

ニードル型 CCD 生体顕微鏡による術中ヒト冠細静脈の可視化と NTG 作用の評価

南 一 司

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 システム循環生理学
(指導：成瀬恵治教授)

Effects of nitroglycerin on diameter of subepicardial venules in human heart using a needle-probe CCD video-microscope

Hitoshi Minami

Department of Cardiovascular Physiology, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan

We visualized subepicardial small veins ($ID > 100 \mu m$) and venules ($ID < 100 \mu m$) in a beating human heart using a needle-probe video-microscope with a CCD camera and examined the effects of nitroglycerin (NTG) on the vessels. In 9 patients who underwent cardiac surgery, we observed small veins ($n=12$) and venules ($n=9$). We carefully obtained access of the needle lens probe into the subepicardial small veins and venules. The microvascular diameter responses after superfusion of NTG were monitored for 5 min. The diameter changes of the microvessels were analyzed at end diastole. In the control condition, the phasic diameter changes of both small veins and venules increased from end-diastole to end-systole and the diameter changes of the vessels during cardiac cycle reached almost 10%. Both small veins and venules started to dilate just after NTG. The dilation of small veins at 1 min after NTG increased to $147 \pm 10 \mu m$ from control values of $131 \pm 9 \mu m$ ($13.7 \pm 4.2\%$, $p < 0.01$), whereas the diameters of venules increased to $65 \pm 9 \mu m$ from $60 \pm 8 \mu m$ ($6.0 \pm 5.0\%$, $p < 0.05$) at 1 min. However, venules continued to dilate, reaching their maximum dilation at 2~3 min. In conclusion, the human subepicardial microvessels were clearly visualized by the needle-probe videomicroscope. The degree of vasodilation in response to NTG in small veins and venules was about the same, at almost 10%, thereby reducing flow resistances.

キーワード：ヒト冠細静脈 (human coronary venules), 心周期 (cardiac cycle), 拍動心 (beating heart),
ニトログリセリン (nitroglycerin), ニードル型 CCD 生体顕微鏡 (needle-probe CCD videomicroscope)

緒 言

ニトログリセリン (Nitroglycerin: NTG) は約150年間にわたり抗狭心薬として臨床において広く用いられ、1997年には NTG 医学利用の国際的記念祭が開かれたことは記憶に新しい。その作用は血管平滑筋弛緩作用であるが、特に内臓を含む容量血管を拡張させて心臓への前負荷軽減が主たる抗狭心症効果であるとされている。これに加えて動脈系の抵抗血管である細動脈拡張による後負荷軽減作用、さらには冠血管への直接拡張作用も加わり、総合的な効果

があると考えられている¹⁾。NTG の種々の血管に対する作用についてはこれまで数多くの動物実験が行われ、教科書的な知見が得られている。しかし、ヒトにおける NTG の in vivo 効果については、方法論的制約のため前腕や手の太い動静脈、肺や内臓系の血管床を対象に領域全体の血液容量変化や血流変化による間接的評価にとどまっていた。しかし我々のグループによるニードル型 CCD 生体顕微鏡の開発により²⁻⁹⁾、微小血管を直接観察することが可能となり、ヒトにおいては舌下部の微小血管に対する NTG の作用を明らかにしている⁵⁾。冠循環についても世界に先駆けてブタ心外膜側、心内膜側細動脈の NTG に対する反応を観察した³⁾。

冠微小血管系における NTG 効果は毛細管血流を増して心筋への酸素供給を促すことであるが¹⁰⁾、その機序は明らかにされていない。冠静脈系血流波形の特徴は静脈系毛細

平成20年6月10日受理
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577
川崎医科大学胸部心臓血管外科
電話：086-462-1111 FAX：086-462-7897
E-mail：minami993@yahoo.co.jp

管を含めて収縮期優位な流れを示すことである¹¹⁾。そこで本研究では NTG が冠微小静脈血管抵抗を低下（血管を拡張）させて毛細管血流を増加させるとの仮説を立てて、ニードル型 CCD 生体顕微鏡を用いて、心臓手術中に心拍動下ヒト心外膜側冠微小血管を可視化して NTG の細静脈に対する作用について解析した。

