

脳死による血行動態と左心機能の変化: イヌにおける実験的検討

Effect of brain death on hemodynamics and cardiac function: An experimental study

別府慎太郎
中谷 速男
泉 司郎
笹木 秀幹
佐田 正晴
雨宮 浩
榊原 博
仁村 泰治

Shintaro BEPPU
Hayao NAKATANI
Shiro IZUMI
Hidemiki SASAKI
Masaharu SADA
Hiroshi AMAMIYA
Hiroshi SAKAKIBARA
Yasuharu NIMURA

Summary

An experimental model was designed to study hemodynamic and left ventricular functional changes in the course of and after brain death in 13 mongrel dogs. Brain death was induced by creating intracranial hypertension by inflating a balloon inserted into the subdural space. Hemodynamic parameters and left ventricular systolic function as assessed by echocardiography were measured before and during intracranial hypertension and 30 min and 1, 2, 3, 5 and 8 hrs after brain death.

During intracranial hypertension, heart rate, systemic and pulmonary blood pressures, cardiac output and systemic vascular resistance raised significantly. After brain death, all parameters decreased rapidly and significantly, and then stabilized. On comparison with values obtained before intracranial hypertension, systemic blood pressure decreased markedly following brain death, while no marked change was noted in cardiac output. This result is attributable to a marked reduction in peripheral vascular resistance following the induction of intracranial hypertension. The left ventricular end-systolic pressure-volume relationship (E_{max}) deteriorated after brain death. The left ventricular end-diastolic and end-systolic diameters did not change; consequently, fractional shortening did not change, either. The Weissler's index improved after brain death, reflecting a marked reduction in systemic vascular resistance. This indicates limited usefulness of afterload-dependent cardiac indices. At the agonal period of brain death, three of 13 dogs died because of ventricular fibrillation or a marked decline in systemic blood pressure. Within five to eight hours after brain death, seven dogs died because of intractable acidosis.

These results represent the specific hemodynamic features occurring after brain death. It is thought that recognition of these features is useful in managing cases of brain death and in selecting donors for heart transplants.

国立循環器病センター 研究所, 循環動態機能部,
実験治療開発部, 病院
吹田市藤白台 5-7-1 (〒565)

National Cardiovascular Center, Research Institute
and Hospital, Fujishirodai 5-7-1, Suita 565

Received for publication February 2, 1987; accepted February 25, 1987 (Ref. No. 31-26)

Key words

Brain death

Echocardiography

Heart transplantation

Hemodynamics

Cardiac function

はじめに

脳死の概念は従来から存在したが、実際上脳死に至れば短時日に心臓も停止し、その際、特に心機能に関して注目される事は無かった。しかし近年の重症患者治療法、特に種々の生体機能維持手段の発達により、いわゆる脳死患者が増加している。脳死下では単に脳機能の廃絶に止どまらず、循環系もまた二次的的变化を示すものと考えられるが、その詳細はまだよく判っていない。一方心臓移植が具体化される情勢となり、その面からも脳死下の心機能状態を十分理解しておくことは必須の検討課題となった。それ故、本研究では、脳出血などによる脳圧亢進状態を経て脳死に至る過程を想定した実験モデルをイヌを用いて作製し、血行動態や左心機能の脳死前後の変化および脳死後の時間的経過を検討した。

対象と方法

1. 対象

実験材料は 20~27 kg の雑種成犬 13 頭である。ケタミン (8~15 mg/kg) 及びペントバルビタール (10~15 mg/kg) にて麻酔。気管内挿管後、従量式人工呼吸器 (サーボ・ベンチレーター 900) にて呼吸を管理した。実験手術台は 37°C に保温されている。

2. 実験のプロトコール大要

頭蓋内バルーン法にて脳死を作製し (項目 2 に詳述)、下記 3, 4 に示すごとく、血行動態と左心機能を測定、計測した。各測定時間のプロトコールは、脳圧亢進操作前をコントロールとし、脳圧亢進時、脳死判定後 30 分、1, 2, 3, 5, 及び 8 時間後である。

すべての測定は呼吸性変動を避けるため、人工呼吸器を一時停めて行った。実験中、適宜、動脈血ガス、電解質をモニターし、これらを補正した。

右房平均圧を 1~5 mmHg の範囲で輸液を投与した。その他の薬剤は何等使用しなかった。麻酔薬も初期投与のみである。

3. 脳死の作製

脳死状態を作製する手順として、予め本実験とは別個に、雑種成犬 3 頭 (14~20 kg) を用いて検討した。ケタミン 8~15 mg/kg にて麻酔後、齒科用ドリルにより経頭蓋的に硬膜下に挿入したゲルテック製マンメーターにより脳圧を測定しつつ、同ドリルにて頭頂部と後頭部に穿孔して硬膜下に挿入した持続導尿用 Foley カテーテル (16~18 Fr) を 10~20 ml の水にて膨張させた (Fig. 1)。この操作にて脳圧はいずれも 200 mmHg 以上上昇した。バルーンの膨張、退縮による脳圧の変化は心拍数、動脈圧に変動を来したが、この操作を繰り返しても 20~30 分後にはその変化も見られなくなり、その時点で瞳孔は散大固定し、脳波の平坦化や頸動脈造影にて頭蓋内血管の非造影が認

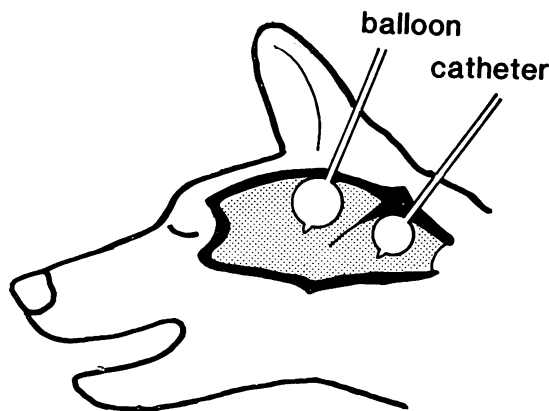


Fig. 1. Schematic drawing of the method used for producing an experimental model of brain death created by intracranial hypertension.

