

〔原著〕

二次元レーザー血流計を用いた血流測定の特徴

渡邊 秀和^{1),2)}, 新潟 丈治¹⁾, 石井 久淑¹⁾, 和泉 博之¹⁾

1) 北海道医療大学 歯学部 口腔生理学講座

2) 東北大学大学院医学系研究科疼痛制御科学分野

Characteristics of blood flow measurements using laser speckle imaging

Hidekazu WATANABE^{1),2)}, Takeharu NIIOKA¹⁾, Hisayoshi ISHII¹⁾, Hiroshi IZUMI¹⁾¹⁾Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido²⁾Department of Pain Control, Graduate school of Medicine, Tohoku University

Abstract

Three types of blood flow measurement methods using laser irradiation such as laser-Doppler flowmetry, laser-Doppler imaging, and laser speckle imaging have been utilized for measuring the peripheral blood flow because of the benefits of low invasiveness and as they enable real-time measurements. Laser-Doppler flowmetry has first used for the blood flow measurements but does not appear to be suitable for quantitative measurements as the equipment can not perform measurements over large areas. Laser speckle imaging has recently been reported to measure two-dimensional images of blood flows. The present study was designed to compare the blood flow changes measured by laser speckle imaging and laser-Doppler flowmetry. The blood flow changes were evoked either by parasympathetic mediated vasodilatations in the lip elicited by electrical stimulation of the lingual nerve in urethane-anesthetized rats, or by sympathetic mediated vasoconstrictions in human hands elicited by cold tests. The patterns of blood flow changes in laser speckle imaging and laser-Doppler flowmetry were very similar in blood flow changes, both increases and decreases were measured, although the relative change from the basal blood flow of the laser speckle imaging was smaller (50-60%) than that of laser-Doppler flowmetry. The quantitative analysis in the cold tests with laser speckle imaging showed that tissue perfusion in the fingers resemble the anatomical blood vessel distribution. The advantages of laser speckle imaging for the measurement of blood flow are as the follows: (i) the blood flow is visualized as a two-dimensional image, (ii) the area where the blood flow was measured can be changed on saved image data, (iii) the image sizes can be varied (by zooming) from 8 x 6 mm to 280 x 210 mm, and (iv) the averaged data are not absolute values but can be used quantitatively in comparison studies.

Key word : Laser speckle imaging, Laser-Doppler flowmetry, Parasympathetic vasodilator fiber, Lip blood flow, Cold test

緒 言

血流測定の方法には多くの種類があるが、それぞれの特徴、用途によって使い分けがなされている。このうち、レーザー血流計は、侵襲が少なく、また、その簡便さなどから広く汎用されている。レーザー血流計はlaser-Doppler flowmetry, laser-Doppler Imaging, と laser speckle imagingの三種類が現在市販されている。我々はこれまでにlaser-Doppler flowmetryを用いて、三叉神経

電気刺激時のラット、ネコなどの下唇、口蓋、顎下腺、咬筋などの血流を測定し、三叉神経の感覚情報が、反射性に副交感神経を活性化し、これらの部位で血流増加を誘発することを明らかにしてきた (Izumi and Karita, 1992, 1994a,b; Mizuta and Izumi, 2004; Ishii et al., 2005)。

Laser-Doppler flowmetryは組織に照射したレーザー光線のドップラー変化を、血流変化として測定している (Nilsson et al., 1980; Nilsson, 1984; Forrester et

受付：平成18年10月31日

Corresponding author (Hiroshi IZUMI), E-mail : izumih@hoku-iryu-u.ac.jp

al., 2002). この血流計はリアルタイムで時間的な血流変化を測定できるが, 測定範囲が半径約 1 mm の円状の 1 点のみであるため, 測定点が数 mm ずれることで, 測定値が大きく異なることもあり, 定量的な血流測定には不向きである. さらに laser-Doppler flowmetry は血流変化を相対値でしか表せない (Stern et al., 1977; Izumi and Karita, 1992, 1994a,b; Mizuta and Izumi, 2004; Ishii et al., 2005). このように, laser-Doppler flowmetry を用いた血流測定では, 同一部位での時間経過に伴う血流変化の比較はできるが, 同一時間での部位間の血流比較は難しく, 組織全体の血流変化がわかりにくい問題点があった.

この欠点を補うために開発されたのが laser-Doppler Imaging である. 1 回の測定で, 最大 256 × 256 点のドップラー変化を測定し, 血流変化を 2 次元画像で描出する測定法である. 全体的な血流変化の様子がわかり, 定量的な測定の可能性を高くしているが, (Bray et al., 1996), laser-Doppler flowmetry に比べ測定に時間がかかり (64 × 64 測定点で約 4 分), 変化が著しい血流には用いることができないといった欠点がある (Wårdell et al., 1993).

これらの欠点を克服する目的で, 近年 laser speckle imaging が開発された (Forrester et al., 2002, 2004). laser speckle imaging は, 測定対象物にレーザーを照射し, CCD カメラ (768 × 494 pixel) で speckle と呼ばれる斑点状の変化を, 血流変化として測定する. laser speckle imaging を用いた血流測定では, 血流変化は 2 次元画像で描出され, 最短で約 0.4 秒ごとの連続測定が可能である (図 1).

