一過性全脳虚血後の脳内モノアミン代謝

Delayed Postischemic Hypoperfusion との関連について

丸木 親

Monoamine Metabolism after Transient Global Ischemia

Mechanism of Delayed Postischemic Hypoperfusion

Chikashi MARUKI

Department of Neurosurgery, Hikarigaoka General Hospital, Tokyo

Abstract

During the period of recirculation following transient global ischemia, an initial hyperemia is succeeded by a secondary decrease in cerebral blood flow, termed "delayed postischemic hypoperfusion." It has been suggested that this phenomenon can lead to additional brain damage after the initial ischemic insult. One proposed mechanism of delayed postischemic hypoperfusion is increased cerebrovascular smooth muscle tone. Release of vasoactive amines, formation of vasoactive products of arachidonic acid metabolism, and disturbance of calcium ion homeostasis in cerebrovascular smooth muscle may contribute to postischemic vasoconstriction. In this study, monoamine metabolism following transient global ischemia was investigated. Mongolian gerbils subjected to 15 minutes of temporal bilateral common carotid artery occlusion and up to 6 hours of recirculation were employed as a model of transient global ischemia. In this model, secondary energy failure reportedly occurs after 6 hours of recirculation. Regional cerebral concentrations of monoamines and their metabolites were determined by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. After 4 to 6 hours of recirculation, accumulation of vasoactive amine, 5-hydroxytryptamine, its major metabolite, 5-hydroxyindole acetic acid, and its precursor amino acid, tryptophan were detected. This finding strongly suggests a postischemic increase in both synthesis and release of this amine, which may explain postischemic vasoconstriction. Moreover, increased dopamine synthesis and release after 1 hour of recirculation was suggested. As dopamine release is reported to increase cerebral glucose utilization, its elevation may contribute to an increase in cerebral energy demand after ischemia. Thus, the brain becomes relatively ischemic and secondary ischemic cell damage occurs.

Key words: delayed postischemic hypoperfusion, vasoactive amines, transient global ischemia

I はじめに

脳虚血後に血流が再開すると、脳血流は直後の initial hyperemia¹⁾を経て通常のレベルに復帰するが、のちに再

び低下を示す。この現象は delayed postischemic hypoperfusion^{19,26,32,34)}と呼ばれ、虚血後の脳にさらに二次的な虚血障害を及ぼす原因と考えられている。この現象の物理的要因としては、微小脳血管の圧迫および閉塞に基づくと考え

光が丘総合病院脳神経外科

Address reprint requests to: C. Maruki, M.D., Department of Neurosurgery, Hikarigaoka General Hospital, 2-11-1 Hikarigaoka, Nerima-ku, Tokyo 176.

受稿 1987年9月15日 受理 1989年10月30日

られるいわゆる no-reflow phenomenon^{1,20,37)}と血管平滑筋の緊張の亢進^{3,4,32,34)}が考えられている。しかし、小動物における no-reflow phenomenon の有無については意見の分かれるところであり、Pulsinelli³⁰⁾のラット主幹動脈閉塞モデルについてはその存在に否定的な意見もある。また、mongolian gerbil の両側あるいは片側総頸動脈の一過性血流遮断モデルにおいては no-reflow phenomenon は確認されていない¹⁸⁾。

村上²⁸⁾は mongolian gerbil の両側総頸動脈20分間血流遮断-血流再開モデルにおいて、ATP, lactate は血流再開後に一度正常近くのレベルにまで復したが、血流再開6時間後ではATPは再び低下、lactate は上昇を示したと報告している。このことは、同モデルにおける delayed postischemic hypoperfusion により脳に二次的な虚血障害が発生したと解釈しうる。我々は村上²⁸⁾と同じモデルを用い、血流再開6時間後の脳にモノアミン代謝異常が存在することを確認し、モノアミン代謝を血流再開後より経時的に測定することにより、delayed postischemic hypoperfusion の発生する機序に血管作動性アミンが関与しているか否かについて検索を行った。すなわち、高速液体クロマトグラフィー (high-performance liquid chromatography: HPLC) を用い、カテコラミン (norepinephrine: NE, dopamine: DA)・セロトニン (5-hydroxytryptamine: 5HT) 代謝系の物質を同一サンプルにより同時に測定し、その結果を村上²⁸⁾による脳エネルギー代謝の推移と比較検討した。