Balloons inserted into the subdural space are inflated.

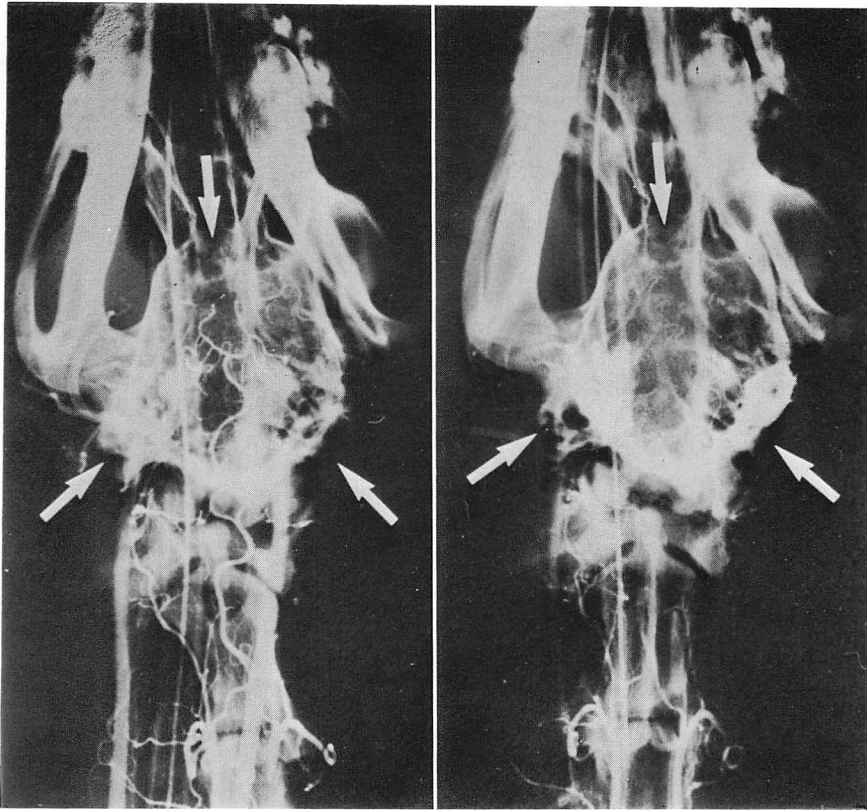


Fig. 2. Carotid arteriograms before (left) and after (right) brain death in a dog.

Intracranial areas are indicated by arrows. As shown in this figure, intracranial vessels are not filled after brain death.

められた (Fig. 2). 次いでカリウムにより心停止させた後開頭し、脳幹部に及ぶ脳実質の挫滅が確認された。以上から上述の操作で実験的脳死が得られると考えた。

本実験では脳内バルーンの再膨張、退縮にても動脈圧、心拍数などの血行動態が変動しなくなった時点から、更に30分後に同様の操作を行って血行動態の無変動を再確認し、その時点を脳死完成と判定した。もし、変動すれば上記操作を30分毎に繰り返した。

4. 血行動態の測定

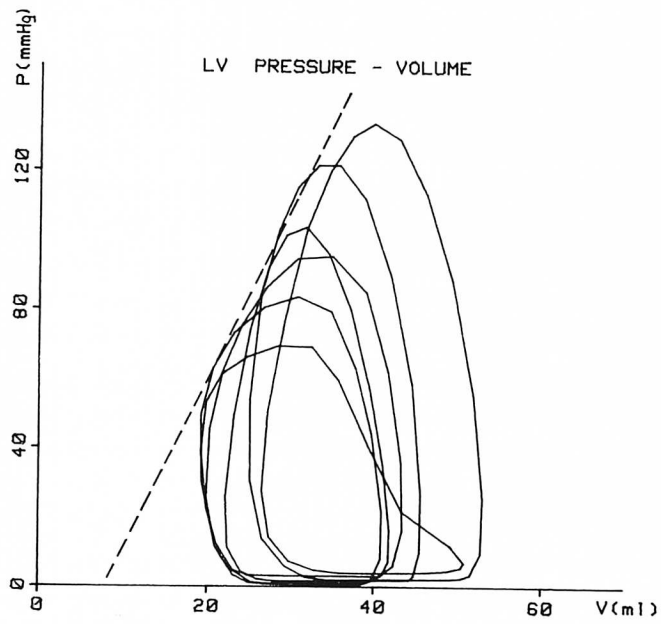
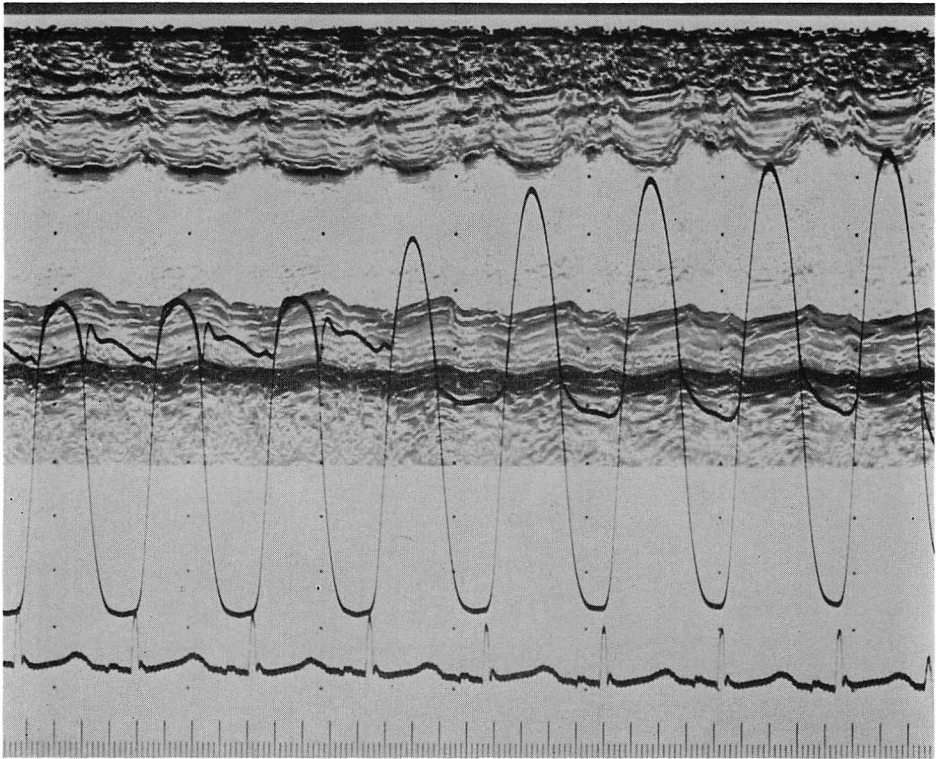
右第5肋間にて側開胸し、心拍出量測定のため上行大動脈に日本光電製電磁流量計を装着した。各部内圧測定のため、逆行性に上行大動脈へ、心

