



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

CCD

microscopeを用いた体外循環中-逆行性脳灌流時を中心とした-脳微小循環の評価

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-07-16 キーワード (Ja): キーワード (En): cerebral microcirculation, retrograde cerebral perfusion, CCD microscope 作成者: 古澤, 泰伸 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/12388

CCD microscope を用いた体外循環中—逆行性脳灌流時を中心とした—脳微小循環の評価

古澤 泰伸

岐阜大学医学部臓器病態学講座高度先進外科学分野
(主任 広瀬 一教授)

Evaluation of Microcirculation of the Brain during Retrograde Cerebral Perfusion with the Use of a CCD Microscope

Yasunobu FURUZAWA

Department of Advanced Surgery, Division of Organ Pathobiology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. H. HIROSE)

In aortic arch repair, establishment of safer cerebral protection remains an important issue to reduce cerebral complications. Various cerebral perfusion methods have been utilized for it. The usefulness of retrograde cerebral perfusion (RCP) with hypothermia was recently employed. In the present study, the cerebral microcirculation during RCP was evaluated by direct observation with the use of a charge-coupled device (CCD) microscope. Extracorporeal circulation was established with the arterial perfusion via the femoral artery and venous drainage from the right atrium in 6 craniotomized, and anesthetized swine. The arterioles and venules on the brain surface were observed. Each swine was cooled down to a brain temperature of 20°C. Homogeneous vascular flow was observed during antegrade cerebral perfusion (ACP) in all models. Perfusion was discontinued, RCP was initiated with oxygenated blood via the superior vena cava increase of perfusion pressure with stepwisely, and cerebral perfusion pressure (CPP) was gradually increased. Retrograde vascular flow was generated in 4 of the 6 models during RCP, but homogeneous retrograde vascular flow was achieved in the arterioles and venules in only 2 swine at a $CPP \geq 20$ mmHg. These results suggested that homogeneous and effective retrograde perfusion might be achieved in ACP with arterial pressure which might be caused brain edema. However, it might not be achieved in RCP without increase of a $CPP < 20$ mmHg, though brain edema might be caused by such a pressure.

Acta Sch Med Univ Gifu 51: 168-175 (2003)

Key words: cerebral microcirculation, retrograde cerebral perfusion, CCD microscope

緒 言

弓部大動脈瘤に対する手術の際、脳合併症をより少なくするには、体外循環中のより安全な脳保護を目的とした灌流方法の確立が重要な要素である。低体温下に循環停止法、選択的脳分離体外循環法および逆行性脳灌流法などの種々の灌流方法が応用されている。今回、脳の微小循環を charge-coupled device (以下 CCD) microscope を用いて直接観察し、順行性 (以下 ACP)、循環停止 (以

下 CA) および逆行性脳灌流 (以下 RCP) 時の微小循環からみた脳灌流法の相違を明らかにすることを、本研究の目的とした。

対象と方法

1. 動物および手術

動物: 16~35 (平均 27.3 ± 6.3) kg のブタを用いた (n = 6)。麻酔の導入: Ketamine hydrochloride 20mg/kg の筋注および pentobarbital sodium 5 mg/kg の静注にて施行

した。気管切開部より挿管し人工呼吸器に接続した後 pentobarbital sodium 10mg/kg を追加静注し、全身麻酔下に調節呼吸とした。側頭骨を開窓し硬膜を切除した後、needle type の CCD microscope を脳表面に固定設置し、脳表の細動静脈を直接観察した。脳温は熱電対温度計（東陽テクニカ社製：デジタルメータ2000）にて測定した。頸動静脈にカテーテルを留置しそれらの圧を測定した。脳灌流圧（CPP）は頸動静脈圧差から算出した。これらの実験では、すべての実験動物に対して、本学動物実験指針に基づいて行った。

II. 逆行性脳灌流

ヘパリン（300IU/kg）静注後、14F 灌流カテーテルを鼠径動脈より挿入し、胸骨縦切開下に右心房より上大静脈へ22F、下大静脈へ32Fのカニューレを挿入した。奇静脈を結紮後、対外循環を開始した。体外循環中のポンプ流量は60ml/min/kg であり、脳温を20℃まで冷却した後、循環停止とした。逆行性脳灌流は上大静脈送血および下大静脈、大動脈切開部からの脱血により施行した（Fig. 1）。

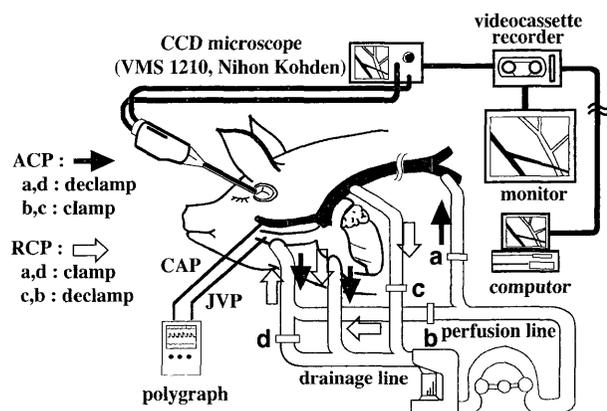


Fig. 1 Illustration of this experiment. Perfusion and drainage system in RCP initiated by clamping a and d and by declamping b and c after CA. The microscope system consists of a CCD microscope with a needle probe, a monitor, a videocassette recorder, and a computer.