II 方 法

1. 実験モデルの作製

mongolian gerbil の3ヵ月齢雄、体重50~60 gを用い、前日に局所麻酔下に露出しておいた両側総頸動脈をHeifetzのクリップで15分間血流遮断したのち、クリップを解除した。一定時間後に瞬時に断頭し、ドライアイス上にて前脳を大脳皮質と海馬とに分け、約100 mg 前後の試料を採取し、分析に供した。15分間虚血後にクリップをかけたまま断頭したものを血流再開0時間とし、以後1, 4, 6時間後におのおの8匹ずつのサンプリングを行った。なお、どの実験動物に対しても、両側総頸動脈を露出しただけの sham-operated animal を必ず一対として実験を行い (以下、対照群)、虚血後の観察中に痙攣発作の重積を認めた実験動物は除外した。

2. NE, DA の測定

Bioanalytical 社 LCEC Application Note²⁾に準じた。試料を可及的速やかに0.1 N 過塩素酸 1 ml 中で sonication 処理・遠沈後、除蛋白し、上清に内表示物質 dihydroxybenzylamine を50 pmol 滴下し、1.5 M Tris EDTA buffer (pH

8.6) を1 ml, アルミナパウダーを50 mg 加えて10分間振盪した。Bioanalytical 社製マイクロフィルター付き遠心チューブにアルミナパウダーのみを取り出し、spin dry 後、0.1 N 過塩素酸200 μ l を加え、再び spin dry して得た濾過成分より100 μ l を取り、これを HPLC のサンプルに供した。HPLC は mobile phase に10% methanol buffer (0.1 M KH_2PO_4 , 0.2 mM octasulfonic acid, 0.1 M disodium EDTA) を用い、column には Partisil PS 5/25 ODS (Whatmann 社製) を使用した。detector は electrochemical detector を用い、酸化電位は0.70 mV で行った。なお、除蛋白後の沈渣を Lowry 法²¹⁾で定量した。

3. 5HT 代謝系, DA 代謝産物の測定

5HT 代謝系 (tryptophan: TRY, 5HT, 5-hydroxyindole acetic acid: 5HIAA), DA 代謝産物 (homovanillic acid: HVA, dioxyphenyl acetic acid: DOPAC) の測定は、Sperk³⁵⁾の方法に準じた。試料を500 ml の0.1 N 過塩素酸中に可及的速やかに浸し、sonication 後、遠沈し、除蛋白した上清を先のマイクロフィルター付き遠心チューブにて遠心濾過し、ここから100 μ l を取り、HPLC のサンプルに供した。HPLC は mobile phase に pH 4.5 の sodium acetate buffer (1 mM EDTA) を用い、酸化電位は0.72 mV (TRY の測定では1.0 mV) とした。column には先に述べたものと同じものを用いた。

III 結 果

Fig. 1 に血流再開1時間後における大脳皮質より抽出したカテコラミン (NE, DA) のクロマトグラフィーを示し、Fig. 2 upper に 5HT 代謝系 (TRY, 5HT, 5HIAA) と DA 代謝産物 (HVA) のクロマトグラフィーを、Fig. 2 lower には TRY の測定のため、酸化電位を上げた場合の同サンプルのクロマトグラフィーを示した。

1. NE の変化 (Table 1, Fig. 3)

15分間の脳虚血により、大脳皮質、海馬とも脳内 NE は減少を示した。血流再開1時間後においても両部位で減少したままであったが、大脳皮質では4時間後には有意の変化は示していない。海馬においては4, 6時間後にも有意の低下を示した。

2. DA 代謝系の変化 (Table 1, Fig. 3)

15分間の脳虚血にても脳内 DA レベルは大脳皮質、海馬とも不変であり、代謝産物 HVA, DOPAC にも有意の変化を認めなかった。血流再開1時間後には両部位とも DA レベルは有意に高く、代謝産物 HVA も増加を示し、また DOPAC のピークもクロマトグラフィー上確認した。4時間後、大脳皮質では HVA は有意に上昇し、DA も高値を示したが、海馬においては DA は対照群との間

Fig. 1 Chromatograms of cortical norepinephrine (NE) and dopamine (DA) in sham-operated (*left*) and 1-hour postischemic gerbils (*right*). 3-Methoxy-4-dihydroxybenzylamine (DHB) is used as an internal standard. Chromatographic conditions: flow rate, 1.2 ml/min; oxidation potential, 0.70 mV.