尖部より左室内へ、末梢肺動脈より逆行性に肺動脈主幹部にそれぞれミラー製カテ先マノメーターを、また左右両心耳よりそれぞれの心房内へカテテルを挿入した。血圧は瞬時値および平均値を測定した。心拍数はモニターの心電図から求めた。一回拍出量は心拍出量を心拍数で除することで求め、体循環末梢抵抗値を大動脈平均圧、右房圧、心拍出量より算出した。

5. 左心機能の計測

左室機能の評価には心エコー図を用いた。用いた装置は東芝製SSH-11Aである。心膜を吊り下げ支持し、心臓の変形を防止したうえで、2.4MHz探触子を直接心表面におき、ビーム方向を断層像で確認しつつ、大動脈弁および左室短径の

別府, 中谷, 泉, ほか



Mモード心エコー図をストリップ・チャートに紙送り速度 50 mm/sec にて記録した。前者から前駆出時間 (PEP), 駆出時間 (ET) を計測し, Weisler's index (PEP/ET) を求めた。後者から左室内径変化率 (%FS) fractional shortening を算出した。また心室中隔左室面, 左室後壁心内膜面をデスクトップ型コンピューター HP9845T に接続されたデジタイザー上でトレースすることにより, 後出の追補実験で求めた近似式により左室容積を算出し, さらに M モード心エコー図に同時記録した左室内圧のトレース入力により一心周期の圧-容積ループを求めた。大動脈クランプ法にて後負荷を増大させ得られた複数の圧・容積ループからその左肩を視覚的に接線近似し, その傾きから収縮末期圧・容積関係 (E_{max}) を求めた (Fig. 3)。

5. 統計的処理

各測定値は平均値±標準偏差で示した。前値との比較は対応のある例に限って paired t-test にて検定し, $p < 0.05$ を以て有意差ありとした。

結 果

1. 脳圧亢進期の血行動態

脳内バルーンの膨張により脳圧亢進状態を維持すると, 脳死前に 141 ± 26 b/m であった心拍数はいったん洞性徐脈となった後, 洞性頻脈 (236 ± 33 b/m, $p < 0.005$) となり, かつ心室性期外収縮が多発した。左室収縮期圧は全例 200 mmHg 以上

に上昇し, 大動脈平均圧も 79 ± 14 から 220 ± 39 mmHg ($p < 0.005$) となった。肺動脈平均圧は 19 ± 6 から 41 ± 13 mmHg へ, 左房平均圧は 2 ± 2 から 17 ± 14 mmHg へと有意な上昇を示した (Fig. 4)。右房平均圧は 3 ± 2 mmHg と有意な変化を示さなかった。心拍出量は 1.4 ± 0.5 から 2.1 ± 0.9 l/min へと著増した。しかし一回拍出量は脳死前値 10.2 ± 4.2 に対し 9.2 ± 3.2 ml と著変は見られなかった。末梢血管抵抗値は $4,909 \pm 1,822$ から $9,407 \pm 4,327$ dyne·sec/cm⁵ と著増した (Fig. 4)。