我々は現在, これらレーザー血流計のうち, laser-Doppler flowmetry と laser speckle imaging を所有している. 本研究では (1) 我々がこれまでに明らかにしてき

た, 三叉神経-副交感神経反射によるラット下唇の血流増加反応, (2) 寒冷刺激によるヒト手指の交感神経性血流減少反応 (寒冷試験) 時における血流変化を laser speckle imaging と laser-Doppler flowmetry を用いて測定し, 両者の血流変化を比較することにより laser speckle imaging の有用性を検討した.

材料および方法

1 ラット下唇の副交感神経性血管拡張反応の測定

ラット (Wister; 15-30 週齢, 280-480g) はエーテルならびにウレタン (1 g/kg) で麻酔後, テイルピンチ法で逃避行動が見られないことを確認し, 麻酔深度が十分であることを確認した. 右大腿静脈にカテーテルを挿入し, 薬物の投与経路とした. 気管切開にて挿管し, 臭化パンクロニウム (ミオブロック, 日本オルガノン) 0.6 mg/kg を投与後, 人工呼吸器 (SN-480-7, シマノ) を用いて, 50% 空気, 50% 酸素で換気した. カブノメーター (Capnomac Ultima, Datex) を用いて終末呼気二酸化炭素分圧が 35-40 mmHg になるように呼吸数 (20-30 回/分) を調節した. 実験中は臭化パンクロニウム (ミオブロック, 日本オルガノン) 0.4 mg/kg/hr を持続投与し不動化した. 交感神経, 迷走神経は頸部で切断し, これらの神経の影響を除外した. 三叉神経第 3 枝である舌神経 (左側) を剖出し, 電気刺激装置 (SEN-7103, 日本光電) を用いて 20 Hz, 20 V, 2 msec の条件で 20 秒間, 中枢性に銀塩化銀電極で電気刺激した (Izumi and Karita, 1992, 1994a,b; Mizuta and Izumi, 2004; Ishii et al., 2005) (図 2).

2 寒冷試験

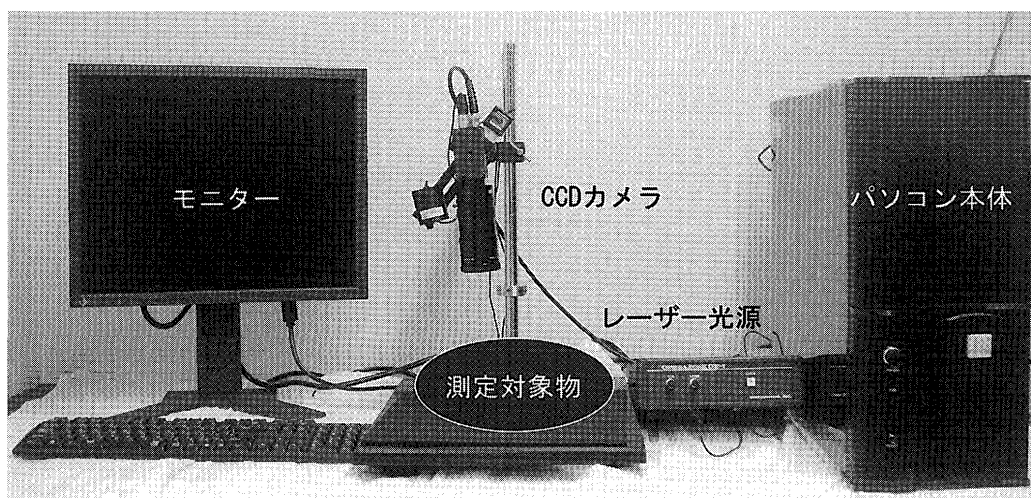


図 1 Laser speckle imaging の装置一式

測定対象組織をステージ上に設置する. レーザー光線が照射された測定対象組織を CCD カメラで撮影する. laser speckle imaging は CCD 画像上に現れる speckle と呼ばれる斑点状の変化を, 血流変化として測定し, モニター上には血流量の変化を色の違いとして示す.

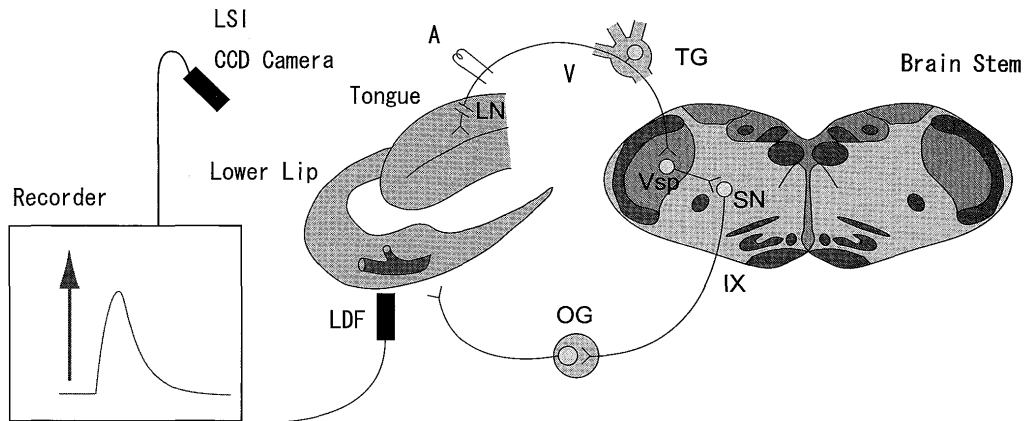


図2 三叉神経刺激による副交感神経性血管拡張反応の模式図

三叉神経 (V) 第3枝である舌神経 (LN) を電気刺激 (A) すると、三叉神経節 (TG)、三叉神経脊髄路核 (Vsp)、唾液核 (SN)、舌咽神経 (IX)、耳神経節 (OG) を介した反射によって、ラット下唇 (Lower Lip) の血管拡張が誘発され、血流増加が見られる。LDF (laser-Doppler flowmetry)、LSI (laser speckle imaging)。