III. CCD microscope

使用した CCD microscope システム（VMS1210, 日本光電, 東京, 日本）は needle probe, CCD microscope を含む microscope 本体, レンズとライトガイド, コントロールユニット, 光源, モニター, ビデオカセットレコーダーより構成される。組織はライトガイドにて透過された。レンズを通して画像は CCD image に集められた。

CCD 上のモニター画像はビデオテープに記録し、周囲組織と血管像のコントラストを得るためグリーンフィルターを使用した。

IV. 脳微小循環の観察

側頭骨を開窓し CCD microscope を脳表面に当て、明瞭な細動静脈の像を認めた時点で固定した。CCD microscope を用いて直接順行性、循環停止、逆行性脳灌流中の脳微小循環を観察した。

1. 脳表面の動静脈の観察

脳表面の動脈, 静脈の区別は順行性灌流時にその走行, 分枝, 血流方向の状態より把握した。順行性灌流から逆行性灌流への変換時の血流方向の変化と逆行性灌流時の脳灌流圧の上昇を観察した。

2. 脳表面の動静脈径の観察

脳表面の動静脈径は、コンピュータ（Apple 社製：PowerPC7100）に取り込み、解析ソフト NIH image を用い計測した。血管に垂直に Scanning line を引き、各々の血管の density pattern より血管径を測定した。血管径の測定においては一律性をもたせるために、静脈径は noise level を考慮した base line を引き、base line に挟まれた部分を血管径とした。一方、動脈径は、base line と peak の間を4等分し、下4分の1の外側が血管壁、内側が血管内腔に相当すると考え上4分の3の径を血管径とした^{1),2)}。

3. 細動静脈形の変化

20℃での順行性脳灌流時の血管径に対する比率を percent diameter と定義した。

4. 統計学的解析

統計学的解析は Bonferroni の分散分析法を用いた。すべての結果は平均±標準偏差にて表記し、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

順行性体外循環中の動脈血酸素分圧は 419 ± 159 mmHg, 二酸化炭素分圧は 43 ± 8 mmHg, ヘマトクリットは $20.0 \pm 3.5\%$ であった。

脳表面細動静脈の血管径の順行性脳灌流時、循環停止時および逆行性脳灌流時の一連の変化：

観察した脳表面細動静脈（6例で細動脈は6血管、細静脈は11血管）の血管径を順行性脳灌流時、循環停止時および逆行性脳灌流時は各々の脳灌流圧で計測した。逆行性血流の有無との関係を併せて Fig. 2, 3 に示す。6例中2例は逆行性灌流時の送血量を最大ポンプ流量60 ml/min/kg まで増加させた最終の状態でも逆行性灌流が認められなかった。

細動脈はいずれも循環停止で血管は虚脱し、逆行性灌流が認められた逆向きの血流が発現しなかった血管は完全に虚脱したままで、また逆向きの血流が発現した細動脈も順行性時の血管径には至らなかった。これを細動脈の血管径の変化で示すと、20℃における順行性灌流時は $114 \pm 60 \mu\text{m}$ で、循環停止時には $52 \pm 22 \mu\text{m}$ となり、逆行性灌流時の送血量を最大ポンプ流量60 ml/min/kg まで増加させた最終の血管径は $69 \pm 43 \mu\text{m}$ であった（Fig. 2）。

細静脈は逆向きの血流の有無に関わらず、いずれも流量を増加させるに従いすべての細静脈は緊満し灌流圧10 mmHg 以上でそれらの血管径は順行性脳灌流時より拡大した。これを細静脈の血管径の変化で示すと、20℃における順行性灌流時は $92 \pm 38 \mu\text{m}$ で、循環停止時には $62 \pm 30 \mu\text{m}$ （順行性灌流時の約67%）となり、最終の血管径は $120 \pm 50 \mu\text{m}$ であった（Fig. 3）。

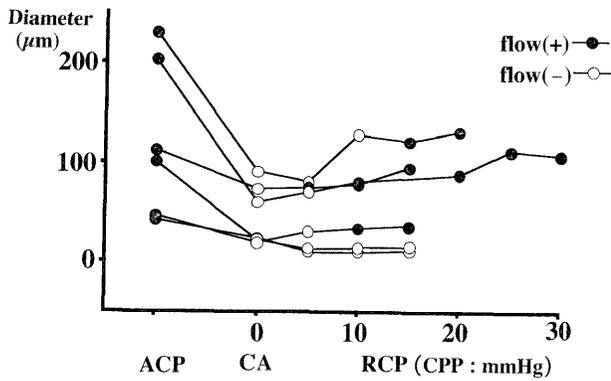


Fig. 2 Changes in diameter and flow of the arterioles during each perfusion, Open circle period without distinct blood flow. Closed circle period when vascular flow was observed.