この時期に 13 頭のうち, 2 頭が心室性期外収縮から心室頻拍, 細動に移行し死亡した。

2. 脳死後の血行動態

脳死後の血行動態諸指標を Fig. 4 に併せて示す。脳圧亢進期に異常頻脈を示した心拍数は脳死後 30 分で既に 126 ± 25 b/m と脳死前値よりも有意に低値となり, 以降漸減傾向を示した。大動脈平均圧も急速かつ著明に低下し, そのため輸液を増加させても, 30 分値は 45 ± 10 mmHg と脳死前よりも低値を示し ($p < 0.01$), 以後やや上昇するも有意な変化なく推移した。肺動脈平均圧, 左房平均圧, 右房平均圧はいずれも脳死前と有意な変化を示さず, 脳死判定後の変動も無かった。心拍出量は脳死後 30 分にて脳圧亢進期の 2.1 ± 0.9 から 1.1 ± 0.5 l/min と低下したが, 脳死前値と著差なく, その後もそのまま推移した。一回拍出量は脳死後やや漸増傾向を示したが, いずれも脳死前と著明な差はなかった。末梢血管抵抗値は脳死後 30 分にて $3,493 \pm 1,180$ dyne·sec/cm⁵ と脳死前よりも低下し, そのまま有意な変動なく推移した。

脳死判定直後に, うち 1 頭が補液に反応せず血圧低下が進行し死亡した。前述の 2 頭を含め計 3 頭が脳死急性期に死亡したが, これを血行動態の面から, 急性期を乗り越えた 10 頭と比較すると, 脳圧亢進期の高度かつ遷延する左房平均圧の上昇 (20 mmHg 以上, 3 分以上) が重要因子であり, 心拍数や左室収縮期圧上昇の程度やそれらの異常持続時間には依存しないようであった (Fig. 5)。

Fig. 3. Top: Simultaneous recording of left ventricular echocardiogram and aortic and left ventricular (LV) pressures obtained during partial clamping of the aorta.

The internal diameter of the LV cavity and systolic pressure increase concomitantly with the clamping of the aorta.

Bottom: Serial LV pressure-volume (P-V) loops obtained during the clamping of the aorta.

LV end-systolic P-V relationship (E_{max}) is determined from the slope connecting the left upper shoulders of the P-V loops.

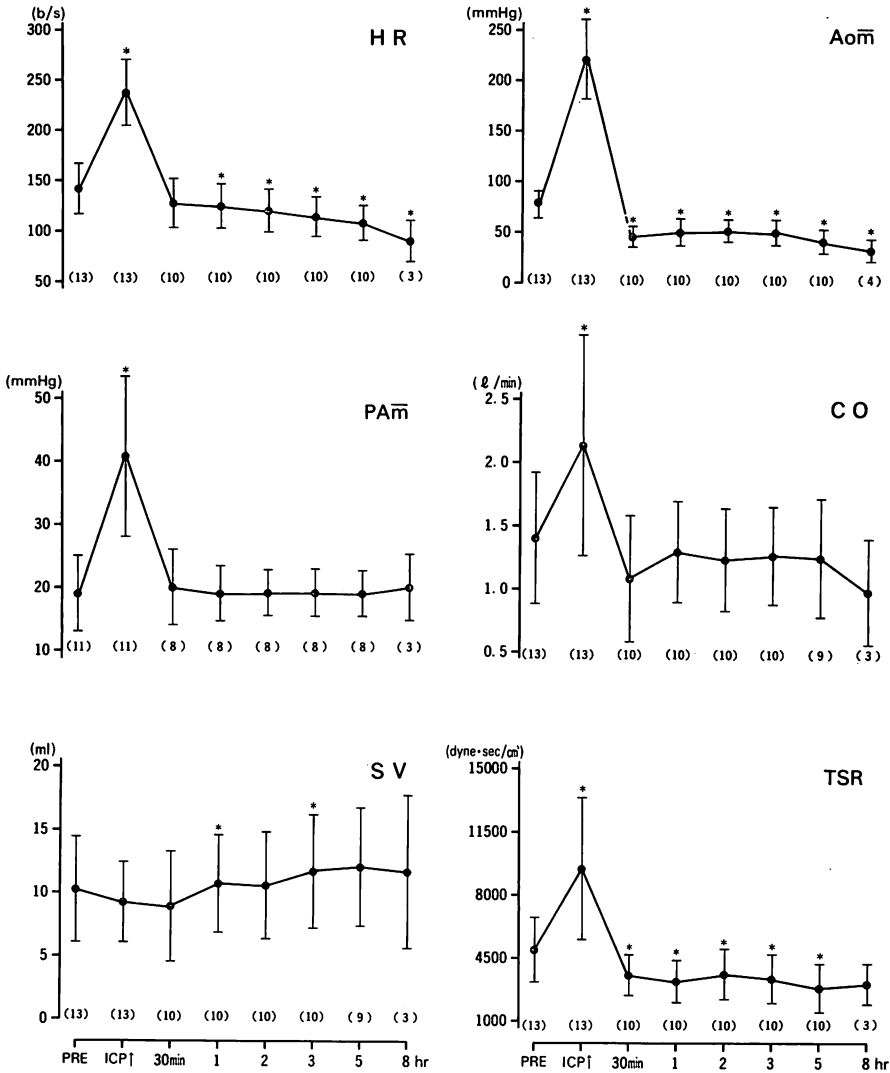


Fig. 4. Hemodynamic changes occurring during intracranial hypertension and after brain death.

*: $p < 0.05$ (by paired t-test in comparison to the values before intracranial hypertension).

HR=heart rate; $Ao\bar{m}$ =mean aortic pressure; $PA\bar{m}$ =mean pulmonic pressure; CO=cardiac output; SV=stroke volume; TSR=total systemic vascular resistance; PRE=before intracranial hypertension; ICP↑=intracranial hypertension; 30 min~8 hr=time after brain death.