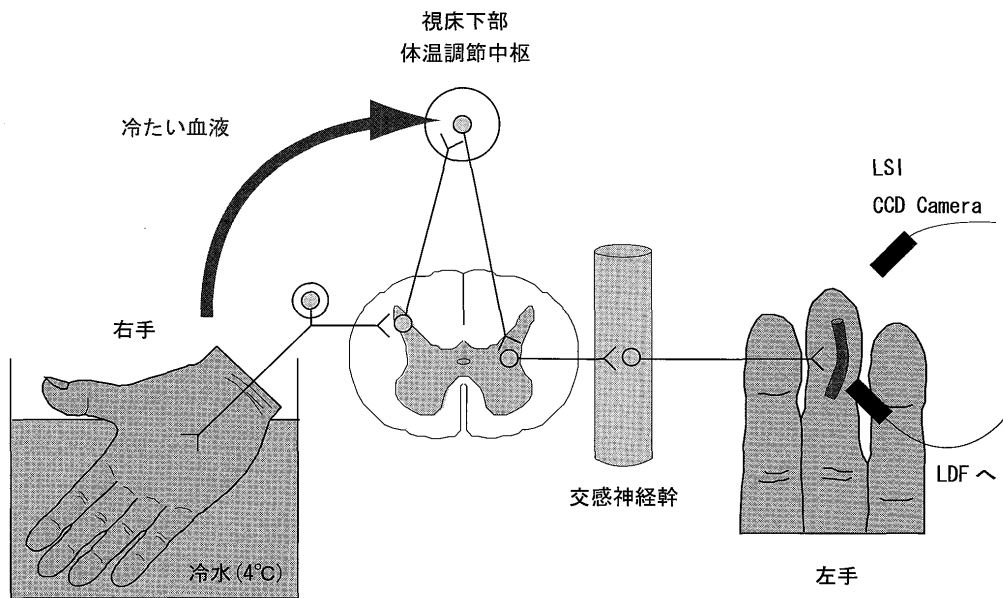


図3 交感神経性血管収縮反応の模式図

冷水に暴露した手指の感覚情報で、神経性と体液性を介して、視床下部体温調節中枢が刺激され、交感神経を介した血管収縮が、冷水暴露部位、ならびに対側の手指で誘発され、血流低下が見られる (寒冷試験)。LDF (laser-Doppler flowmetry)、LSI (laser speckle imaging)。

寒冷試験はヒトにおいて手を冷水に暴露した際に、交感神経などを介して、反対側の血流が低下する現象を観察する試験である (Lewis, 1930; Samueloff et al., 1981; Shepherd et al., 1983)。被験者は座位、安静とした。試験開始から5秒間は左第3手指の末節の掌側の安静時血流を測定し、その後、右手を手首まで冷水 (4°C) に入水させ、冷水暴露中の血流を引き続き30秒間測定した。右手を冷水から取り出した後も安静のまま35秒間、計70秒間の測定をおこなった。測定中の体動はデータに影響するため、血流測定中は、冷水への手の入出時以外は、できるだけ体動しないようにした (図3)。

3 Laser-Doppler flowmetry と laser speckle imaging を用いた血流測定法

ラット下唇及びヒト手指の血流は、laser-Doppler flowmetry (FLO-C1, オメガウェーブ) ならびに laser speckle imaging (Omega Zone, オメガウェーブ) を用いて測定した。laser-Doppler flowmetry を用いたラット下唇の血流測定では、ニードルタイプ (NS型, オメガウェーブ)、ヒト手指の測定には、ディスクタイプ (DS型, オメガウェーブ) のプローブを使用した。プローブは測定する下唇、手指の皮膚に圧がかからないように設置した。

Laser speckle imaging (Omega Zone, オメガウェーブ) を用いた血流測定では、測定対象をステージの上に設置し、CCDカメラで撮影した画像を用いて、撮影範囲 (測定範囲)、倍率、ピントを調節し、撮影速度は1画面/秒とした。ラット下唇の血流測定は laser-Doppler

flowmetryを用いて血流測定した部位と同一部位で、半径約1mmの円形状の範囲について行った。なお舌は他の部位と比較して血流が高いため (Izumi and Karita, 1994a), 舌と下唇の血流変化を区別する目的で、ウレタンマットを用いて舌を完全に被覆した。laser speckle imaging画像上においてウレタンマットは血流変化のない背景として用いられている。ヒト手指の血流測定範囲は、laser-Doppler flowmetryを用いた血流測定でプローブを設置した部位と同一部位 (半径約1mmの円) とした。

4 血流変化の評価法および統計処理

本実験では、以下の式で表される血流の変化率で、laser speckle imagingとlaser-Doppler flowmetryの比較をおこなった (図4)。