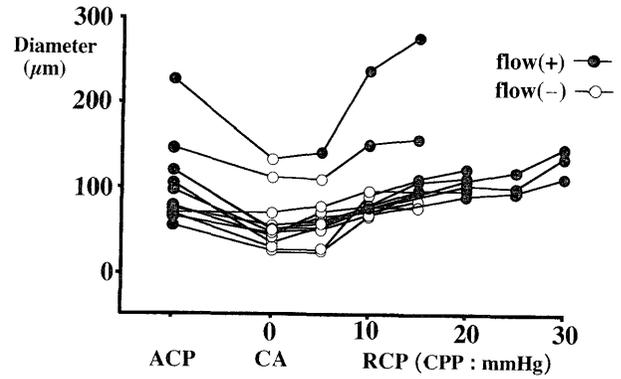


Fig. 3 Changes in diameter and flow of the venulae during each perfusion.

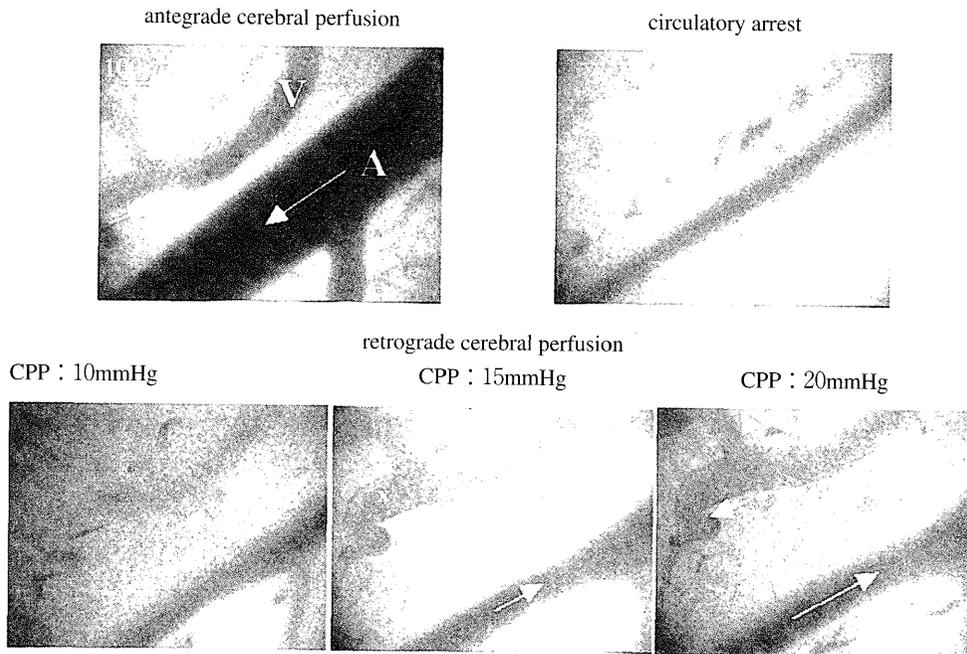


Fig. 4 Image of swine1. A, arteriola; V, venula; X, the vascular lumen was filled with blood without distinct blood flow. Arrow shows the direction of blood flow. Homogeneous retrograde vascular flow was achieved at 20 mmHg.

脳表面細動静脈の逆行性脳灌流時の血流の一連の変化:

順行性脳灌流時、観察された細動静脈の血流は、すべて一様に均一で良好であったが、逆行性脳灌流時、脳灌流圧の増加に伴う脳表の細動静脈の変化には3つのタイプがあった。

タイプ1 ; 均一な逆行性血流が認められたブタが2頭いた。Fig. 4はそのうちの1頭 (swine1) の一連の変化を示した。循環停止にすると細動静脈の血流は停止し、細動静脈ともに血管の虚脱を認めた。逆行性脳灌流にし、送血量を徐々に増加させ脳灌流圧を上昇させると、細静脈は徐々に緊満し、細静脈に逆向きの血流が一部から認められるようになり、細動脈の逆向きの血流も、細静脈の逆向きの血流が認められたらほぼその直後より認め、更なる脳灌流圧の上昇に伴いすべての可視範囲の細静脈に逆向きの血流が起こりほぼ均一な血流の流れとなる。Swine2も同様の変化を示したがいずれも20mmHg以上の

灌流圧が得られた。

タイプ2 ; 不均一な逆行性血流しか認められなかったブタも2頭いた。Fig. 5はそのうちの1頭 (swine3) である。循環停止にすると細動静脈の血流は停止し、細動静脈ともに血管の虚脱を認めた。逆行性脳灌流にし、送血量を徐々に増加させ脳灌流圧を上昇させると、細静脈は徐々に緊満した細静脈に逆向きの血流が一部から認められたが、更なる送血量の増加に伴い脳灌流圧を上昇させても可視範囲の他の細静脈に逆向きの血流が認められず、不均一なままであった。Swine4も同様の変化を示したがいずれも最大灌流量としても灌流圧は20mmHg未満であった。