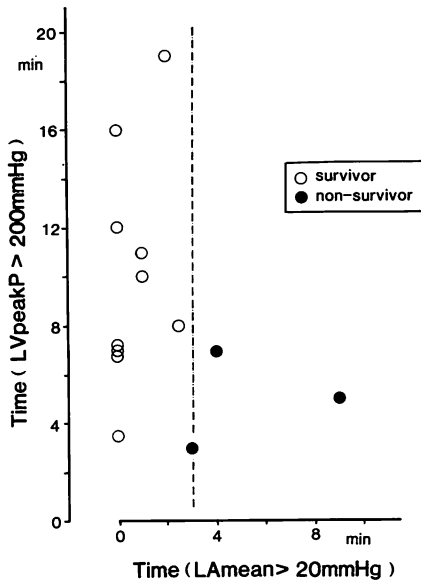


Fig. 5. Effects of the duration of elevation of the left ventricular systolic peak pressure (LVpeakP) and mean left atrial pressure (LAmean) at the agonal period on survival of canines at the acute phase of brain death.

Elevated LA pressure (over 20 mmHg) for a duration of 3 minutes or more is essential for inducing early death at the agonal period of intracranial hypertension as indicated by a broken line. The duration of elevated systemic pressure (over 200 mmHg) is not important.

脳死判定後5時間後から8時間の間に7頭が死亡した。これらはアシドーシスないし低酸素血症と共に低血圧が進行した例であった。

3. 脳死に伴う心機能の推移

脳圧亢進時の心エコー図は全例心拍動が著明なため探触子の用手固定が不可能であり、記録できていない。脳死前後で明瞭な心エコー図が記録されたのは6頭であった。脳死後の左室内径は拡張末期、収縮末期共に脳死前値に比し著差なく、脳死後も経過を通じ有意の変化はなかった (Figs. 6, 7)。%FS も脳死前に比し有意な変化を示さなかった。いずれの例もリアルタイム断層像では限局性の左室壁運動異常は認められなかった。すな

わち脳死により左室の大きさや壁運動性は変化なかった。PEP/ET はコントロール時 0.57 ± 0.11 に比し脳死後30分で 0.50 ± 0.11 と有意に良好な値を示し、以降同様の値を示した (Fig. 7)。しかし収縮末期圧-容積関係の傾き (Emax) は脳死前の 7.7 ± 3.5 から脳死後30分で 3.2 ± 0.8 mmHg/ml と低下し、その後は有意な変動を示さなかった (Fig. 7)。即ち %FS や PEP/ET による評価とは結果が異なった。

考 按

脳死に関して種々の分野から数多くの議論が成されている半面、脳死例の循環動態に関する検討、特に脳死前後の検討は数少ない。今回の検討はイヌを用い人為的に脳死を作製したモデル実験であるが、臨床上の脳死期の循環動態の特異性を充分予想せしめるものと考えられる。

今回の検討での脳圧亢進期における血行動態は予想以上の亢進状態であり、あたかも苦悶期と言える。この嵐が過ぎれば一転して急速に虚脱期とも言うべき状態となり、著明な血圧低下が見られる。その際でも心拍出量は著変なく、血圧低下は主として末梢血管抵抗の著明な低下に拠るものである。脳死後は大量輸液にも拘わらず血圧が反応しないことから、輸液が細胞間質へと速やかに移行してしまい、血管内血液量が増加しないためと考えられる。これは脳死に伴う血中 ADH の低下¹⁾に基づく反応であろう。すなわち、末梢血管抵抗低下と、それから予想される以上の多量の輸液の必要性が、脳死における循環動態の特徴の一つである。そして脳死患者管理の上でこれらの変化が脳に不可逆的变化が起こって後30分の早期に完了し、それ以後ほぼ同じ状態を持続することも注意すべき点であろう。それ故、脳死患者の血行動態の維持には、早期から末梢血管収縮剤の必要性が示唆される。脳死例での昇圧剤としてノルアドレナリンが推奨されているが^{2,3)}、それはこの薬剤の末梢抵抗上昇作用の点から妥当なことと考えられる。

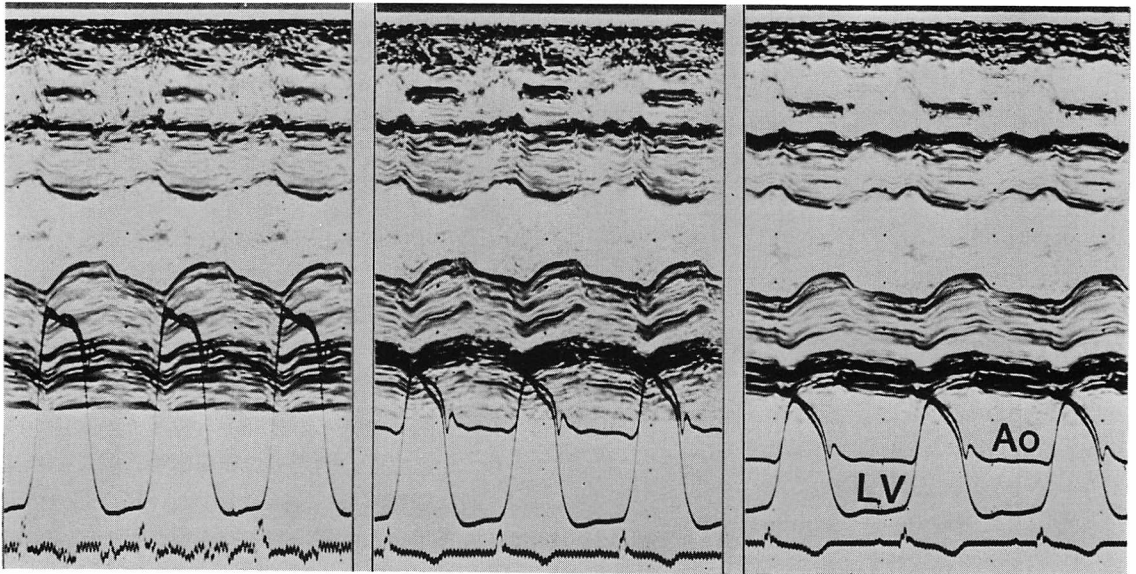


Fig. 6. Representative echocardiograms of the left ventricle before (left) and 2 (middle) and 8 (right) hours after braindeath.