方 法

1. ニードル型 CCD 生体顕微鏡

ヒト冠微小血管の観察にはニードル型 CCD 生体顕微鏡を用いた³⁾。図1はそのシステム構成を示す。システムは、ニードルプローブ、カメラ本体（CCD カメラ内臓）、レンズ、光源、ライトガイドにより構成されている。ニードルプローブは先端にドーナツ状バルーンのついた14-Fr のダブルルーメンシースに内挿し、血管の圧迫を防止している。光源にはハロゲンランプを用い光源から出た光はニードルレンズ周囲の光ファイバーを通して被写体を照射する。被写体像は対物レンズにより拡大され、CCD（約25万画素）に結像される。ここで被写体はビデオ信号に変換され、テレビモニター上に200倍に拡大された画像が得られる。映像上には Wave Super Unit (WSU-4, Musashi Co, Japan) を用いて心電図、動脈圧をデジタルビデオレコーダーに同時記録した。記録した血管像はコンピューターに取り込み画像解析ソフト (IMAGE 1.62, National Institute of Health Research Services Branch) を用い、血管内径の計測を行った。なお本システムの空間分解能は $5\text{ }\mu\text{m}$ 、フレームレートは30フレーム/秒である。

2. 対象と微小血管の観察

本研究を施行するに先立ち、川崎医科大学倫理委員会の審査、承認を得た後、患者への informed consent を得た。対象は川崎医科大学胸部心臓血管外科で開心術時に施行した弓部大動脈瘤 (TAA) 3例、僧帽弁閉鎖不全症 (MR) 3例、大動脈弁狭窄症 (AS) 1例、陳旧性心筋梗塞後狭心症 (OMIAP) 1例、狭心症 (AP) 1例 (表1) の計9例である。年齢は54~83 (71.6 ± 8.6) 歳、男8例、女1例である。なお、AP 症例についても NTG に対する耐性は認めていない。

観察は全症例全身麻酔下 (fentanyl+midazolam+propofol) で施行したが、血中酸素および二酸化炭素濃度は生理的範囲内に維持された ($\text{pH}: 7.35\sim 7.45$, $\text{PCO}_2: 25\sim 40\text{mmHg}$, $\text{PO}_2 > 70\text{mmHg}$)。このほか心電図、橈骨動脈圧、中心静脈圧をモニターした。

胸骨正中切開後、心膜を切開し心臓を露出させた。心膜を吊り上げ、冠血管観察に都合の良い視野を得るため、心臓後面にスポンジを挿入することでわずかに心臓の rotation を行った。血行動態に変化がないのを確認した後、シース先端のドーナツ状バルーンを inflation し、プローブを心外膜面に軽く接触させた (図1)。プローブ先端をゆっくり動かしながら $20\sim 300\text{ }\mu\text{m}$ のサイズの血管を探した。血行動態に影響を与えない範囲で観察が安定に可能であった部位は左前下行枝遠位近傍の左室心外膜面であった。観察した血管像は VCR に保存し、手術後 personal computer にて解析した。収縮末期と拡張末期の血管画像をコマ送りし解析した。血管拡張末期径は心電図の R 波の立ち上がり直前で計測し、血管収縮末期は大動脈ノッチの直前で計測した。