に有意差なく、HVA のみ有意に高値を示した。6 時間後、大脳皮質においては DA, HVA とも高値を示し、DOPAC のピークも認められたが、海馬では DA は対照群との間に有意差なく、DOPAC のピークも認められなかった。

3. 5HT 代謝系の変化 (Table 1, Fig. 4)

5HT は虚血直後は大脳皮質、海馬において減少を示したが、血流再開 1 時間後には対照群との間の有意差は消失し、4 時間後には大脳皮質では高値を示したものの、海馬では不変であった。6 時間後、海馬 5HT は低値を示し、大脳皮質 5HT レベルは対照群と比し有意差を認めなかった。TRY は虚血直後よりすでに両部位で高く、1 時間後には対照群の 4 倍弱に増加しているが、4 時間後には高値はとるものの、やや減少し、6 時間後には再び増加を示した。5HIAA は虚血直後は両部位で不変であったが、4 時間後に増加を示し、6 時間後、海馬では高値が持続したものの、大脳皮質では対照群との間の有意差は消失した。

Fig. 2 Chromatograms of cortical 5-hydroxytryptamine (5HT), free tryptophan (TRY), 5-hydroxyindole acetic acid (5HIAA), and homovanillic acid (HVA) in sham-operated (*left*) and 1-hour postischemic gerbils (*right*). Chromatographic conditions: flow rate, 1.2 (*upper*) and 3.0 ml/min (*lower*); oxidation potential, 0.72 (*upper*) and 1.0 mV (*lower*).

Table 1 Concentrations of precursor amino acid, biogenic amines, and major metabolites in cortex (A) and hippocampus (B) of ischemic and sham-operated animals

A:

Period of recirculation (hours)	NE	DA	DOPAC	HVA	TRY	5HT	5HIAA
0	5.6±0.4*** (10.8±0.3)	1.3±0.2 (1.6±0.4)	— (—)	5.2±0.6 (3.9±0.9)	336±26** (230±14)	14.5±1.5*** (21.9±0.7)	5.2±0.6 (4.4±0.4)
1	4.8±0.6** (10.0±0.8)	2.9±0.6* (1.0±0.1)	+ (—)	12.0±3.8* (3.1±1.1)	811±55***	17.5±1.4 (22.3±3.2)	5.8±0.7 (4.3±0.5)
4	6.2±1.3 (8.0±1.0)	2.6±0.3** (1.2±0.3)	— (—)	18.3±3.8*** (3.2±0.2)	430±33***	33.5±3.5* (23.2±3.2)	7.4±0.5*** (3.6±0.3)
6	5.7±1.9 (8.5±0.8)	7.0±2.4** (2.2±0.4)	+ (—)	8.7±3.5** (2.2±0.4)	560±78*** (234±11)	21.9±2.5 (27.1±1.6)	6.2±1.3 (4.0±0.7)

B:

Period of recirculation (hours)	NE	DA	DOPAC	HVA	TRY	5HT	5HIAA
0	6.6±0.3** (10.8±0.9)	1.4±0.3 (1.9±0.4)	— (—)	2.2±0.2 (2.6±0.6)	321±24** (238±12)	25.6±3.2* (34.0±1.9)	9.0±0.6 (10.4±1.4)
1	5.3±0.5*** (9.6±0.7)	3.7±0.5** (1.4±0.3)	+ (—)	15.1±2.1*** (4.2±0.9)	790±76***	25.0±2.9 (28.5±1.9)	12.3±1.8 (9.2±0.6)
4	5.7±1.1* (9.4±1.0)	1.7±0.2 (1.2±0.4)	— (—)	11.5±2.7* (2.2±0.3)	430±37**	30.3±1.5 (28.0±0.9)	16.0±0.4*** (6.0±0.6)
6	4.5±1.2* (8.6±0.7)	4.8±1.0 (3.3±0.4)	— (—)	— (2.6±0.3)	568±29*** (217±8)	18.5±0.9* (24.7±1.5)	12.7±3.3* (7.3±0.8)

