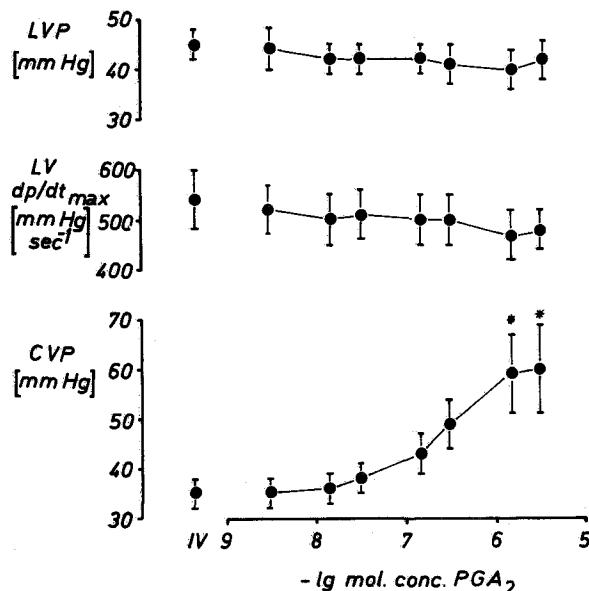


hibitor of prostaglandin biosynthesis, also in isolated heart preparations<sup>3, 8, 10</sup>, did not inhibit the coronary constrictory activity of PGA<sub>2</sub> ( $n = 6$ ). There was also no influence by PGA<sub>2</sub> on the myocardial oxygen consumption, as seen in another 3 experiments, when the  $pO_2$  was measured continuously in the coronary venous effluent by the polarographic technique as described earlier<sup>9</sup>.



Effect of PGA<sub>2</sub> on left ventricular peak systolic pressure (LVP), maximum velocity of contraction (LV dp/dt<sub>max</sub>) and coronary vascular pressure (CVP) in the guinea-pig isolated heart preparation. The mean and standard error ( $x \pm S.E.M.$ ) are given. Each point represents 8 observations. \*, p < 0.05, when compared with the initial value (IV) before addition of PGA<sub>2</sub>.

The results give evidence of a direct coronary constrictory action of PGA<sub>2</sub> in the guinea-pig isolated heart preparation in the absence of alterations in myocardial contractile force and oxygen consumption. Similar vasoconstrictor activity was described earlier for the vessels of the isolated rat pancreas<sup>11</sup> and the hind-paw of the dog<sup>12</sup>, and was now also found for the coronary vessels of the isolated perfused guinea-pig heart. However, this action is only weak, as seen by comparing the ED<sub>50</sub> of 219 nM for PGA<sub>2</sub> with the ED<sub>50</sub> of about 1 nM for PGE<sub>2</sub> regarding its relaxing action on the coronary vessels in the same system<sup>13</sup>. Both this weak and vasoconstrictory activity of PGA<sub>2</sub>, as well as the findings that arachidonic acid and bradykinin decrease the coronary vascular resistance in the isolated heart, an effect which can be inhibited by pretreating the animals with indomethacin<sup>10</sup>, a drug which in itself increases the coronary vascular resistance in the guinea-pig isolated heart<sup>14</sup>, are consistent with the view that PGA<sub>2</sub> is not involved in the maintenance of the coronary tone per se, and add further evidence for the possible role of E-type prostaglandins in this process.

- 8 A. J. Block, H. Feinberg, K. Herbaczynska-Cedro and J. R. Vane, *Circulation Res.* 36, 34 (1975).
- 9 W. Klaus and R. Krebs, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* 261, 93 (1968).
- 10 P. Needleman, G. R. Marshall and B. E. Sobel, *Circulation Res.* 37, 802 (1975).
- 11 R. N. Saunders, R. A. Mueller, C. A. Moser and D. V. Becker, *Adv. Biosci.* 9, 149 (1973).
- 12 S. Greenberg, J. A. Engelbrecht, L. Howard and W. R. Wilson, *Prostaglandins* 5, 49 (1974).
- 13 K. Schröder and R. Krebs, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.* 293, suppl. R 27 (1976).
- 14 K. Schröder, R. Krebs and C. Nookhwun, *Eur. J. Pharmac.* 39, 161 (1976).

## Etude, à l'aide de microsphères, de la distribution de l'irrigation carotidienne chez le rat<sup>1</sup>

### Evaluation of the carotid blood distribution in the rat using radioactive microspheres

A. M. Bralet, L. Rochette et J. Bralet

Laboratoire de Physiologie pharmaceutique, Faculté de Médecine et Pharmacie, 7, boulevard Jeanne d'Arc, F-21 000 Dijon (France), 21 juillet 1976

**Summary.** The carotid blood distribution has been evaluated using radioactive microspheres in 13 regions of the head and in 10 cerebral structures of rats, and the intracerebral distribution of blood has been studied comparatively after injection of microspheres into the left cardiac ventricle or into the internal carotid artery. The principal results indicate that the cerebral tissue is not supplied by the external carotid blood, whereas about 30% of the internal carotid blood goes to the brain, and that the pontomedullary region receives its blood mainly from the vertebral artery.