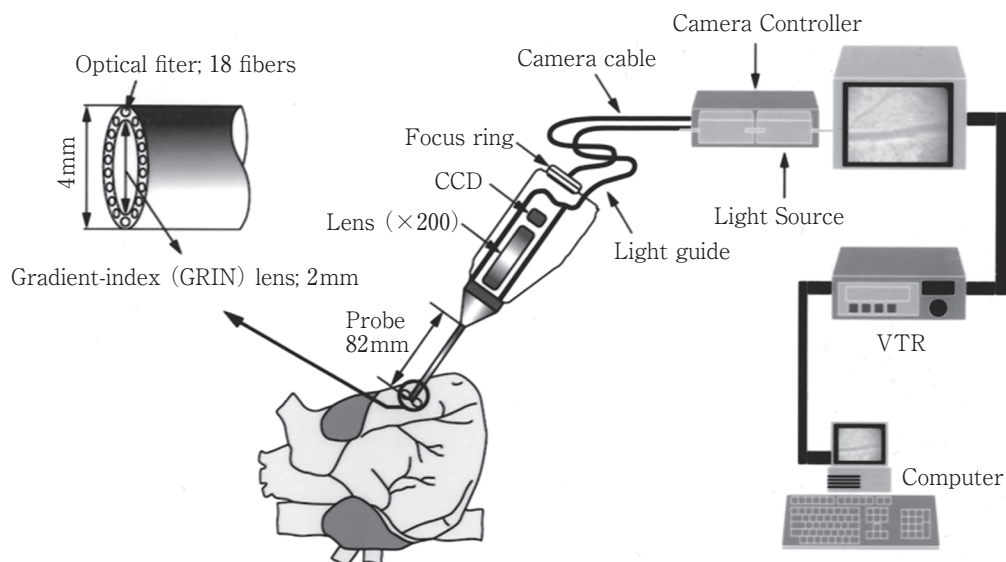


図1 ニードル型生体顕微鏡および画像解析システムの構成

表 1 対象

	Age	sex	Doagnosis	Operation	Risk factor
1.	76	M	TAA	TAR	HT
2.	77	M	TAA	TAR	HT, CRF
3.	54	M	MR	MVP	—
4.	63	M	MR, Paf	MVP, Maze	—
5.	83	M	OMIAP	OPCAB	HT, DM
6.	76	M	AP	CABG	HT
7.	72	M	AS	AVR	CRF (HD)
8.	69	F	MR	MVP	—
9.	75	M	TAA	TAR	HT

average : 71.6 ± 8.6 y.o.

TAA : thoracic aortic aneurysm, AS : aortic stenosis, MR : mitral regurgitation, Paf : paroxysmal atrial fibrillation, AP : angina pectoric, OMI : old myocardial infarction, CABG : coronary artery bypass grafting, OPCAB : off pump CABG, TAR : total arch replacement, MVP : mitral valve plasty, HT : hypertension, CRF : chronic renal failure, HD : hemodialysis, DM : diabetes mellitus

1) 実験プロトコール

心外膜側冠微小血管が安定に観察できた時点で NTG (ニトロール注®：エーザイ，東京) を観察部近傍の心外膜表面に局所的に散布した。容量は $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ とし，静注用薬剤を原液で用いた。観察は NTG 散布前から散布後 5 分間連続して行った。血管の拡張反応は NTG 散布前を control として NTG 散布後 10 秒，20 秒，30 秒，1 分，2 分，3 分，4 分，5 分で解析した。また，NTG の微小血管への作用は血管のサイズにより異なる可能性があるため³⁾，細静脈（血管径 $< 100 \mu\text{m}$ ）と小静脈（血管径 $> 100 \mu\text{m}$ ）とに分けて解析した。

2) 統計分析

解析結果は，平均値 $\pm$ 標準誤差にて表した。NTG 投与前後の二群間の時間経過の比較には ANOVA を用いた。またサイズの異なる血管の NTG に対する効果の比較は unpaired t-test を行い，統計学的有意差は， $P < 0.05$ にて有意とした。

結 果

表 2 は NTG 局所散布前後の血行動態を示す。心拍数，血圧，中心静脈圧ともに NTG 散布前後で有意な変化は認めなかった。

ヒト心外膜部微小血管の可視化であるが，成人ヒトの心表面は脂肪組織が多く，観察できたのはわずかな筋肉露出部のみであり，左前下行枝遠位近傍の左室心外膜に限定された。その数は小静脈 12 本，細静脈 9 本，計 21 本であった。なお，本研究の可視化対象ではないが細動脈は観察されな

表 2 NTG 局所散布前後の血行動態の変化

	HT (bpm)	SBP (mmHg)	CVP (cmH ₂ O)
Control	61.5 ± 10.6	93.4 ± 12.9	6.25 ± 2.2
NTG	59.1 ± 14.7	93.2 ± 12.6	6.25 ± 2.2
P values	N.S	N.S	N.S

HR : heart rate, SBP : systemic blood pressure

CVP : central venus pressure

かった。

図 2 は拡張末期および収縮末期での小静脈のイメージおよび心周期における管径の拍動パターンの典型的な例を示す。心外膜側小静脈の拍動パターンは心収縮とともに増大し，収縮中期にピークに達し，その後減少した。拡張末期径と収縮末期径はこの例で $210 \mu\text{m}$ ， $226 \mu\text{m}$ であり，約 10% の径変化を認めた。他のサイズの血管でもほぼ同様の径変化であった。図 3 は NTG 散布前および散布後 1 分での心外膜側細静脈および小静脈の拡張末期における典型的なイメージを示す。小静脈 ($210 \mu\text{m}$ から $231 \mu\text{m}$) 細静脈 ($38 \mu\text{m}$ から $49 \mu\text{m}$) とともに NTG 散布により明かな拡張反応を示している。