Note that neither end-diastolic nor end-systolic diameter changes significantly throughout the course of brain death despite a significant fall in systemic blood pressure.

一方、脳死後の心機能の変化としては、脳死による直接的な影響と、特殊な血行動態の環境下での間接的な影響を同時に受けている筈である。しかし脳死例における左室収縮能に関する報告はなかった。今回は心エコー図法により日常一般的な指標を含め検討したが、そのうち収縮末期圧-容積関係 (E_{max}) は、前負荷、後負荷、心拍数などの影響が少ない指標であり⁴⁾、特殊な循環動態下での評価には適している。この指標からみれば脳死後の心機能は明らかに低下している。この原因として下記の3つの要因が考えられる。まず冠灌流圧の低下が挙げられる。一般に冠灌流は体動脈が概ね 70 mmHg に低下しても、更には心臓の負荷が減じた状況では 40 mmHg でも、自己調節機能により保たれるとされる⁵⁾。除神経心では灌流圧への依存度はさらに小さい⁴⁾ ことからこの因子は無視できよう。第2の因子として脳死による除神経の影響が考えられる。動物実験では自律神経の切断除去により左室収縮能の低下が認めら

れ^{4,6,7)}、これは交感神経から支給される心筋内カテコールアミンの枯渇によるとされる。今回の実験モデルに於いてもこの因子は当然関与している。脳死により副腎髄質からのカテコールアミン分泌は低下し血中カテコールアミンが枯渇することは当然考えられる。除神経により左室収縮能の低下したイヌに β ブロッカーにより血中カテコールアミンの作用を除くと、さらに収縮能が低下することが示されている⁴⁾。すなわち脳死での心機能低下にはこの因子によるものが大きいと考えられる。第3の因子として脳圧亢進時の心拍動異常亢進による心筋自体への影響はないであろうか。一般に脳血管障害患者に心電図上 ST-T 変化が出現しても、後日その心筋には病理学的変化が認められない事が多い⁸⁻¹¹⁾。しかし脳死例に限れば、左室心筋、特にその心内膜側に心筋細胞の壊死や出血が強く認められる事がある¹²⁻¹⁴⁾。この所見は脳内圧の急激上昇例に多く認められ、脳腫瘍のごとく脳圧の緩徐上昇例には見られないこと

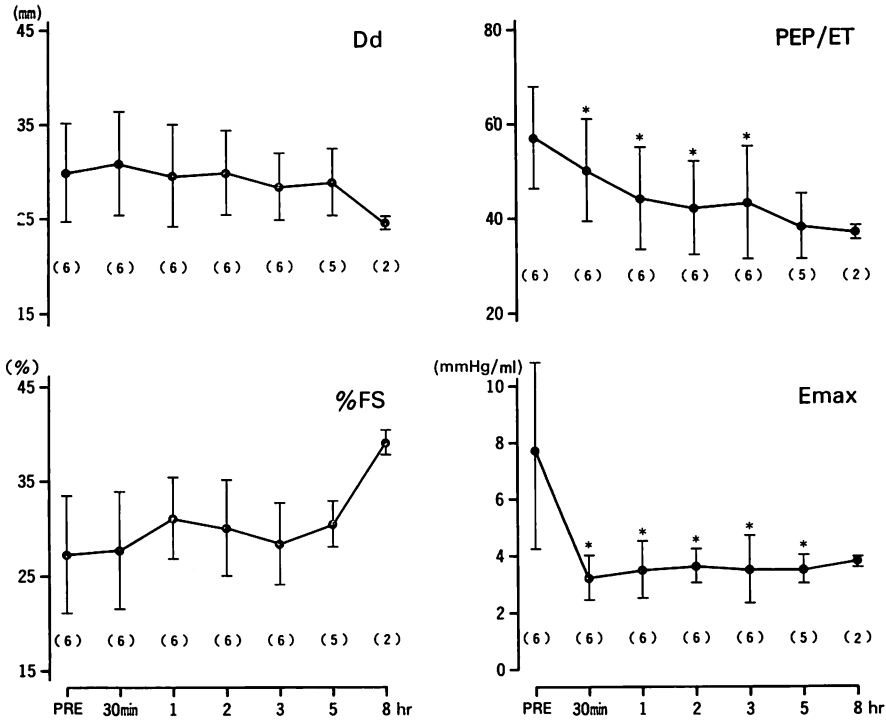


Fig. 7. Changes in echocardiographic parameters after brain death.

*: $p < 0.05$ (by paired t-test in comparison to the values before intracranial hypertension).

Dd=left ventricular end-diastolic diameter; %FS=%fractional shortening; PEP/ET=(pre-ejection time) / (ejection time); Emax=left ventricular end-systolic pressure-volume relationship.