Values are pmol/mg protein, expressed as means±SEM (n=8). Significances are tested against sham-operated animal (control) data, shown in parentheses, except at 1 and 4 hour TRY data which are tested against 0 hour control data. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. NE indicates norepinephrine; DA, dopamine; DOPAC, dioxyphenyl acetic acid; HVA, homovanillic acid; TRY, tryptophan; 5HT, 5-hydroxytryptamine; 5HIAA, 5-hydroxyindole acetic acid.

Fig. 3 Mean DA, NE, and HVA in cortex (A) and hippocampus (B) of the ischemic animals, compared to mean control values at each time. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Fig. 4 Mean TRY, 5HT, and 5HIAA in cortex (A) and hippocampus (B) of the ischemic animals, compared to mean control values at each time, except in 1 and 4 hour TRY data. See details in Table 1. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

IV 考 察

delayed postischemic hypoperfusionの物質的要因としては、グリアおよび血管内皮細胞の膨化、血小板、赤血球の凝集などが考えられている^{20,29)}。Pulsinelliら³¹⁾は彼らのラット主幹動脈閉塞モデルにおいては血流再開後にこのような現象、いわゆる no-reflow phenomenon は認められなかったとしているが、Kågströmら¹⁶⁾は同モデルに低血圧負荷を加えることにより、initial hyperemiaの時期に reperfusion defectを認めると報告している。しかしながら、mongolian gerbilにおいてはno-reflow phenomenonは報告されていない¹⁸⁾。また、グリアの膨化は一般に虚血後血流再開早期に発生する脳浮腫に随伴して起こると考えられているが、我々の同モデルを用いた実験結果では脳比重の変化はすでに血流再開6時間後にいったん正常に復しており²²⁾、Pulsinelliら³¹⁾も主張するように delayed postischemic hypoperfusionの主要原因とは考えにくい。

彼らも述べているように、この血流低下はやはり脳血管平滑筋の緊張の亢進により惹起されると考えるのが妥当と思われる。事実、教室の畑下¹³⁾はHossmannら¹⁴⁾の成猫全脳虚血一血流再開モデルにおいて脳血管収縮が血流再開後に発来する形態学的所見を得ている。血管平滑筋の緊張を亢進させる要因として考えられるものは、脳血管平滑

筋のカルシウム平衡の変化⁴⁾、アラキドン酸カスケードによる血管収縮物質の産生⁶⁾、血管作動性アミンの放出遊離³⁹⁾などであり、これらはいずれも一過性全脳虚血一血流再開とともに起きうるものであるが、我々の渉猟しえた範囲ではこれらと delayed postischemic hypoperfusionの発来との関係を経時的に詳細に検討した報告は認められない。

我々は今回、血管作動性アミンに注目し、経時的にその変化を追ったが、本実験系ではNE, DAに関する限り、その代謝系全般にわたる検索がなされなかったため、その変動からニューロンの活動を十分に分析することは困難と思われる。したがって、まず前駆アミノ酸、活性アミン、主要代謝産物が捉えられ、今回検討した三つの血管作動性アミンのなかでは *in vitro* においてもっとも強い血管収縮性を示す 5HT 代謝系に関して考察を加えることにする。

1. 5HT 代謝系の変化

5HTの主要代謝産物である 5HIAA は、血流再開4時間後に増加を示している。この増加を虚血後の細胞内からの流出障害によるものと解釈する報告²⁷⁾も認められるが、5HIAAは拡散性の物質であり、血流再開により容易に脳内より搬出されうると考えられ、これはやはり 5HTの放出あるいは脳内遊離の増加と考えられる。一方、脳内 5HTは虚血直後には低値を示すものの、しだいに増加傾