図 4 は細静脈 (●) および小静脈 (○) の NTG 散布前および散布後 1 分の拡張末期径を示す。小静脈 (血管径 $> 100 \mu\text{m}$) は $13.7 \pm 4.2\%$ 拡張し，($n = 12$, $P < 0.01$, $130 \pm 9 \mu\text{m} \rightarrow 147 \pm 10.5 \mu\text{m}$)，細静脈 (血管径 $< 100 \mu\text{m}$) は $6.0 \pm 5.0\%$ 拡張した ($n = 9$, $P < 0.05$, $60 \pm 8 \mu\text{m} \rightarrow 65 \pm 9$

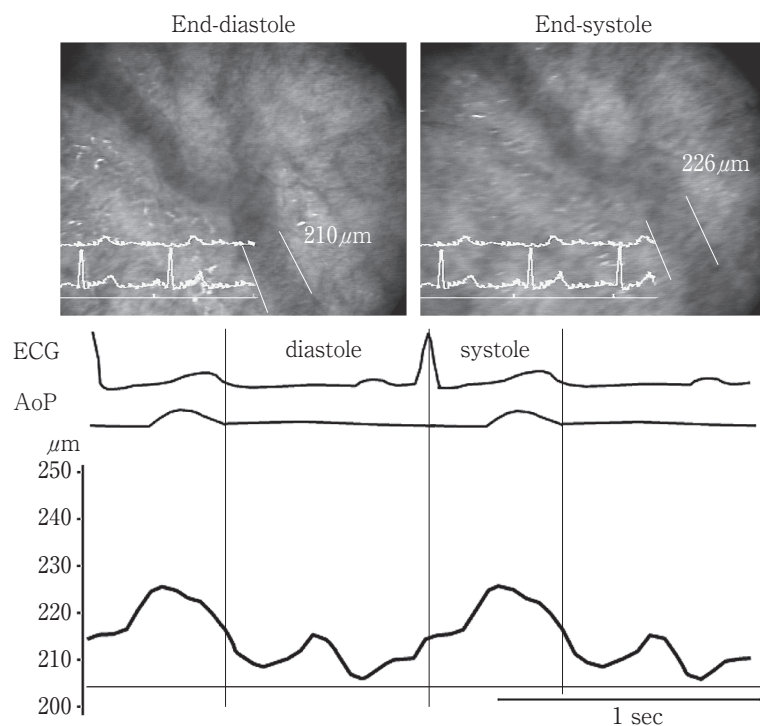


図2 拡張末期および収縮末期での小静脈のイメージおよび心周期における管径の拍動パターンの典型的な例
心外膜側小静脈の拍動パターンは心収縮とともに増大し、収縮中期にピークに達し、その後減少した。拡張末期
径と収縮末期径はこの例で $210\ \mu\text{m}$ 、 $226\ \mu\text{m}$ であり約10%の径変化を認めた。

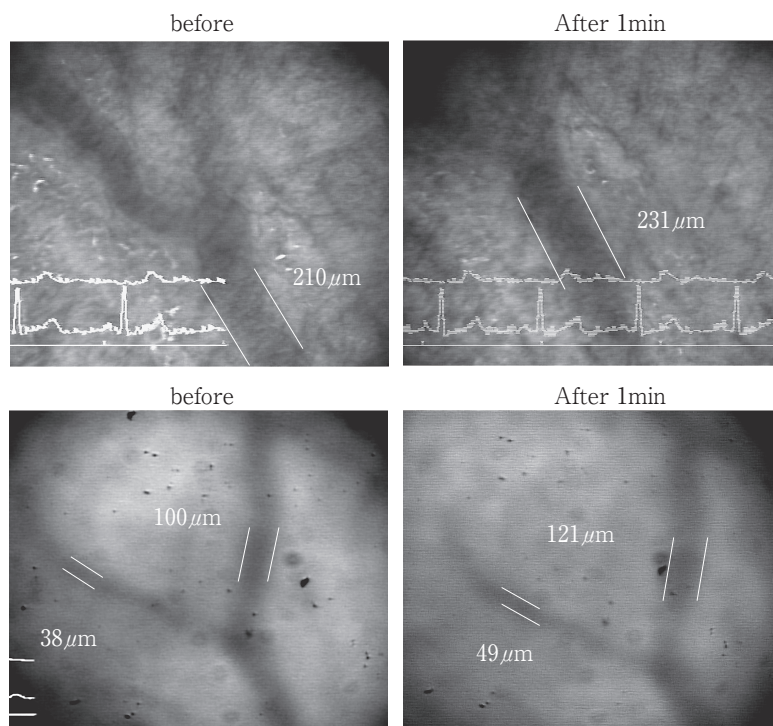


図3 NTG 散布前および散布後1分での心外膜側細静脈および小静脈の拡張末期における典型的なイメージ
小静脈 ($210\ \mu\text{m}$ から $231\ \mu\text{m}$) 細静脈 ($38\ \mu\text{m}$ から $49\ \mu\text{m}$) とともに NTG 散布により明かな拡張反応を示している。