から、過剰な交感神経興奮によるものとされる^{12,13}。ただし今回の検討では脳死後の左房平均圧は正常、左室拡張末期内径も脳死前値と著変なく、左室壁伸展性の点からは心筋傷害の影響は過大ではなかろうと推察される。いずれにしろ、この問題は心臓移植の点からも今後の検討が必要である。

今回の検討で明らかなように、脳死例では左室収縮能が低下しているにも拘わらず、左室壁運動は一見正常で、Weissler's index はむしろ良好な数値を示した点は留意すべきである。この矛盾はこれらの指標が後負荷依存であり、脳死状態のごとく末梢血管抵抗が極度に低下すれば過大に評価される可能性が高いためと解される。リアルタイム断層心エコー図による壁運動性の評価に際して

も同様の考慮が必要であろう。

脳死患者の心機能は心臓移植の面からも注目される。心臓移植における心臓提供者の多くは偶発的な脳死患者のため、その心機能評価を十分に行う必要があるが、現時点においてはその際の指標として胸部 X 線、心電図、既往歴、年齢などの表面的なものに止どまらざるを得ない¹⁵。しかし前述のごとく、急激な脳圧亢進期を経た脳死例での心筋傷害の心筋病理所見から、donor 心は果たして正常かという疑問が提出され^{16,17}、脳死患者のなかには心機能不良のため心臓提供者としては不適な例があったという報告や¹⁸、さらに心臓移植例の術後早期の検討では、移植心の機能低下が報告されている¹⁹。一般に脳死患者の循環維持には多量のカテコールアミンが必要とされるが^{3,15}、

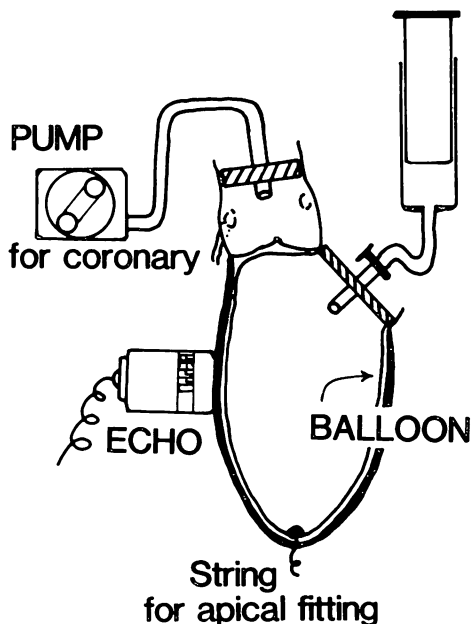


Fig. 8. Schematic diagram of experimental set-up of an isolated heart (Langendorff's method) for studying the relationship between volume and the minor axis of the left ventricular cavity at ventricular systole.

Several optional volumes of the left ventricular cavity can be set by inflating a balloon inserted into the cavity. Coronary flow is maintained using a pump-oxygenator. The left ventricle contracts isovolumically, and the internal diameter is measured by M-mode echocardiography during systole.

それには単に脳死後枯渇したカテコールアミンの補給分のみならず, 脳死に至った際の傷害心筋に対する分も含まれている可能性がある. いずれにせよ, 移植に際しては心筋傷害の有無の評価ならびにその予後の予測が必要である. 現在適切な方法が無く, 今後は心臓提供者心機能の非観血的かつ速やかな評価の確立が重要な課題であり¹⁴⁾, 今回の結果はこのための有力な資料足りうと考えられる.

なお, 脳圧亢進期に左室拡張末期圧が著しく上昇した3頭では, 脳死急性期に死亡した. この事は, 本来心機能に異常のある症例では脳出血など

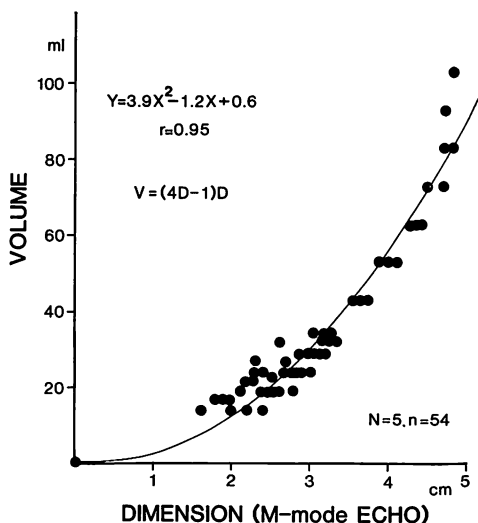


Fig. 9. Regression between volume and the minor axis of the left ventricular cavity in 54 different measurements in 5 dogs.

の急性期の苦悶期を乗り越え得ず, 早期に心停止に至る可能性を示唆している. これを心臓移植に関連して言えば, 移植に不適切な心臓は脳死下では早期に心停止に至り, donorの候補からは自然に除かれるという可能性も考えられる. このような点も今後の研究の目標の一つとなろう.

Appendix

左室容積算出式の作製

イヌにおける左室容積を M モード心エコー図から求めるため, 本実験とは別個に左室内径と実測容積値を直接対比し, その算出式を作製した. 本実験では左室収縮末期圧・容積関係の評価を行うため, 収縮期の容積がより正確である必要があった. そのためランゲンドルフ標本を作製し, 大動脈弁尖を縫合, 僧帽弁, 乳頭筋を切除した後, 僧帽弁口よりバルーンを左室内に入れ, 左室内容積を制御できるようにした (Fig. 8). その際, バルーンの端に着けた糸を心尖部から外へ出し引っ張ることで心尖部との密着を図り, 更に心臓外壁からの心エコー図により, 左室内壁とバルーンと