血流増加・減少率(%) = 血流変化量 / 基底血流量 × 100

すべての数値は平均値 ± 標準誤差で表した。統計学的解析にはSPSS14.0J for Windowsを使用し、Student's t-testを行い、危険率 $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

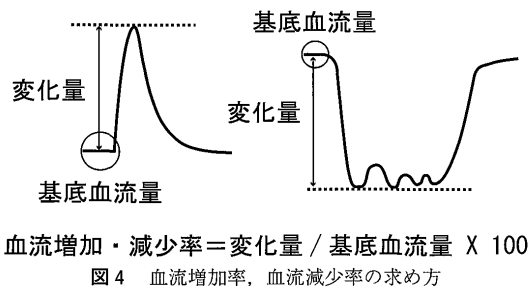


図4 血流増加率, 血流減少率の求め方

結 果

1 血流増加反応でのlaser speckle imagingとlaser-Doppler flowmetryの比較

図5Aは舌神経を20Hz, 20V, 2msec, の刺激条件下で20秒間電気刺激した時にlaser-Doppler flowmetry (a)とlaser speckle imaging (b)を用いて測定したラット下唇における血流変化の典型例である。laser-Doppler flowmetryとlaser speckle imagingのいずれにおいても、刺激と同時にラット下唇の血流増加が見られ、刺激後約10秒後に最大値を示した。刺激終了後は、徐々に血流が低下し、刺激終了から約40秒で刺激前のレベルに回復した。

図5Bはラット下唇におけるlaser speckle imagingの連続画像の典型例を示している。laser speckle imagingを用いた測定では刺激により舌神経刺激側 (左側) 優位に下唇の血流が増加し、刺激終了後、徐々に血流が低下する

様子が見られた。

図5Cはlaser-Doppler flowmetryおよびlaser speckle imagingを用いて測定した際の血流増加率の比較である。laser-Doppler flowmetryおよびlaser speckle imagingでの血流増加率はそれぞれ $130.5 \pm 7.2\%$ および $61.4 \pm 2.0\%$ であり、laser speckle imagingを用いた測定ではlaser-Doppler flowmetryと比較して有意に低値を示した ($p < 0.05$, $n = 4$)。

図6Aはlaser speckle imagingを用いて測定した舌神経刺激と同側 (左側) ならびに対側 (右側) 下唇の典型的な血流変化を示す。両部位とも刺激後速やかに血流が上昇し、刺激終了後は約40秒で刺激前のレベルに回復するという同様の変化を示したが、最大血流量 (laser speckle imaging実測値) の比較 (図6B) では、刺激側 10.57 ± 0.23 , 対側 8.69 ± 0.14 で刺激側が有意に高値となった ($p < 0.05$, $n = 7$)。

2 血流低下反応でのlaser speckle imagingとlaser-Doppler flowmetryの比較

図7Aは右手を4℃冷水に30秒間浸した際にlaser-Doppler flowmetryとlaser speckle imagingを用いて測定した左第3指末節部における血流変化の典型例である。laser-Doppler flowmetryとlaser speckle imagingのいずれにおいても、刺激と同時に手指の血流減少が認められ、寒冷刺激後約8秒で最低値を示した。冷水暴露終了後、約30秒で血流は暴露前のレベルに回復した。また、冷水暴露による血流の低下中に血流増加と低下を反復する様子が認められた。

図7Bは寒冷試験におけるlaser speckle imagingの連続画像の典型例を示している。laser speckle imagingでは指先のみならず、指全体の血流測定を行った。laser speckle imaging画像では安静時血流は末節部で他の部位に比べて高く、冷水暴露に伴って、手指全体で血流が減少し、冷水暴露後は徐々に血流が回復する様子が認められた。

図7Cはlaser-Doppler flowmetryおよびlaser speckle imagingを用いて測定した時の血流減少率の比較である。laser-Doppler flowmetryおよびlaser speckle imagingを用いて測定した時の血流減少はそれぞれ $78.6 \pm 6.6\%$ および $47.4 \pm 2.0\%$ であり、laser speckle imagingを用いた測定ではlaser-Doppler flowmetryと比較して有意に低値を示した ($p < 0.05$, $n = 5$)。