La distribution intracérébrale de l'irrigation carotidienne ou vertébrale a été étudiée chez diverses espèces animales telles que le lapin<sup>2</sup>, le chat<sup>3-5</sup> et le chien<sup>4-7</sup> à l'aide de différentes techniques utilisant des colorants, des produits de contraste, des résines et plus récemment des microsphères radioactives qui permettent d'apprecier de façon quantitative l'irrigation des différentes régions du cerveau. Ces études ont mis en évidence des différences dans les modalités de l'irrigation cérébrale selon l'espèce considérée: néanmoins, il ressort de ces travaux que l'irrigation du tronc cérébral est assurée essentiellement par le sang en provenance des artères vertébrales. Chez le rat, les modalités de la vascularisation cérébrale sont encore très mal connues et dans une étude récente, Wellens et al.<sup>8</sup> rapportent que les artères vertébrales se distribuent essen-

tiellement au niveau des muscles du cou et ne participent pratiquement pas à l'irrigation du cerveau, ce qui différencierait le rat des autres espèces de laboratoire. Dans le présent travail, nous avons évalué la distribution de l'irrigation carotidienne chez le rat par injection de microsphères radioactives dans l'artère carotide, externe et interne, et étude de leur distribution dans différentes régions de la tête et du cerveau. De plus, la distribution intracérébrale des microsphères injectées dans la carotide interne a été comparée à celle qui est obtenue après injection des microsphères dans le ventricule cardiaque gauche.

**Matériel et méthodes.** Notre étude a été réalisée chez des rats mâles IFFA Credo d'un poids moyen de 250 g, anesthésiés au pentobarbital (45 mg/kg, i.p.).

Tableau 1. Répartition des microsphères entre les différentes régions de la tête après injection dans la carotide externe ou interne

Région	Pour-cent de la radioactivité de la tête Carotide externe (n = 6)	Pour-cent de la radioactivité de la tête Carotide interne (n = 8)
Cerveau	0	26,6 ± 3,5
Frontale	0,10 ± 0,03	1,8 ± 0,2
Pariétale	0,28 ± 0,09	2,3 ± 0,4
Occipitale	0,10 ± 0,03	2,9 ± 1,1
Base du crâne	5,0 ± 0,3	8,3 ± 1,4
Maxillaire	9,7 ± 2,3	21,4 ± 2,2
Nasale et prémaxillaire	3,7 ± 1,1	13,2 ± 1,6
Mâchoire inférieure	12,6 ± 1,3	3,3 ± 0,6
Peau	19,8 ± 1,7	8,2 ± 0,6
Masséter	10,6 ± 1,5	2,3 ± 0,5
Oeil	0,4 ± 0,1	3,6 ± 0,6
Orbite	1,5 ± 0,4	4,5 ± 0,8
Glande sous-maxillaire	12,0 ± 2,0	0,7 ± 0,3
Langue	24,2 ± 2,5	0,9 ± 0,3

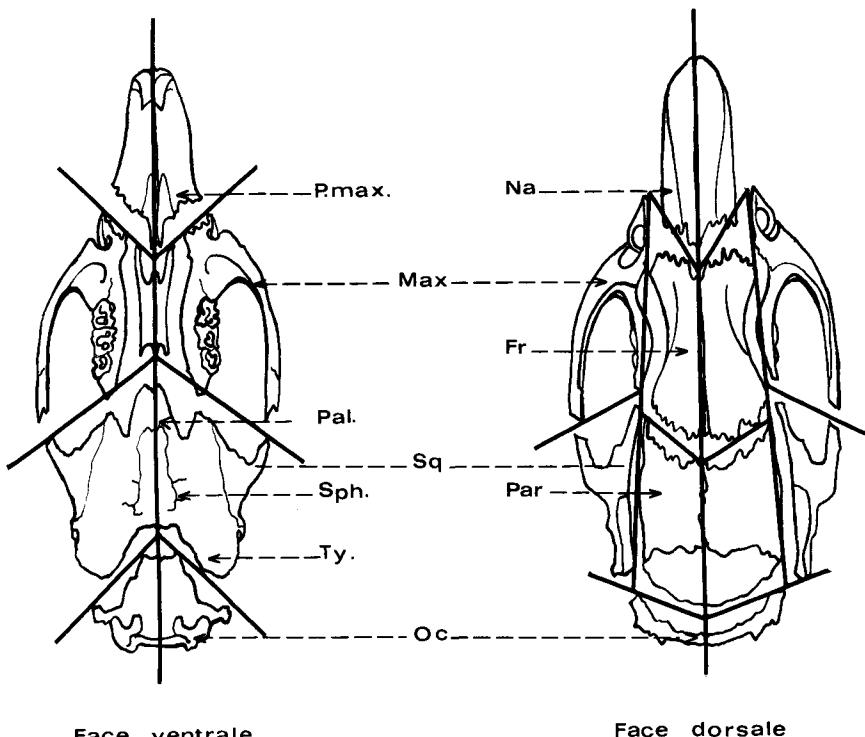
1. Modalités d'injection des microsphères. Environ 100 000 microsphères d'un diamètre de  $15 \pm 5 \mu\text{m}$  (3M-Company, marquées au  $^{141}\text{Ce}$ , en suspension dans le Dextran à 10%) sont injectées sous un volume de 0,2 ml dans l'artère carotide commune aussitôt après avoir ligaturé soit la carotide externe, soit la carotide interne. L'injection est réalisée en 30 sec en évitant toute surpression et sans interrompre la circulation du sang dans la carotide. Les animaux sont sacrifiés 3 min plus tard par injection i.v. de 0,5 ml d'une solution saturée en KCl. Dans une seconde série d'expériences, environ 200 000 microsphères sont injectées, en 30 sec et sous un volume de 0,2 ml dans le ventricule cardiaque gauche à travers la paroi thoracique et les animaux sont sacrifiés 3 min plus tard comme précédemment.