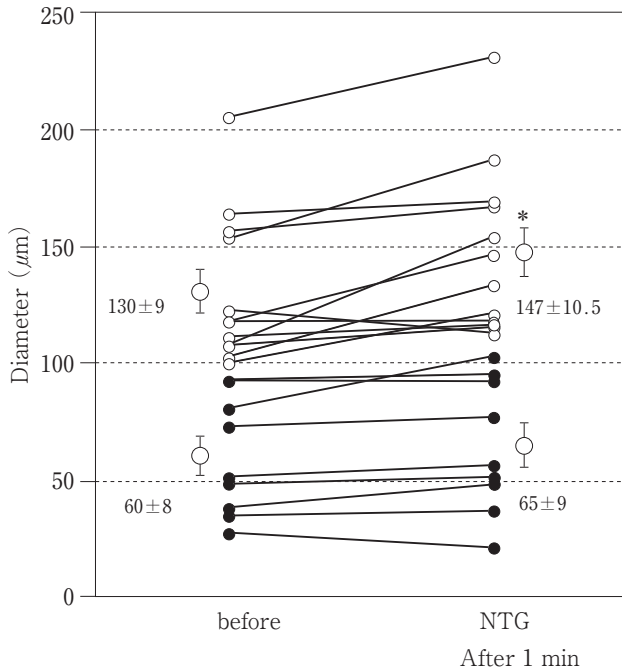


図4 細静脈(●)および小静脈(○)のNTG散布前および散布後1分の拡張末期径
小静脈(血管径 $>100\mu\text{m}$)は $13.7\pm 4.2\%$ 拡張し、($n=12$, $P<0.01$, $130\pm 9\mu\text{m}\rightarrow 147\pm 10.5\mu\text{m}$), 細静脈(血管径 $<100\mu\text{m}$)は $6.0\pm 5.0\%$ 拡張した($n=9$, $P<0.05$, $60\pm 8\mu\text{m}\rightarrow 65\pm 9\mu\text{m}$).

μm). 図5はNTG散布前および散布後5分までの拡張末期における血管径の経時変化を示す。小静脈、細静脈ともNTG散布後10秒ですでに拡張変化を示し、30秒後には有意な拡張反応を示し、小静脈はNTG散布後1分でほぼピークに達した。図6に小静脈と細静脈のNTGに対する反応の経時変化を比較するため、NTG散布前の拡張末期径をcontrolとしてNTG散布後の血管径を変化率で示した。NTG散布後小静脈では約1分で径変化がピークを示すのに対し、細静脈ではやや遅れて約2～3分でピークを示した。ピーク値でみると両者の反応に差を認めなかった。

考 察

本研究は、ニードルプローブCCD生体顕微鏡を用いてヒト拍動心の冠微小血管を可視化し、その拍動特性を解析するとともに、NTGに対する拡張反応を解析した。その結果、ヒトにおける冠微小血管の可視化に初めて成功し、1) 小静脈(血管径 $>100\mu\text{m}$), 細静脈(血管径 $<100\mu\text{m}$)の心周期における血管径の変化は拡張期に減少、収縮期に増大する拍動パターンを示し、その振幅は約10%であった。また、2) NTGは小静脈、細静脈ともに拡張末期径を拡張

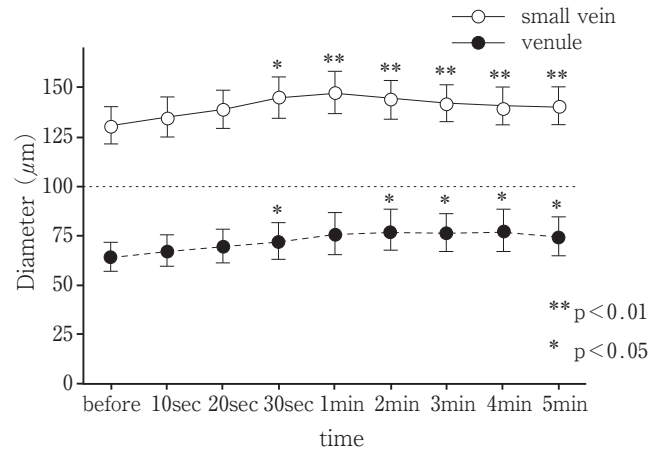


図5 NTG散布前および散布後5分までの拡張末期における血管径の経時変化
小静脈、細静脈ともNTG散布後10秒ですでに拡張変化を示し、30秒後には有意な拡張反応を示し、NTG散布後1分でほぼピークに達した。