図8Aはlaser speckle imagingを用いて測定した末節骨部 (指先端から第1関節まで) ならびに中節骨部 (第1関

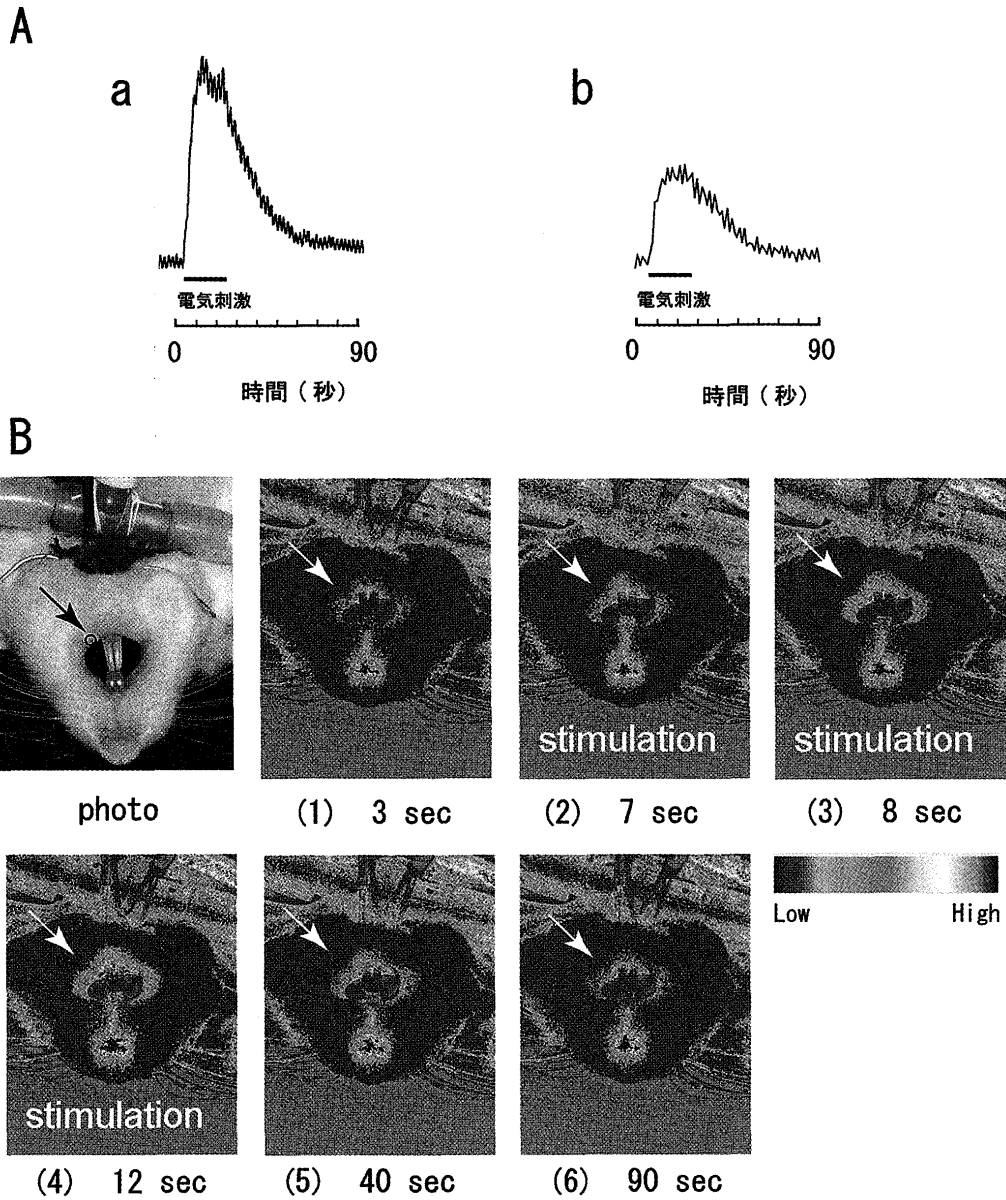


図5 三叉神経-副交感神経反射によるラット下唇の血流増加反応

A: ラット下唇における血流変化の典型例。舌神経を20Hz, 20V, 2msec, の刺激条件下で測定開始後5秒から25秒まで(20秒間)電気刺激した際の血流増加反応をlaser-Doppler flowmetry (a) およびlaser speckle imaging (b) を用いて測定した。

B: ラット下唇付近の写真を示す(Photo)。写真中の矢印で示した範囲は下唇血流測定部位を示す。laser speckle imaging画像(1) - (6) 下の数値は測定開始からの時間経過を示す。電気刺激中の画像は"stimulation"で表した。

C: 血流増加率の比較。血流増加率は平均値±標準誤差で表した。n=4, *P<0.05, Student's t-test.LDF (laser-Doppler flowmetry), LSI (laser speckle imaging)。

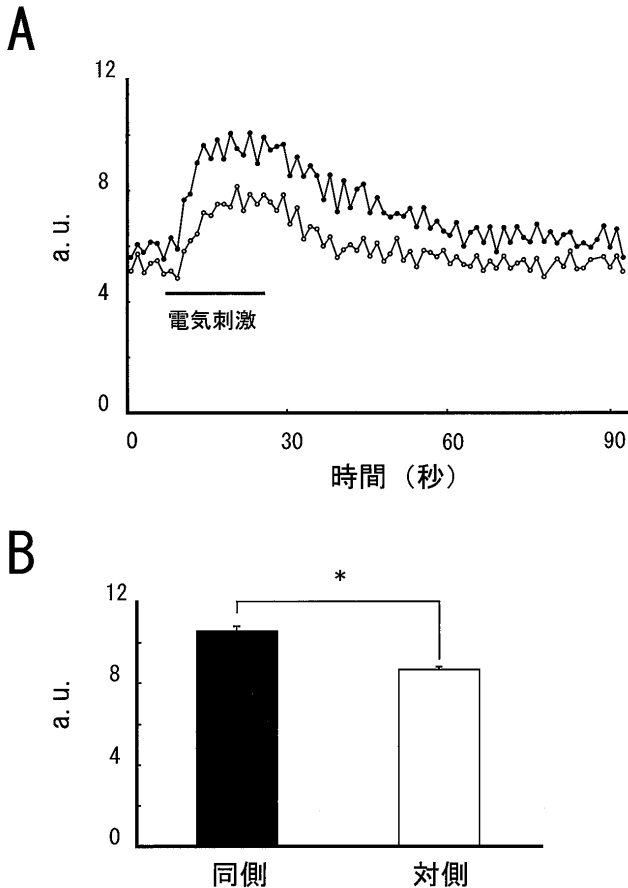


図6 舌神経電気刺激時における同側と対側下唇の血流の比較 (laser speckle imaging)
 A: 電気刺激と同側 (●), 対側下唇 (○) の血流変化の典型例を示す。
 B: 同側ならびに対側下唇における最大血流量 (laser speckle imaging実測値) の比較. 血流量は平均値±標準誤差で表した. $n=7$, Student's *t*-test, $*P<0.05$. a.u. (arbitrary units).