向を示し、そのレベルは6時間後でもさほど低下しない。一般に脳内5HT合成はTRY濃度に依存性に進むこと⁹⁾から、おそらく蛋白合成の停止⁸⁾、血液脳関門の親水性物質に対する透過性亢進¹⁷⁾、血中アシドーシスによるアルブミン結合型TRYの遊離²⁴⁾などにより脳内free pool内にTRYが蓄積し、このTRYを基質として5HTが増加する、しかも5HIAAの増加に示されるように5HTに放出の増加が起こり、5HT自体はそのレベルの低下をみないと思えるのが妥当であろう。

放出された5HTの一部はシナプス間隙から脳に遊離すると考えられる。5HT放出の増加が脳虚血の4~6時間後に認められることは、delayed postischemic hypoperfusionが6時間目には発来することと時間的には一致している。また、5HTが脳内に遊離すると脳血管の収縮を介して脳血流の減少をきたすという報告^{10,12)}が近年なされていることから、5HTの脳内遊離がdelayed postischemic hypoperfusionの原因としてきわめて重要な意味を持つことが示唆される。これらの仮説を裏付けるものとして、Welchら³⁸⁾は脳虚血前に5HTレベルを低下させておくことで虚血症状に改善が認められたことを報告しており、Meyerら²⁵⁾は神経症状の程度と脳脊髄液中の5HT濃度に相関があったと報告している。また、Takagiら³⁶⁾は5HTの拮抗剤であるmetergolineの前投与によりdelayed postischemic hypoperfusionが若干ながら緩和されたことを報告している。

2. DA代謝系の変化

今回の実験においてはDA代謝系の基質アミノ酸であるtyrosineの測定がなされていないが、文献的にみると、Calderiniら⁵⁾はPulsinelliら³⁰⁾のラット主幹動脈閉塞モデルにおいて血流再開後にtyrosineが増加を示すことを報告している。この所見と本実験で確認したHVA、DOPACの変化を併せて考えると、DAニューロンも虚血後の血流再開に伴い、5HTニューロンにやや先立って活動が亢進していると考えられる⁷⁾。また、DA作動薬のapomorphineの投与はDAニューロン終末の多い部分、特に尾状核一被殻において脳局所グルコース利用率を増すことが報告されている^{15,23)}。このことは、DA放出により脳のエネルギー需要が高まることを示すと考えられる。村上²⁸⁾の報告によれば虚血後の血流再開に伴い、脳のエネルギー需要は高まっていることが確認されており、DAの放出増加はこの現象を説明しようと考えられる。

3. NE代謝系の変化

NEは、その血管収縮性からdelayed postischemic hypoperfusionの原因として考えられてきた³³⁾。しかし、Blomqvistら³⁾は青斑の破壊を行ったラットにおいても全脳虚血—血流再開によってこの現象が発来することを報告

している。我々のデータではNE代謝産物はまったく測定されておらず、その代謝系の変化を推定することは困難と思われる。

以上、本実験の結果から、一過性全脳虚血—血流再開後に5HT・DA代謝系の活動亢進が示唆されたが、delayed postischemic hypoperfusionの成因としては5HTの放出増加、脳内への遊離がもっとも関係が深いと考えられる。また、虚血後のエネルギー需要が高まった脳に5HT放出による血流低下が起きればrelative ischemiaの状態となり、脳に二次的虚血障害が及ぶと考えられる。

V ま と め

mongolian gerbilの両側総頸動脈15分間血流遮断—血流再開モデルを用い、本モデルにおいては血流再開6時間後に発生してくると思われるdelayed postischemic hypoperfusionの機序に血管作動性アミンが関与しているか検討を行った。HPLCを用い、NE、DA、5HTおよびそれらの前駆アミノ酸、主要代謝産物を追ったが、5HT・DA代謝系が血流再開後に亢進を起していることが確認された。5HT代謝系の活動亢進により放出され遊離した5HTがdelayed postischemic hypoperfusionの成因と考えられ、同時にDA代謝亢進は脳虚血—血流再開後の脳のエネルギー需要を高める要因となっている可能性が考えられた。時間的には、まずDAの放出により脳のエネルギー代謝の高まった状態が形成され、ついで5HT放出遊離による脳血流の低下が発来し、脳はrelative ischemiaの状態となり、二次性の虚血性細胞障害が進むと予想される。これにより、一過性脳虚血後に血流が再開しても脳の特定の部分で二次的細胞障害が進むことを説明しようと思われる。