タイプ3 ; 逆行性血流が全く認められなかったブタも2頭いた。Fig. 6はそのうちの1頭 (swine5) である。循環停止で虚脱した細動静脈が、逆行性脳灌流にし、送血量を徐々に増加させ脳灌流圧を上昇させても、細静脈内に血液は充満するものの、逆向きの血流は観察されず、

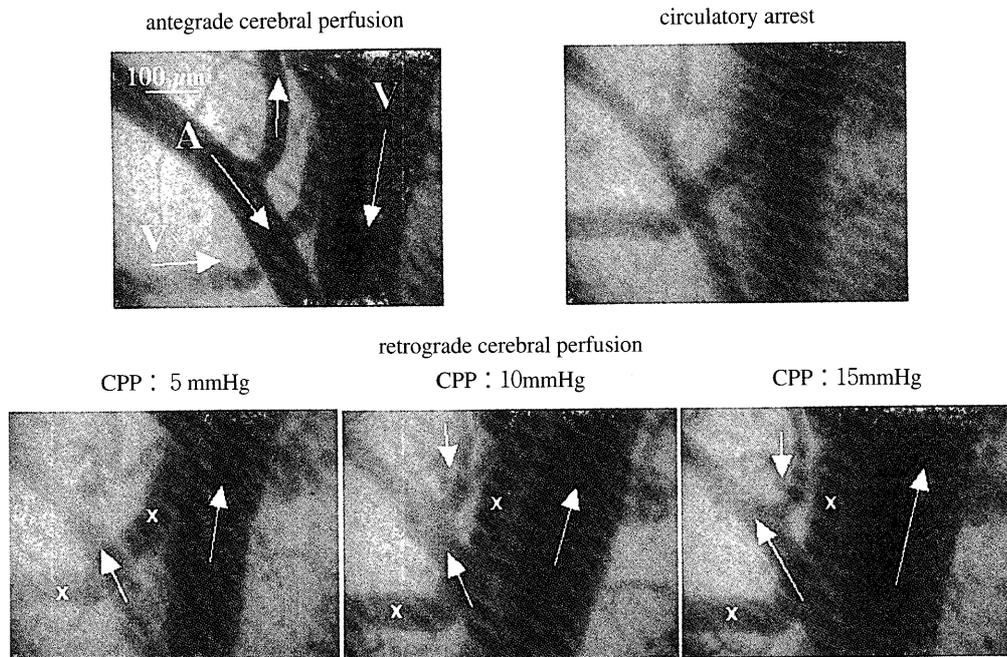


Fig. 5 Image of swine3. One arteriola (A) and two separate venulae (V) are shown. Diameter of both venulae was larger than that during antegrade perfusion, but in the smaller venula, retrograde flow was not observed.

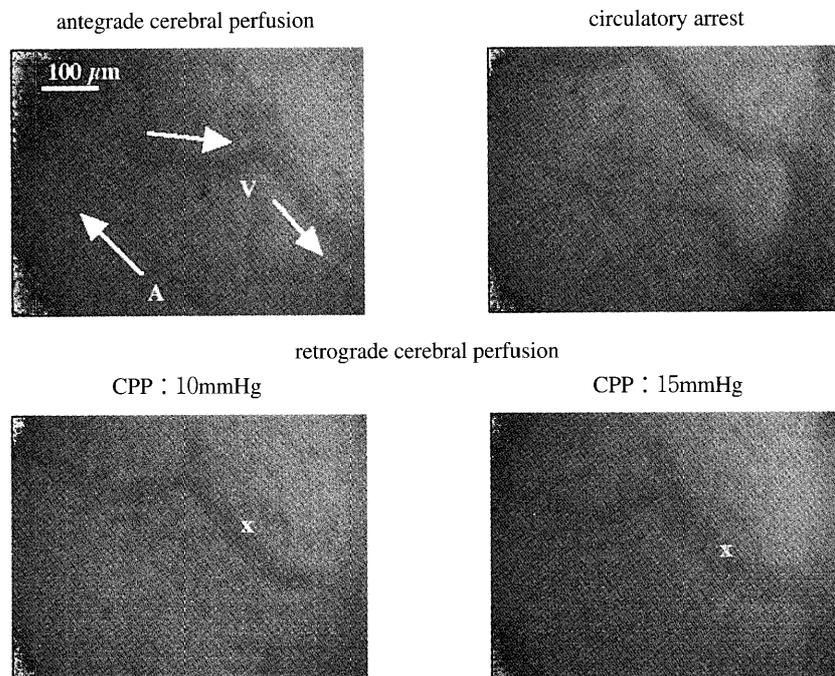


Fig. 6 Image of swine5. The venula (V) was filled with blood without distinct blood flow, and the arteriola (A) was kept collapsed.