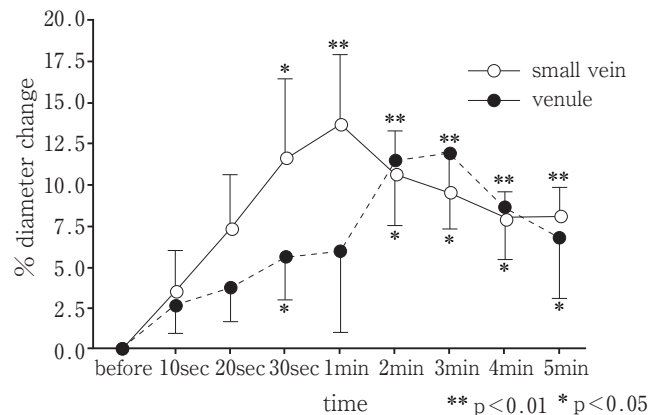


図6 NTG散布前の拡張末期径をcontrolとしたNTG散布後の血管径の変化率
NTG散布後小静脈では約1分で径変化がピークを示すのに対し、細静脈ではやや遅れて約2～3分でピークを示した。ピーク値でみると両者の反応に差を認めなかった。

させたが、小静脈ではNTG散布後約1分で拡張のピークを、細静脈では約2～3分でピークを示し、細静脈の反応が遅かったが、拡張の程度には両者間で有意な差が無かった。2)の結果は「NTGにより冠微小静脈が拡張し、同部血管抵抗を低下させて毛細管血流を増す」という実験仮説を支持するものとなった。

ヒト冠微小血管の評価はこれまで方法論的制約のため評価されていなかったが、ニードルプローブCCD生体顕微鏡により今回初めて可能となったものである。今回目的とした微小静脈のみならず微小動脈の観察も試みたが、観察対象には高齢者が多いため、心外膜表面に脂肪組織を多く、

観察は微小静脈のみに限られた。また観察できた領域が下行枝遠位部のわずかな心筋露出部位であり、心拍動に伴う心臓の動きに対するニードルレンズの追従が困難であった。NTG 散布による拡張反応を経時的に観察するのは困難であった。そこでスタビライザーにより観察部の動きを可及的に抑制することで安定した微小血管イメージを得ることに成功した。

1. 細静脈の拍動特性

今回のヒト拍動心での細静脈の血管径変化は収縮早期から増大し、収縮中期にはほぼピークを示した後、拡張期にかけて減少する拍動パターンを示した。矢田ら（1993）はブタ心臓で、平松ら（1998）はイヌ心臓で、静脈系の心筋層の部位により拍動パターンの違いを認めている。心外膜側細静脈は収縮期において内径が拡大するのに対し心内膜側細静脈は縮小、心筋内を走行する細静脈の径はほとんど変化しないことが明らかにされている。この拍動特性の相違は静脈系は低圧であることと、心筋内圧は心内膜側で最も高く、心外膜側へ行くに従い低下することから説明される。すなわち心内膜側細静脈の収縮期における内径の減少は心内膜筋層の高い心内圧により生じると考えられる^{2,6)}。それに対して心外膜側細静脈の収縮期における内径の拡大は血管外からの圧迫よりも血管内圧の増大が大きいため生じると考えられる。今回のヒト拍動心での心外膜側微小静脈でも血管径は拡張期に減少、収縮期に増大する拍動パターンを示した。これはこれまで動物で観察された静脈の拍動特性がヒトでも同様であることを示すと同時に、今回のニードルプローブのアクセス法の妥当性を示唆しているものと考えられた。

