, p. 49~51, 1975.
- 70) Berne, R. M., Rubio, R., Curnish, R. R. : Release of adenosine from ischemic brain. Effect on cerebral vascular resistance and incorporation

- into cerebral adenine nucleotides. *Circulation Res.* **35**: 262~271, 1974.
- 71) Herlihy, J. T., Bockman, E. L., Berne, R. N., Rubio, R.: Adenosine relaxation of isolated vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.* **230**: 1239~1243, 1976.
- 72) Johnston, I. H., Harper, A. M.: The effect of mannitol on cerebral blood flow. An experimental study. *J. Neurosurg.* **38**: 461~471, 1973.
- 73) Wahl, M., Kuschinsky, W., Bosse, O., Thureau, K.: Dependency of pial arterial and arteriolar diameter on perivascular osmolarity in the cat. A microapplication study. *Circulation Res.* **32**: 162~169, 1973.
- 74) Betz, E.: Ionic interaction in pial vascular smooth muscles. In: *Ionic Actions in Vascular Smooth Muscle*, ed. Batz, W., Springer, Berlin, p. 75~77, 1976.
- 75) Wahl, M., Kuschinsky, W.: Influence of H<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> on adenosine-induced dilatation at pial arteries of cats. *Blood Vessels* **14**: 285~293, 1977.
- 76) Groth, J.: Cerebral blood flow during hypoxia. In: *Drug Res. Regulation of Microcirculation*. ed. Leneger-Follert, E., Lubbers, D. W., Cantor, Aulendorf, vol. 25, p. 1673~1674, 1975.
- 77) Morris, M. E.: Hypoxia and extracellular potassium activity in the guinea-pig cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **52**: 872~882, 1974.
- 78) Borgström, L., Johannsson, H., Siesjö, B. K.: The relationship between arterial Po<sub>2</sub> and cerebral blood flow in hypoxic hypoxia. *Acta Physiol. Scand.* **93**: 423~432, 1975.
- 79) Sakabe, T., Siesjö, B. K.: The effect of indomethacin on the blood flow-metabolism couple in the brain under normal, hypercapnic and hypoxic conditions. *Acta Physiol. Scand.* **107**: 283~287, 1979.
- 80) Altenburg, B. M., Michenfelder, J. D., Theye, R. A.: Acute tolerance to thiopental in canine cerebral oxygen consumption studies. *Anesthesiology* **31**: 443~448, 1969.
- 81) Kuramoto, T., Oshita, S., Takeshita, H., Ishikawa, T.: Modification of the relationship between cerebral metabolism, blood flow, and electroencephalogram by stimulation during anesthesia in the dog. *Anesthesiology* **51**: 211~217, 1979.