細動脈は完全に虚脱したままであった。Swine6も同様の变化を示したがいずれも最大灌流量としても灌流圧は20 mmHg 未満であった。

上記の如きタイプ分けの結果はタイプ1, タイプ2, タイプ3それぞれ2頭(各33.3%)づつであった。

尚, 逆行性脳灌流実験後の剖検の結果, 6頭中すべてに腕頭静脈と内頸静脈の分岐部に静脈弁が存在し, 外頸静脈には2頭に1ヶ所静脈弁を認めた。内頸静脈には静脈弁は認めなかった。

考 察

弓部大動脈瘤手術時の脳保護法として, 従来より超低体温循環停法や選択的順行性脳灌流法が用いられてきた。しかし, 前者では³⁾循環停止時間に限界があること, 後者では⁴⁾操作が煩雑で, 灌流法になお議論があり, また debris による塞栓の危険性があることなどの短所もある。そこで最近では, 逆行性脳灌流法が目ざされ, 臨床的效果が報告されるようになってきた^{5)~14)}。上大静脈から逆行性に送血することは, Mills ら¹⁵⁾の体外循環中の

大量空気塞栓への対処法に始まり、上田ら⁵⁽⁶⁾により始められた持続的逆行性脳灌流法へと発展してきた。超低体温循環停止下に逆行性脳灌流法を併用する脳保護では、低体温の維持と酸素供給などの目的で施行され、循環停止法に対して、その時間的制約が緩和され、弓部大動脈瘤手術の成績は向上したと報告されている^{5)~10)}。しかしながら時間的制約が緩和されたとはいえ、その安全限界は80~90分といわれている¹²⁾¹³⁾。ブタを用いた動物実験で120分の逆行性脳灌流により復温時に脳血流の不均衡を認め病理学的にも組織障害を受けていたとの報告¹⁶⁾や、20℃で75分間の持続的逆行性脳灌流と間欠的脳灌流と循環停止との比較では間欠的脳灌流がもっとも成績が良かったとの報告もある¹⁷⁾。また、症例毎に灌流のばらつきがあり80分以内でも脳合併症の発生を21%に認めたとの報告もある¹²⁾。逆行性脳灌流法の施行方法は、送脱血の部位、灌流量、灌流圧、温度および時間的安全限界など未解決の問題が多く、臨床的にも実験的にも検討されつつある。ところで、逆行性脳灌流法は生理的な循環経路を逆行する方法であり、従来の酸素消費の状態、好・嫌気性代謝の程度、脳組織血流量の変化等による検討および組織学的検討だけでは脳への灌流の違いを十分には捉えきれない^{18)~23)}。逆行性脳灌流法は、静脈から動脈への非生理的な灌流であり、血管の性状・分布の違いから、はたして脳全体に十分な灌流がなされているかさえも明らかではない。そこで、本実験の目的は従来全く明らかにされていない灌流条件の違いによる微小循環の差異を、脳表面の細動・静脈に着目し、これを CCD microscope で直接観察することにより明らかにし、それをもとに逆行性脳灌流時の微小循環系を解明することにある。

現在の逆行性脳灌流の臨床例に関する報告^{5)6)8)~10)13)}では、灌流圧を規定し灌流量を制限しているものが多い。多くの施設で灌流圧を15~25mmHgに規定している^{24)~26)}一方で流量規定(送血量300ml/min)で行っている施設もある²⁷⁾。碓氷ら¹⁹⁾は、イヌを用いた上大静脈送血による逆行性脳灌流モデルにおいて、灌流圧を15mmHgから35mmHgまで変化させた時の脳脊髄圧、脳組織血流量、酸素消費量、二酸化炭素排出量などを測定し25mmHgを至適灌流圧とした。また、イヌを用いた両側頸静脈送血モデルにおいて10, 20, 30mmHgに灌流圧を規定した時の逆行性脳灌流時間60分における cerebral excess lactate, 脳組織内 ATP 量, 脳組織内水分量などを測定し20mmHgの灌流圧を至適と考えた報告もある²⁰⁾。一方でブタを用いた実験で逆行性灌流圧を23~29mmHgと34~40mmHgで比較検討した結果後者的の方が脳浮腫の増悪なく組織血流や組織酸素供給がよいという結果が報告されている²⁸⁾。本実験において、15mmHgから30mmHgまで上昇させた6頭中4頭に逆行性血流を生じたが、細動静脈とも逆行性血流が均一となったものはその内2頭で、その灌流圧はいずれも20mmHg以上であった。このこと自体が至適灌流圧を示唆する所見ではないが脳灌流圧