の密着を確かめた。冠血流は人工心肺装置にて灌流維持された。バルーン内に水を注入、閉コックにより左室は等容収縮を行う。この拍動中に断層心エコー図をモニターとし左室中央を貫くビーム方向での M モード心エコー図を、左室バルーン内に挿入したミラー社製カテ先マノメーターによる心内圧と同時記録した。ここで人工的等容収縮中の最大圧発生時の形態、容積を以て自然収縮末期のそれに相当するものと見なすこととした。順次バルーン内水容積を変え、雑種成犬 5 頭 (16~21 kg) に於いて、延べ 54 通りのイヌ収縮末期の左室内径 (Ds: cm)・容積 (V: ml) 関係から

$$V = 3.9 \cdot Ds^2 - 1.2 \cdot Ds + 0.6$$

の相関式 ($r = 0.95$) が得られ、それより

$$V = (4 \cdot Ds - 1) \cdot Ds$$

の近似関係式を得た (Fig. 9)。

要 約

脳死により生じる心行動態、心機能の変化を検討するため、13 頭の雑種成犬にて実験モデルを作成した。

脳死は脳硬膜下に挿入したバルーンを膨張させ、脳圧亢進を作ることにより作成した。心行動態指標と心エコー図を用いる左室収縮能を、脳圧亢進前、亢進中、および脳死後 30 分、1, 2, 3, 5, 8 時間目に計測した。

脳圧亢進期には、心拍数、体および肺動脈圧、心拍出量、末梢血管抵抗はいずれも著しく上昇した。脳死後、全ての指標は急速かつ有意に低下し、その後安定化した。脳圧亢進前の値と比較すると、大動脈圧は著しく低下したが、心拍出量は著差なく、これは末梢血管抵抗の著しい低下のためであった。左室収縮末期圧・容積関係 (Emax) は、脳死後著しく低下した。左室拡張末期径、収縮末期径はいずれも著差なく、それゆえ内径変化率も変化しなかった。Weissler's index は脳死後の末期血管抵抗の著しい低下を反映してむしろ好転し、後負荷依存性の心機能指標の限界が示された。脳死の死戦期に 13 頭中 3 頭が心室細動や著

明な血圧低下のため死亡した。また、脳死後 5~8 時間に 7 頭が治療抵抗性のアシドーシスのため死亡した。

以上のことから、脳死時には特異的な血行および心臓動態が存在すると考えられ、これらの十分な理解が、脳死患者の管理ないし心臓移植のドナー選別の際に有用と思われた。

本研究は厚生省循環器病研究委託費『60 指-2』によったことを付記する。

文 献

- 1) Blaine EM, Tallman RD, Frolicher D, Jirdan MA, Bluth LL, Howie MB: Vasopressin supplementation in a porcine model of brain-dead potential organ donors. *Transplantation* **38**: 459-464, 1984
- 2) Goldberg LI, Bloodwell RD, Braunwald E, Morrow AG: The direct effects of norepinephrine, epinephrine, and methoxamine on myocardial contractile force in man. *Circulation* **22**: 1125-1132, 1960
- 3) Nishimura N, Sugi T: Circulatory support with sympathetic amines in brain death. *Resuscitation* **12**: 25-30, 1984
- 4) Suga H, Sagawa K, Kostiuik DP: Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio, Emax. *Cardiovasc Res* **10**: 582-592, 1976
- 5) Mosher P, Ross JJr, McFate PA, Shaw RF: Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* **14**: 250-259, 1964
- 6) Donald DE, Shepherd JT: Response to exercise in dogs with cardiac denervation. *Am J Physiol* **205**: 393-400, 1976
- 7) Donald D: Myocardial performance after excision of the extrinsic cardiac nerves in the dog. *Circ Res* **34**: 417-424, 1974
- 8) Burch GE, Meyers R, Abildskov JA: A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation* **9**: 719-723, 1954
- 9) Cropp GJ, Manning GW: Electrocardiographic changes simulating myocardial ischemia and infarction associated with spontaneous intracranial hemorrhage. *Circulation* **22**: 25-38, 1960
- 10) Fentz V, Gormsen J: Electrocardiographic patterns in patients with cerebrovascular accidents. *Circulation* **25**: 22-28, 1962

別府, 中谷, 泉, ほか

- 11) Srivastava SC, Robson AO: Electrocardiographic abnormalities associated with subarachnoid hemorrhage. *Lancet* **29**: 431-433, 1964
- 12) Smith RP, Tomlinson BE: Subendocardial haemorrhages associated with intracranial lesions. *J Pathol Bact* **68**: 327-334, 1954
- 13) Greenhoot JH, Reichenbach DD: Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage: A clinical, pathological, and physiological correlation. *J Neurosurg* **30**: 521-531, 1969
- 14) Cooper DKC: The donor heart: The present position with regard to resuscitation, storage, and assessment of viability. *J Surg Res* **21**: 363-381, 1976
- 15) Cooper DKC, Villiers JCDE, Smith LS, Crombie Y, Boyd ST, Jacobson JE, Barnard CN: Medical, legal and administrative aspects of cadaveric organ donation in the RSA. *S Afr Med J* **62**: 933-938, 1982
- 16) DePasquale NP, Burch GE: How normal is the donor heart? *Am Heart J* **77**: 719-720, 1969
- 17) Heggvent HA: The donor heart: Brain death and pathological changes in the heart. *Laval Med* **41**: 178-179, 1970
- 18) Novitzky DN, Wicomb WN, Cooper DKC, Rose AG, Fraser RC, Barnard CN: Electrocardiographic, hemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the chacma baboon. *Heart Transp* **4**: 63-69, 1984
- 19) Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Dong E Jr, Shumway NE: Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man. *Circulation* **45**: 1183-1194, 1972