節から第2関節まで)の典型的な血流変化を示している。両部位とも刺激後速やかに血流が減少し、刺激終了後は約30秒で回復するという同様の変化を示したが、両部位での安静時の血流量 (laser speckle imaging実測値) の比較 (図8B) では、末節骨部 10.0 ± 0.8 、中節骨部 7.5 ± 0.9 で末節骨部が有意に高値となった ($p<0.05$, $n=12$)。

考 察

Laser-Doppler flowmetryとlaser speckle imagingを用いて血流増加反応ならびに血流減少反応時における血流変化を比較検討した。その結果、以下のことが確認された;(i) Laser-Doppler flowmetryとlaser speckle imagingを用いて測定した血流変化は同じ時間経過を示し、また、寒冷試験の冷水暴露中は、血流の低下と増加を繰り返すハンティング現象 (Lewis, 1930; Shepherd et al., 1983) が両者で認められたことから (図7A), laser-Doppler flowmetryとlaser speckle imagingで得られる血流変化のパターンは同じであることが明らかになった (図5A, 図7A)。(ii) 血流変化率は、laser-Doppler flowmetryに比べlaser speckle imagingで有意に低値であった (図5B, 図7B)。血流変化率に差が認められた原因としては、laser-Doppler flowmetryとlaser speckle imagingで測定部位や範囲は同一に設定していることから、測定範囲の違いによる影響ではなく、レーザー波のドップラー変化を測定しているlaser-Doppler flowmetryに対してレーザー波によるspeckle変化を測定するlaser speckle imagingの血流算出法の違いに起因していると考えられる。

Laser speckle imagingを用いて、部位間の血流比較をおこなった。血流増加反応においては電気刺激側と同側ならびに対側下唇の最大血流量 (laser speckle imaging実測値) を比較した。その結果、同側の下唇血流量は対側に比べ有意に高値であった (図6B)。これは我々がこれまでに明らかにしてきた結果と一致している (Izumi, 1999; Izumi and Ito, 1998; Izumi and Karita, 1992, 1993, 1994a,b; Mizuta and Izumi, 2004; Ishii et al., 2005)。

また、血流減少反応において、第3指の末節骨部と中節骨部の血流測定を行い、寒冷刺激前後で血流変動を比較した。その結果、血流減少率の比較では有意差は認められなかったが (データ示さず)、安静時の平均血流量

表1 Laser speckle imaging (LSI) とlaser-Doppler flowmetry (LDF) の特徴

| 長所 | 短所 |
|-------------------------|------------|
| LSI 視覚化できる | 血流変化率が小さい |
| 保存したデータ上で測定範囲の変更, 再検が可能 | |
| 撮影範囲の拡大, 縮小が可能 | |
| 定量的な解析が可能(平均化, 部位間の比較) | |
| LDF 時間的な変化の解析 | 1点で測定 |
| 血流変化率が大きい | 定量的な解析は難しい |