2. 細静脈に対する NTG の作用

NTG は多様な細胞代謝を示し、その生理活性メカニズムは古くて新しい課題となっている。血管平滑筋に対しては、NO を介してグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP を産生して弛緩反応を起こすが¹²⁾、最近ではミトコンドリアのアルデハイド脱水素酵素の関与の重要性が指摘されている¹³⁾。NTG の生理作用は主として末梢静脈の拡張により心臓への静脈還流量を減少させ心臓への前負荷減弱効果があるが、これに加えて動脈抵抗を低下させて心臓への後負荷も減少させる作用もある。さらには冠血管拡張作用も心筋酸素供給を増加させる効果があると考えられている。

今回は NTG の冠血管作用のうち特に毛細管血流増加作用につながる冠微小静脈の応答に的を絞って検討を行った。すなわち我々が開発した CCD 生体顕微鏡を用いることでヒトにおいて心拍動下で冠細静脈の NTG に対する反応を世界に先駆けて観察することができた。

Macho, Vatner¹⁴⁾, Noguchi¹⁵⁾らは犬の心外膜冠動脈で、

NTG 投与後の2.4分と1.5分のそれぞれで最大拡張を観察している。そこでわれわれも同様に NTG 散布後5分間観察し NTG の効果を評価した。NTG 散布量については Hintze, Vatner¹⁶⁾らの NTG の容量—反応曲線より plateau となる容量である25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を採用した。また、NTG の投与方法であるが、これまでの動物実験では静注は血圧の低下や心拍数の増加など血行動態の変化を認めている³⁾。静注は手術中の患者の血行動態を変化させる可能性があるため、局所散布での観察を行った。

矢田らはブタ心内膜側微小動脈に対する NTG の作用をニードル型 CCD 生体顕微鏡で観察し、100 μm 以上の比較的大い冠小動脈は緩やかに拡大し長時間続くのに対し、100 μm 未満の細動脈は一過性（15～30秒）に拡大するのみであることを報告している。冠動脈系に関してはこの他種々の動物実験の報告があり、NTG が100 μm 以上の血管を優位に拡張するというもの¹⁷⁾や、太い冠動脈および冠抵抗血管を容量依存性に拡張させるが、その感受性は太い血管の方がより大きく反応時間もより長いという報告¹⁸⁾などがある。これらはいずれも実験動物による動脈系に関するものであり、冠微小静脈の応答はこれらと異なるものと考えられる。事実、NTG 散布によりヒト冠小静脈および細静脈で同程度の拡張反応を示すが、時間経過が両者で異なり小静脈の反応がより早い傾向が認められた。NTG に対する血管反応は小静脈で大きくかつ時間的に早いことの解釈であるが、EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor: 内皮細胞由来過分極因子) 効果が大きい細静脈（未発表）で EDHF による流れ依存性の血管拡張反応が不随して生じたため、細静脈の血管反応の遅れとそれに伴う血管拡張が生じたものではないかと考えている。いずれにしても小静脈、細静脈の約10%の血管拡張はポアズイユの法則から勘案して約40%の血管抵抗の低下を意味するので、有意な毛細管の流れ増加効果につながるものと思われる。

なお、今回はヒト術中計測であり、その対象者の年齢は 71.6 ± 8.6 歳と比較的高齢であり、かつ9名中6名で何らかの risk factor を有していた。これまで年齢と血管反応に関しては数多く報告があり、高齢化に伴い血管コンプライアンスの低下、内皮依存性の血管反応の減弱がよく知られている。冠微小静脈に対する aging の影響の報告はないが、今回の血管反応は正常人に比してより小さく見積もっている可能性は高い。しかし、NTG の冠微小静脈に対する反応の本質には大きな影響はないものと思われる。

結 語

ニードル型 CCD 生体顕微鏡により、ヒト冠微小血管の可視化に初めて成功し、nitroglycerin (NTG) に対する心

外膜側の小静脈（血管径 $>100\ \mu\text{m}$ ）および細静脈（血管径 $<100\ \mu\text{m}$ ）はともに収縮早期から血管径が増大し収縮中期にはほぼピークを示すパターンを示し、その径変化はともに約10%であった。NTG は散布後直後から冠微小血管の拡張反応を示し、NTG 散布後1分で小静脈は拡張のピークを示した。一方、細静脈では小静脈に比べ拡張反応が遅れ約2～3分でピークを示し、両者のピーク時での反応はそれぞれ対照時の約10%で、反応の程度に差異を認めなかった。以上より NTG は冠微小静脈を拡張し、その抵抗を低下させ毛細管血流を増加させる効果があることが窺われた。

謝 辞

本研究に対して御指導いただいた梶谷文彦教授（川崎医療福祉大学臨床工学教室）、平松 修准教授（川崎医科大学医用工学教室）、種本和雄教授（川崎医科大学胸部心臓血管外科）および同教室の皆様には謝意を表します。