稿を終えるに当たり、長年御指導・御校閲を賜りました順天堂大学学長 石井昌三 先生、御教示・御協力を頂きましたLaboratory of Neurocytobiology, NIHのMaria Spatz先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) Ames AM, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majino G: Cerebral ischemia. The no-reflow phenomenon. *Amer J Path* 52: 437-447, 1968
- 2) Bioanalytical Systems Inc.: *LCEC Application Note, no 12: Tissue Catecholamines, no 14: Plasma Catecholamines*. West Lafayette, Indiana, 1981, 182 pp
- 3) Blomqvist P, Lindvall O, Wieloch T: Delayed postischemic hypoperfusion: Evidence against involvement of the noradrenergic locus ceruleus system. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 425-429, 1984

- 4) Boulin D: Cerebral vasospasm, aetiology, pharmacological basis, in Boulin D (ed): *Cerebral Vasospasm*. New York, Wiley, 1980, pp 111-141
- 5) Calderini G, Carlsson A, Nordstrom CH: Influence of transient ischemia on monoamine metabolism in the rat brain during nitrous oxide and phenobarbitone anesthesia. *Brain Res* 157: 303-310, 1978
- 6) Dempsey RJ, Roy MW, Meyer K, Cowen DE, Tai H-H: Development of cyclooxygenase and lipoxygenase metabolites of arachidonic acid after transient cerebral ischemia. *J Neurosurg* 64: 118-124, 1986
- 7) Diemer NH, Siemkiewicz E: Increased 2-deoxyglucose uptake in hippocampus, globus pallidus and substantia nigra after cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* 61: 56-63, 1980
- 8) Dienei GA, Pulsinelli WA, Duffy TE: Regional protein synthesis in rat brain following acute hemispheric ischemia. *J Neurochem* 35: 1216-1226, 1980
- 9) Fernstrom JD, Wurtzman RJ: Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma neutral amino acid. *Science* 178: 414-416, 1972
- 10) Grome JJ, Harper AM: The effect of serotonin on local cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 3: 71-77, 1983
- 11) Haggendal E, Lofgren J, Nilsson NJ, Zwetnow NN: Effect of varied cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow in dogs. *Acta Physiol Scand* 79: 262-271, 1970
- 12) Harper AM, McKenzie ET: Cerebral circulatory and metabolic effect of 5-hydroxy tryptamine in anesthetized baboons. *J Physiol (Lond)* 271: 721-733, 1977
- 13) 畑下鎮男: 脳虚血に対するバルビツレート・マニトール・グリセロールの保護作用に関する実験的研究(第2報). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 22: 972-981, 1982
- 14) Hossmann KA, Sato K: Effect of ischemia on sensorimotor cortex of cat. Electrophysiological, biochemical and electron microscopical observation. *Z Neurol* 198: 33-45, 1970
- 15) Ingvar M, Lindvall O, Stenevi U: Apomorphine induced changes in local cerebral blood flow in normal rats and after lesions of the dopaminergic nigrostriatal bundle. *Brain Res* 262: 259-265, 1983
- 16) Kågström E, Smith ML, Siesjö BK: Local cerebral blood flow in the recovery period following complete cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 3: 170-182, 1983
- 17) 小暮久也: 虚血後脳浮腫について. 後藤文男(編). 頭蓋内圧と脳浮腫. 東京, 中外医学社, 1983, pp 159-170
- 18) Levy DE, Brierley JB, Plum F: Ischemic brain damage in the gerbil in the absence of no reflow. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 38: 1197-1205, 1975
- 19) Levy DE, Van Uiter RL, Pike CL: Delayed postischemic hypoperfusion. A potentially damaging consequence of stroke. *Neurology (Minneapolis)* 29: 1245-1252, 1979