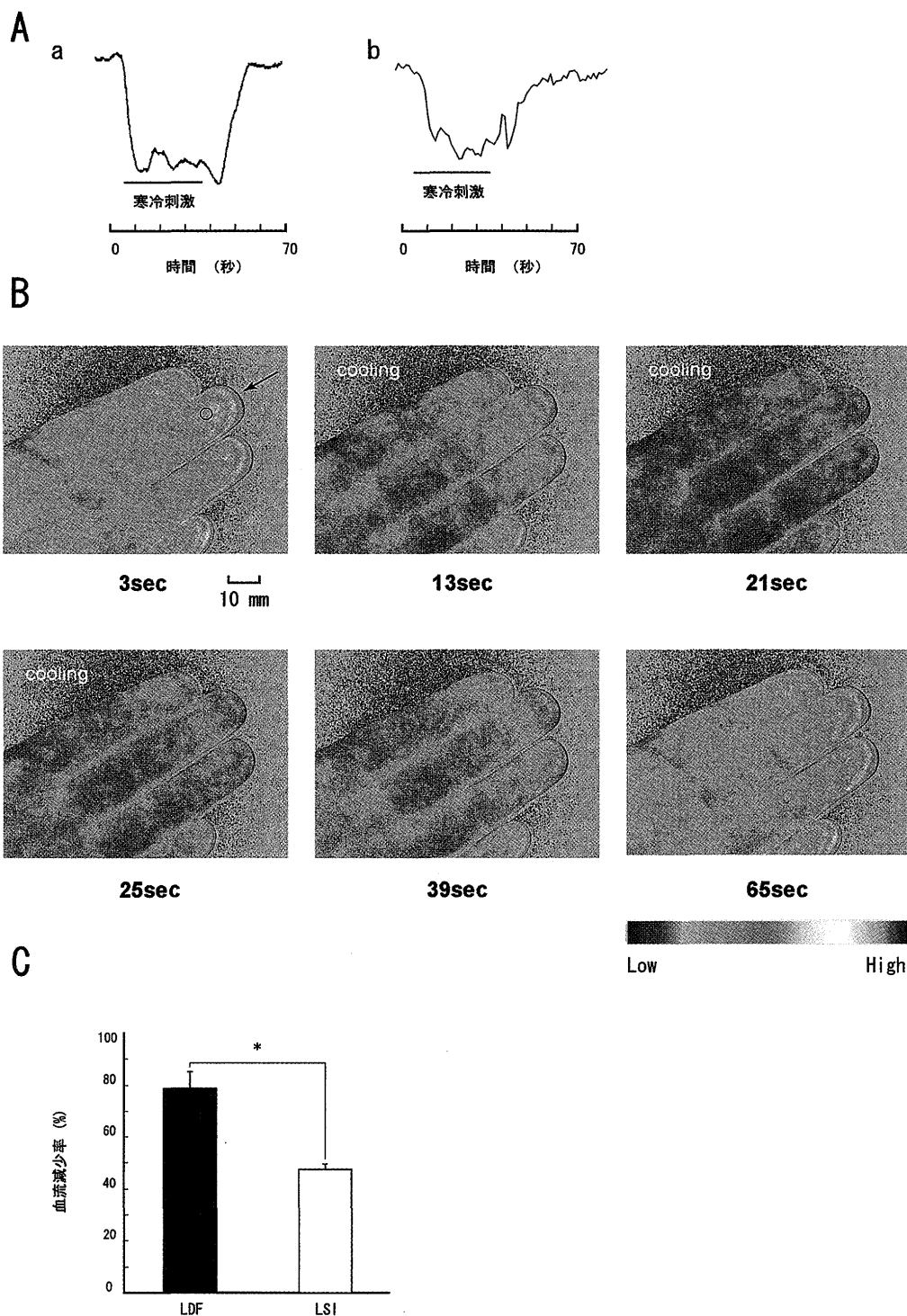


図7 寒冷試験におけるヒト手指の血流減少反応

A: 第3指末節部における血流変化の典型例。測定開始から5-35秒で寒冷刺激した際の血流減少反応をlaser-Doppler flowmetry (a) およびlaser speckle imaging (b) を用いて測定した。

B: Laser speckle imaging連続画像の典型例。写真中の矢印で示した範囲は血流測定部位を示す。Laser speckle imaging画像下の数値は測定開始からの時間経過を示す。冷水暴露中の画像は"cooling"で表した。

C: 血流減少率の比較。血流減少率は平均値±標準誤差で表した。n=5, Student's t-test, *P<0.05. LDF (laser-Doppler flowmetry), LSI (laser speckle imaging)。

(laser speckle imaging実測値) は末節骨部で中節骨部より高値であった(図8B)。これは、手指の中でも末節部の掌側が他の部位と比べて豊富な血管分布を受けており、動静脈吻合も多数存在する解剖学的事実と一致し

ている(高木&永坂, 1967)。

一方、laser-Doppler flowmetryではこのような比較解析は困難であると考えられているが(Nilsson et al., 1980; Nilsson, 1984; Forrester et al., 2002), 測定

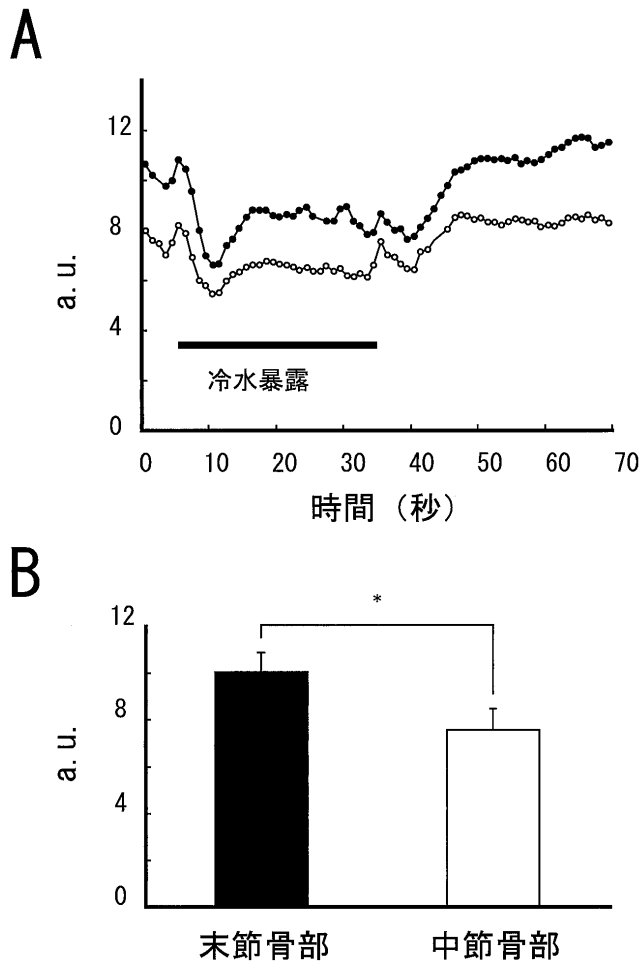


図8 寒冷試験における末節骨部と中節骨部の血流の比較 (laser speckle imaging)