文 献

- 1) Thomas B Graboyes, Bernard Lown : Nitroglycerin. *Circulation* (2003) 108, 78-79.
- 2) Yada T, Hisamatsu O, Kimura A, Kajiya F : In vivo observation of subendocardial microvessels of the beating porcine heart using a needle-probe video-microscope with a CCD camera. *Circ Res* (1993) 72, 939-946.
- 3) Yada T, Hiramatsu O, Goto M, Kimura A, Yamamoto T, Tsujioka K, Kajiya F : Effects of nitroglycerin on diameter and pulsation amplitude of subendocardial arterioles in beating porcine heart. *Am J Physiol* (1994) 267, 1719-1725.
- 4) Hisamatsu O, Goto M, Yada T, Kimura A, Tachibana H, Ogasawara Y, Tsujioka K, Kajiya F : Diameters of subendocardial arterioles and venules during prolonged diastole in canine left ventricles. *Circ Res* (1994) 75, 393-397.
- 5) 千葉容子, 平松 修, 矢田豊隆, 仲本 博, 豊田英嗣, 江幡 淳, 小笠原康夫, 辻岡克彦, 梶谷文彦 : ニードル型 CCD 生体顕微鏡を用いたヒト細静脈におけるニトログリセリンの拡張効果の解析. *信学技報* (1995) 95, 87-92.
- 6) Hisamatsu O, Goto M, Yada T, Kimura A, Kajiya F : In vivo observation of the intramural arterioles and venules in beating canine hearts. *J Physiol* (1998) 509, 619-628.
- 7) Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F : Hydrogen peroxide, an endogenous endothelium-derived hyperpolarizing factor, plays an important role in coronary autoregulation in vivo. *Circulation* (2003) 107, 1040-1045.
- 8) Kiyooka T, Hiramatsu O, Shigeto F, Nakamoto H, Tachibana H, Yada T, Ogasawara Y, Kajiya M, Morimoto T, Morizane Y, Mohri S, Shimizu J, et al. : Direct observation of epicardial coronary capillary hemodynamics during reactive hyperemia and during adenosine administration by intravital microscopy. *Am J Physiol* (2005) 288, 1437-1443.
- 9) Kajiya M, Hirota M, Inai Y, Kiyooka T, Morimoto T, Iwasaki T, Endo K, Mohri S, Shimizu J, Yada T, Ogasawara Y, Naruse K, et al. : Impaired NO-mediated vasodilation with increased superoxide but robust EDHF function in right ventricular arterial microvessels of pulmonary hypertensive rats. *Am J Physiol* (2007) 292, 2734-2744.
- 10) Klassen GA : The coronary circulation : quo vadis? *Cardiologia* (1999) 44, 699-710.
- 11) Kajiya F, Tsujioka K, Goto M, Wada Y, Tadaoka S, Nakai M, Hiramatsu O, Mito K, Hoki N : Evaluation of phasic blood flow velocity in the great cardiac vein by a laser Doppler method. *Heart Vessels* (1985) 1, 16-23.
- 12) Ignarro LJ : Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system : A histological overview. *J Physiol Pharmacol* (2002) 53, 503-514.
- 13) Chen Z, Foster MW, Zhang J : An essential role for mitochondrial aldehyde dehydrogenase in nitroglycerin bioactivation. *PNAS* (2005) 102, 12159-12164.
- 14) Macho P, Vartner SF : Effects of nitroglycerin and nitroprusside on large and small coronary vessels in conscious dogs. *Circulation* (1981) 64, 1101-1107.
- 15) Noguchi K, Tomoike H, Ootsubo H : Difference in site and time course of coronary dilating effects of trapidil, nitroglycerin and dipyridamole in anesthetized dog. *J Pharmacol Exp Ther* (1981) 219, 809-814.
- 16) Hintze TH, Vatner SF : Comparison of effects of nifedipine and nitroglycerin on large and small coronary arteries and cardiac function in conscious dogs. *Circ Res* (1983) 52, 139-146.
- 17) Sellke FW, Myers PR, Bates JN, Harrison DG : Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *Am J Physiol* (1990) 258, H515-520.
- 18) Zhang J, Somers M, Cobb FR : Heterogenous effects of nitroglycerin on the conductance and resistance coronary arterial vasculature. *Am J Physiol* (1993) 264, 1960-1968.