- 20) Little JR, Kerr FWL, Sundt TM Jr: Microcirculatory obstruction in focal cerebral ischemia: An electron microscope investigation in monkeys. *Stroke* 7: 25-30, 1976
- 21) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 239: 265-275, 1964
- 22) 丸木 親, 植木泰行, 阿部耕三, Spatz M: 一過性脳虚血後のセロトニン代謝の変動 — Gamma hydroxybutyrate の治療効果について —. 第27回脳循環代謝研究会抄録集. 1984, pp 100-101
- 23) McCulloch J, Savaki HE, McCulloch MC, Jehle J, Sokoloff L: The distribution of alterations in energy metabolism in the rat brain produced by apomorphine. *Brain Res* 243: 67-80, 1982
- 24) McMenamy RH, Oncley JL: The specific binding of L-tryptophan to serum albumin. *J Biol Chem* 233: 1436-1447, 1958
- 25) Meyer JS, Welch KMA, Okamoto S, Shimazu K: Disordered neurotransmitter function. Demonstration by measurement of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in CSF of patients with recent cerebral infarction. *Brain* 97: 655-664, 1974
- 26) Miller CL, Lampard DG, Alexander K, Brown W: Local cerebral blood flow following transient cerebral ischemia. *Stroke* 11: 534-541, 1980
- 27) Mrsulja BB, Mrsulja BJ, Spatz M, Klatzo I: Action of cerebral ischemia on decreased levels of 3 methoxy-4-hydroxy-phenylethylglycol sulfate, homovanillic acid and 5 hydroxy indole acetic acid produced by pargylin. *Brain Res* 98: 388-393, 1975
- 28) 村上 登: 実験的脳虚血に対する Ca^{+2} 拮抗剤と barbiturate の脳保護作用について. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 27: 381-389, 1987
- 29) Petito CK, Pulsinelli WA, Jacobson G, Plum F: Edema and vascular permeability in cerebral ischemia. Comparison between ischemic neuronal damage and infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 41: 423-436, 1982
- 30) Pulsinelli WA, Brierley JB: A new model of bilateral hemispheric ischemia in the anesthetized rat. *Stroke* 10: 267-272, 1979
- 31) Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F: Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann Neurol* 11: 491-498, 1982
- 32) Pulsinelli WA, Levy DE, Duffy TE: Regional cerebral blood flow and glucose metabolism following transient forebrain ischemia. *Ann Neurol* 11: 499-509, 1982
- 33) Raichle ME, Hartman BK, Elichling JD, Sharpe LG: Cerebral noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 3726-3730, 1975
- 34) Snyder JV, Nemoto EM, Carroll RG, Safar P: Global ischemia in dogs: Intracranial pressure, brain blood flow and metabolism. *Stroke* 6: 21-27, 1975
- 35) Sperk G: Simultaneous determination of serotonin, 5-hydroxy-indole acetic acid and homovanillic acid by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Neurochem* 38: 840-843, 1982
- 36) Takagi S, Cocito L, Hossmann K-A: Blood recirculation and pharmacological responsiveness of the cerebral vasculature following prolonged ischemia of cat brain. *Stroke* 8: 707-712, 1977

- 37) Todd NV, Picozzi P, Crockard HA, Russell RR: Reperfusion after cerebral ischemia. Influence of duration of ischemia. *Stroke* 17: 460-466, 1986
- 38) Welch KMA, Chabi E, Buckingham J, Bergin B, Achar S, Meyer JS: Catecholamine and 5-hydroxytryptamine levels in ischemic brain. Influence of p-chlorophenylalanine. *Stroke* 8: 341-346, 1977
- 39) Zervas NT, Lavyne MH, Negoro M: Neurotransmitters and the normal and ischemic cerebral circulation. *New Eng J Med* 293: 812-816, 1975

〔別刷請求先：〒176 東京都練馬区光が丘2-11-1, 光が丘総合病院脳神経外科, 丸木 親〕