が20mmHg以上でないと均一で有効な逆行性灌流が得られない可能性を示唆した。

大動脈弓部手術において逆行性脳灌流により臨床成績の改善をみている施設は多い。最近の逆行性脳灌流手術の臨床成績報告によると病院死は1.5~10.9%, 脳卒中発生率は4.0~8.8%である²⁴⁾²⁵⁾²⁹⁾³⁰⁾。しかし、脳合併症の中には不可逆性脳障害ではないが、一過性の痙攣や覚醒遅延といった非生理的灌流方法が原因と思われるもののがかなりある⁷⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾。Okitaら³¹⁾によればSCPとRCPのいずれも病院死亡率は6.6%で、脳卒中発生率は6.6%と3.3%であったが、一過性脳障害の発生率は13.3%と33.3%と有意にRCPの方が高かった。一方Safiら³²⁾によればRCP以外の術式での脳卒中発生率(9.5%)はRCP(1.1%)に比し有意に高く、RCPを支持している。動物実験²⁰⁾²¹⁾からも静脈圧の上昇に伴い脳浮腫が生じることは明らかである。カラードマイクロスフェア法による脳血流と脳内の血流分布の動物実験により、順行性灌流に比し脳血流にかなりの差があるとの報告もある³³⁾。Yaら³⁴⁾によればブタを用いた実験においてインジアンクをマーカーにして脳血流量の分布をRCPとACPで比較検討した結果、毛細血管内にはRCPはACPの10%しか認められなかった。脳組織には限られた血流量しか還流されず、流れは主に表在の大きな血管を流れていた。還流圧25mmHgの条件下でのRCPで、ブタの眼底の網膜血管のflowをangiographyおよびcolor dopplersonographyで観察した実験では、細静脈が拡張し始めるのが2.5分、部分的に満たされるのが4.5分で、全体が完全に満たされるのに15分から17分かかったとの報告がある³⁵⁾。また、臨床において中大脳動脈の血流量を測定したところ、逆行性脳灌流7例中4例に順行性脳灌流の10~50%の逆行性血流を認めたが3例はまったく血流を認めなかったという報告もある¹²⁾。本実験においても6頭の内、タイプ1すなわち均一な逆行性血流が認められたもの、タイプ2すなわち不均一な逆行性血流しか認められなかったもの、タイプ3すなわち逆行性血流が全く認められなかったものは各々2頭づつに認めた。このタイプ3の2頭は逆行性脳灌流時、細静脈は流入血液によって緊満はするものの逆行性血流は認められず、近傍の細動脈は虚脱したままであった。また残りの4頭に逆行性血流を認めたが、2頭は灌流圧が20mmHg未満ではあったが、細静脈に血流の不均一さを認めたままであったし、残り2頭は灌流圧が20mmHg以上で細静脈の血流が均一となった。逆行性灌流の状態に静脈弁の存在がかなり寄与していると考えられているが、静脈弁に関して興味ある報告がある。人間の内頸静脈弁は88~100%に存在し、弁不全は0~7%に認めたとの報告がある³⁶⁾。RCPで静脈弁の前後で圧を計った結果、弁の上下で有意な圧較差があり、90%は6mmHg未満であったが、10%は圧較差が20mmHg以上あり、通常のRCPの灌流圧ではRCPのflowを閉塞する可能性があるとの報告している³⁷⁾。一方、死体のSVCから逆行性にラテック

スを注入した結果、内頸静脈に弁があるときの中枢神経系への major な血流の通り道は奇静脈であると報告している³⁸⁾。以上より、静脈弁の有無・成状からも、期待する均一な逆行性脳血流が得られず、不均等に分布する可能性が示唆される。

従って理想的な血流がえられなかったタイプ2, 3では不均等な灌流であるため脳実質の代謝あるいは低温化に部位的な差を生ずる可能性が示唆された。この様な我々の実験結果は、症例により得られる効果に差ができることを裏付けたこととなる。

本実験では逆行性脳灌流時、脳灌流圧を上げると細静脈は緊満するが、血液の流れ方は一様ではなかった。6例全例が15mmHgの灌流圧が得られたが、細動静脈に逆行性灌流が得られたのは内4例で20mmHgより高い脳灌流圧が得られた2例(タイプ1)は、最終的に均一な逆行性血流が細静脈に認められたが、残りの2例(タイプ2)は逆行性灌流が得られたものの細静脈の血流は不均一なままであった。残りの2例(タイプ3)では細静脈は緊満するものの細動脈は虚脱したままで逆行性血流は得られなかった。

順行性脳灌流時は、均一で良好な血流が認められた。それに対し、逆行性脳灌流時は灌流圧が20mmHg以下の時、均一で有効な逆行性血流を認めず、不均等に分布している可能性が示唆された。6頭中4頭に逆行性血流を生じたが、細動静脈とも逆行性血流が均一となったものはその内2頭で、その灌流圧はいずれも20mmHg以上であった。このこと自体が至適灌流圧を示唆する所見ではないが脳灌流圧が20mmHg以上でない均一で有効な逆行性血流が得られない可能性を示唆した。尚、逆行性血流が得られたといっても順行性血流に比べると非常に緩やかで、従って逆行性脳灌流時では必ずしも理想的な灌流はえられるとは限らず、その結果生じる不均等な灌流が脳実質に対して不均一な代謝や酸素供給を引き起こし部位的な差を生ずる可能性があり、そのために重篤ではないが一過性の脳障害の原因になりうる可能性があるとも考えられる。

結 語

脳表の細動静脈を CCD microscope を用いて直接観察し、順行性、循環停止および逆行性脳灌流時の血流状態を検討した。

1. 順行性脳灌流時、観察された細動静脈の血流は、一様に均一で良好であった。一方、循環停止により血流は停止し、完全に血流の虚脱する血管も認められた。しかし循環停止中にも67%の径がたまたたれていた。
2. 逆行性脳灌流時、脳灌流圧を上げると細静脈は緊満するが、血液の流れ方は一様ではなかった。4例で逆行性血流が得られたが最終的に均一な逆行性血流が得られたのは2例で、他の2例では細静脈の逆行性血流は不均一なままであった。残りの2例は細静脈は緊満するものの細動脈は虚脱したままで逆行性血流は得られなかつ