A: 第3指末節骨部 (●) と第3指中節骨部 (○) の血流変化の典型例を表す。

B: 末節骨部ならびに中節骨部の安静時における平均血流量 (laser speckle imaging実測値) の比較。安静時平均血流は平均値±標準誤差で表した。n=12, Student's t-test, *P<0.05. a.u. (arbitrary units)。

値を6-8箇所平均化すれば、radio-isotopeを用いて測定した実際の血流とよく相関し、比較も可能であることが報告されている (Smith et al., 1986)。しかし、測定の手間から、laser speckle imagingによる測定値の比較は非常に有効であると考えられる。

さらに、laser speckle imagingを用いた血流測定においては以下の特徴がある。(1) 視覚化できる、(2) 血流データを8 bitスケールの画像として保存するため、再度、画像上で別の部位を選択して血流を算出することが可能である、(3) 撮影範囲は任意に設定することができ、撮影範囲を拡大し詳細な解析を行うことや、広範囲を撮影し、組織全体の血流を測定することもできる。撮影は8×6 mm (最大ズーム) から280×210mm (最小ズーム) まで可能である、(4) 部位間の血流量の比較など、定量的な解析ができる (表1)。

結 論

Laser speckle imagingを用いて、ラット下唇の血流増加と、寒冷試験におけるヒト手掌の血流減少を測定した。laser speckle imagingを用いた測定では(1) 視覚化、(2) 保存したデータ上で測定範囲の変更、再検が可能、(3) 撮影範囲の拡大、縮小が可能、(4) 組織全体の血流変化を定量的に比較解析が可能、という特徴を有していることが明らかになった。

文 献

- Bray R, Forrester K, McDougall JJ, Damji A and Ferrell WR. Evaluation of laser Doppler imaging to measure blood flow in knee ligaments of adult rabbits. *Med Biol Eng Comput* 34 : 227 - 231, 1996.
- Forrester KR, Stewart C, Tulip J, Leonard C and Bray RC. Comparison of laser speckle and laser Doppler perfusion imaging: measurement in human skin and rabbit articular tissue. *Med Biol Eng Comput* 40 : 687-697, 2002.
- Forrester KR, Tulip J, Leonard C, Stewart C and Bray RC. A Laser Speckle Imaging Technique for Measuring Tissue Perfusion. *IEEE Trans Biomed Eng* 51 : 2074-2084, 2004.
- Ishii H, Niioka T, Sudo E and Izumi H. Evidence for parasympathetic vasodilator fibres in the rat masseter muscle. *J Physiol* 569 : 617-629, 2005.
- Izumi H. Functional roles of sympathetic supply to the lip blood vessels in the cat. *Am J Physiol Regul Integr Comp* 277 : R682-R689, 1999.
- Izumi H and Ito Y. Sympathetic attenuation of reflex parasympathetic vasodilatation in the cat orofacial areas. *J Physiol* 510 : 915-921, 1998.
- Izumi H and Karita K. Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilatation in cat lip. *J Physiol* 450 : 191-202, 1992.
- Izumi H and Karita K. Innervation of the cat lip by two groups of parasympathetic vasodilator fibres. *J Physiol* 465 : 501-512, 1993.
- Izumi H and Karita K. The parasympathetic vasodilator fibers in the trigeminal portion of the distal lingual nerve in the cat tongue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 266 : R1517-R1522, 1994a.
- Izumi H and Karita K. Parasympathetic-mediated reflex salivation and vasodilatation in the cat submandibular gland. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 267 : R747-R753, 1994b.
- Lewis T. Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold. *Heart* 15 : 177, 1930.
- Mizuta K and Izumi H. Bullbar pathway for contralateral lingual nerve-evoked reflex vasodilatation in cat palate. *Brain Res* 1020 : 86-94, 2004.
- Nilsson GE, Tenland T and Öberg PÅ. Evaluation of a Laser Doppler Flowmeter for Measurement of Tissue Blood Flow. *IEEE Trans Biomed Eng* 27 : 597-604, 1980.
- Nilsson GE. Signal processor for laser Doppler tissue flowmeters. *Med Biol Eng Comput* 22 : 343-348, 1984.
- Samueloff S, Miday R, Wasserman D, Behrens V, Hornung R, Asbury W, Doyle T, Dukes-Dobos F and Badger D. A peripheral vascular insufficiency test using photocell plethysmography. *J Oc-*

- cup Med23 : 643-646, 1981.
- Shepherd JT, Rusch NJ and Vanhoutte PM. Effect of cold on the blood vessel wall. *Gen Pharmacol*14 : 61-64, 1983.
- Smith GJ, Roman RJ and Lombard JH. Evaluation of laser Doppler flowmetry as a measure of tissue blood flow. *J Appl Physiol*61 : 666-672, 1986.
- Stern MD, Lapple DL, Bowen PD, Chimonsky JE, Holloway GA Jr, Keiser HR and Bowman RL. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*232 : H441-448, 1977.
- Wårdell K, Jakobsson A and Nilsson GE. Laser Doppler Perfusion Imaging by Dynamic Light Scattering. *IEEE Trans Biomed Eng* 40 : 309-316, 1993.
- 高木健太郎, 永坂鉄夫. 末梢循環とその病態生理 VII皮膚. 末梢循環研究会編, 東京大学出版会, p241-257, 1967.