た。逆行性脳灌流においては細動静脈レベルでの血流が不均一である可能性が示唆された。

3. 細動静脈とも逆行性血流が均一となったものは6例中2例で、その灌流圧はいずれも20mmHg以上であった。このこと自体が至適灌流圧を示唆する所見ではないが脳灌流圧が20mmHg以上でない均一で有効な逆行性血流が得られない可能性を示唆した。

文 献

- 1) Yada T, Hiramatsu O, Kimura A, Goto M, Ogasawara Y, Tsujioka K, Yamamori S, Ohno K, Hosaka H, Kajiyama F: In vivo observation of subendocardial microvessels of the beating porcine heart using a needle-probe videomicroscope with a CCD camera. *Circ Res* **72**, 939-946 (1993)
- 2) Yada T, Hiramatsu O, Kimura A, Tachibana H, Chiba Y, Lu S, Goto M, Ogasawara Y, Tsujioka K, Kajiyama F: Direct in vivo observation of subendocardial arteriolar response during reactive hyperemia. *Circ Res* **77**, 622-631 (1995)
- 3) Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Raskin S, Shenaq SA, Safi HJ: Deep hypothermia with circulatory arrest. Determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* **106**, 19-28; discussion 28-31 (1993)
- 4) Ergin MA, Griepp RB: Progress in treatment of aneurysms of the aortic arch. *World J Surg* **4**, 535-542 (1980)
- 5) Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, Okita Y, Tahata T, Yamanaka K: Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **31**, 553-558 (1990)
- 6) Ueda Y, Miki S, Okita Y, Tahata T, Ogino H, Sakai T, Morioka K, Matsuyama K: Protective effect of continuous retrograde cerebral perfusion on the brain during deep hypothermic systemic circulatory arrest. *J Card Surg* **9**, 584-594; discussion 594-5 (1994)
- 7) Lin PJ, Chang CH, Tan PP, Wang CC, Chang JP, Liu DW, Chu JJ, Tsai KT, Kao CL, Hsieh MJ: Protection of the brain by retrograde cerebral perfusion during circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* **108**, 969-974 (1994)
- 8) Everts PA, Berreklouw E, Box HA, Hessels MM, Schonberger JP: Continuous retrograde hypothermic low flow cerebral perfusion during aortic arch surgery. *Perfusion* **9**, 95-99 (1994)
- 9) Deeb GM, Jenkins E, Bolling SF, Brunsting LA, Williams DM, Quint LE, Deeb ND: Retrograde cerebral perfusion during hypothermic circulatory arrest reduces neurologic morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* **109**, 259-

- 268 (1995)
- 10) Safi HJ, Brien HW, Winter JN, Thomas AC, Maulsby RL, Doerr HK, Svensson LG: Brain protection via cerebral retrograde perfusion during aortic arch aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* **56**, 270—276 (1993)
 - 11) Usui A, Hotta T, Hiroura M, Murase M, Maeda M, Koyama T, Tanaka M, Takeuchi E, Yasuura K, Watanabe T, Abe T: Retrograde cerebral perfusion through a superior vena caval cannula protects the brain. *Ann Thorac Surg* **53**, 47—53 (1992)
 - 12) 青見茂之, 橋本明政, 今牧瑞浦, 八巻文貴, 秋本剛秀, 坂橋弘之, 平井雅也, 田鎖治, 小柳俊哉, 小柳仁: 超低体温併用逆行性脳灌流法の脳保護効果と安全な使用法. *胸部外科* **46** (8 Suppl), 682—685. (1993)
 - 13) 秋本剛秀, 橋本明政, 青見茂之, 平山統一, 北村昌也, 小柳俊哉, 今牧瑞浦, 八巻文貴, 田鎖治, 小柳仁: 弓部大動脈再建の補助手段としての逆行性脳灌流法の有用性. *日胸外会誌* **41**, 1323—1329 (1993)
 - 14) Anttila V, Pokela M, Kiviluoma K, Makiranta M, Hirvonen J, Juvonen T: Is maintained cranial hypothermia the only factor leading to improved outcome after retrograde cerebral perfusion? An experimental study with a chronic porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* **119**, 1021—1029 (2000)
 - 15) Mills NL, Ochsner JL: Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. Causes, prevention, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* **80**, 708—717 (1980)
 - 16) Ye J, Ryner LN, Kozlowski P, Yang L, Del Bigio MR, Sun J, Donnelly M, Summers R, Salerno TA, Somorjai RL, Saunders JK, Deslauriers R: Retrograde cerebral perfusion results in flow distribution abnormalities and neuronal damage. A magnetic resonance imaging and histopathological study in pigs. *Circulation* **98** (19Suppl), II 313—318 (1998)
 - 17) Anttila V, Pokela M, Kiviluoma K, Rimpilainen J, Vainionpaa V, Hirvonen J, Juvonen T: Intermittent retrograde cerebral perfusion during prolonged period of hypothermic circulatory arrest: a study in a chronic porcine model. *Scand Cardiovasc J* **34**, 116—123 (2002)
 - 18) Usui A, Hotta T, Hiroura M, Murase M, Maeda M, Koyama T, Tanaka M, Takeuchi E, Abe T: Cerebral metabolism and function during normothermic retrograde cerebral perfusion. *Cardiovasc Surg* **1**, 107—112 (1993)
 - 19) Usui A, Oohara K, Liu TL, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E, Abe T: Determination of optimum retrograde cerebral perfusion conditions. *J Thorac Cardiovasc Surg* **107**, 300—308 (1994)
 - 20) 野島武久, 中嶋康彦, 森渥視, 渡田正二, 尾上雅彦, 杉田隆彰, 松野修一, 田畑良宏: 超低体温逆行性脳灌流法における至適灌流圧の実験的検討. *日胸外会誌* **42**, 1307—1314 (1994)
 - 21) Nojima T, Mori A, Watarida S, Onoe M: Cerebral metabolism and effects of pulsatile flow during retrograde cerebral perfusion. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **34**, 483—492 (1993)
 - 22) Usui A, Oohara K, Liu TL, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E, Abe T: Comparative experimental study between retrograde cerebral perfusion and circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* **107**, 1228—1236 (1994)
 - 23) Filgueiras CL, Winsborrow B, Ye J, Scott J, Aronov A, Kozlowski P, Shabnavard L, Summers R, Saunders JK, Deslauriers R, Salerno TA: A 31p-magnetic resonance study of antegrade and retrograde cerebral perfusion during aortic arch surgery in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* **110**, 55—62 (1995)
 - 24) Hilgenberg AD, Logan DL: Results of aortic arch repair with hypothermic circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion. *J Card Surg* **16**, 246—251 (2001)
 - 25) Coselli JS, LeMaire SA: Experience with retrograde cerebral perfusion during proximal aortic surgery in 290 patients. *J Card Surg* **12** (2 Suppl), 322—325 (1997)
 - 26) Bonser RS, Wong CH, Harrington D, Pagano D, Wilkes M, Clutton-Brock T, Faroqui M: Failure of retrograde cerebral perfusion to attenuate metabolic changes associated with hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* **123**, 943—950 (2002)
 - 27) Sasaguri S, Yamamoto S, Hosoda Y: What is the safe time limit for retrograde cerebral perfusion with hypothermic circulatory arrest in aortic surgery? *J Cardiovasc Surg* **37**, 441—444 (1996)
 - 28) Li Z, Yang L, Jackson M, Summers R, Donnelly M, Deslauriers R, Ye J: Increased pressure during retrograde cerebral perfusion in an acute porcine model improves brain tissue perfusion without increase in tissue edema. *Ann Thorac Surg* **73**, 1514—1521 (2002)
 - 29) Akashi H, Tayama K, Fujino T, Fukunaga S, Tanaka A, Hayashi S, Tobinaga S, Onitsuka S, Sakashita H, Aoyagi S: Cerebral protection selection in aortic arch surgery for patients with preoperative complications of cerebrovascular disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* **48**, 782—788 (2000)
 - 30) Okita Y, Takamoto S, Ando M, Morota T, Matsukawa R, Kawashima Y: Mortality and cerebral outcome in patients who underwent aortic arch operations using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: no relation of early death, stroke, and delirium to the duration of circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* **115**, 129—138 (1998)
 - 31) Okita Y, Minatoya K, Tagusari O, Ando M, Nagatsuka K, Kitamura S: Prospective comparative study of brain

- protection in total aortic arch replacement: deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion or selective antegrade cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg* **72**, 72–79 (2001)
- 32) Safi HJ, Petrik PV, Miller CC III: As originally published in 1993 : Brain protection via cerebral retrograde perfusion during aortic arch aneurysm repair. Updated in 2001. *Ann Thorac Surg* **71**, 1062–1063 (2001)
- 33) Oohara K, Usui A, Murase M, Tanaka M, Abe T: Regional cerebral tissue blood flow measured by the colored microsphere method during retrograde cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* **109**, 772–779 (1995)
- 34) Ye J, Yang L, Del Bigio MR, Summers R, Jackson D, Somorjai RL, Salerno TA, Deslauriers R: Retrograde cerebral perfusion provides limited distribution of blood to the brain: a study in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* **114**, 660–665 (1997)
- 35) Dong P, Guan Y, Yang J, He M, Wan C: Fundus microvascular flow monitoring during retrograde cerebral perfusion: an experimental study. *Ann Thorac Surg* **70**, 1478–1482 (2000)
- 36) Silva MA, Deen KI, Fernando DJ, Sheriffdeen AH: The internal jugular vein valve may have a significant role in the prevention of venous reflux: evidence from live and cadaveric human subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* **22**, 202–205 (2002)
- 37) Loubser PG: Comparison of two sites of inflow pressure measurement during retrograde cerebral perfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **15**, 35–39 (2001)
- 38) de Brux J-L, Subayi J-B, Pegis J-D, Pillet J: Retrograde cerebral perfusion: anatomic study of the distribution of blood to the brain. *Ann Thorac Surg* **60**, 1294–1298 (1995)