2. Dissection de la tête et du cerveau. Après décapitation, le cerveau est isolé puis divisé en 10 régions selon la technique de Glowinski et al.<sup>9</sup>: chaque structure est en-

suite divisée en deux parties, droite et gauche, et leur radioactivité est mesurée. Le reste de la tête est sectionné longitudinalement et chaque partie, droite et gauche, est divisée en 13 régions: la peau, le muscle masséter, l'œil, l'orbite (contenu de l'orbite et muscles orbitaires), la glande sous-maxillaire, la langue et la mâchoire inférieure sont prélevés puis le reste de la tête est divisé en 6 régions (figure) qui correspondent à la zone frontale, pariétale, occipitale, maxillaire, nasale et prémaxillaire et à la base du crâne (comprenant les os palatin, sphénoides, tympanique et squamosal). La radioactivité de chaque région est rapportée à la radioactivité présente dans l'ensemble de la tête. Les moyennes sont affectées de leurs erreurs standard et comparées par le test t de Student.

Résultats. La répartition des microsphères entre les différentes régions de la tête après injection dans la carotide externe ou interne est montrée dans le tableau 1. Le tableau 2 indique la répartition des microsphères entre les différentes structures cérébrales après injection dans la carotide interne ou le ventricule gauche. Après injection dans la carotide interne gauche, 80% de la radio-

- 1 Travail réalisé avec l'aide d'un Contrat de Recherche de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.
- 2 D. A. McDonald et J. M. Potter, *J. Physiol.*, Lond 114, 356 (1951).
- 3 L. Holmes, P. P. Newman et J. H. Wolstencroft, *J. Physiol.*, Lond. 140, 236 (1958).
- 4 R. S. Reneman, D. Wellens, A. H. M. Jageneau et L. Stynen, *Cardiovasc. Res.* 8, 65 (1974).
- 5 D. Wellens, L. Wouters, R. De Reese, P. Beirnaert et R. S. Reneman, *Brain Res.* 66, 429 (1975).
- 6 P. A. Jewell et E. B. Verney, *Phil. Trans. R. Soc. B* 240, 197 (1957).
- 7 A. Jung, P. Kehr, R. Beysang, F. Jung et L. Guceve, *C. r. Soc. Biol.*, Paris 167, 1036 (1973).
- 8 D. Wellens, L. Wouters, F. P. Nijkamp et W. De Jong, *Experientia* 32, 85 (1976).
- 9 J. Glowinski, I. J. Kopin et J. Axelrod, *J. Neurochem.* 12, 25 (1965).



Dissection de la tête: après prélèvement de la peau, du muscle masséter, de l'œil, de l'orbite, de la glande sous-maxillaire, de la langue et de la mâchoire inférieure, le reste de la tête est divisé en 6 fractions correspondant à la zone frontale (Fr), pariétale (Par), occipitale (Oc), maxillaire (Max), nasale (Na) et prémaxillaire (Pmax) et à la «base du crâne» qui comprend les os palatin (Pal), sphénoides (Sph), tympanique (Ty) et squamosal (Sq).

Tableau 2. Répartition intracérébrale des microsphères injectées dans le ventricule gauche ou dans la carotide interne gauche

Structure	Pour-cent de la radioactivité cérébrale				
	Injection dans le ventricule (n = 6)	Injection dans la carotide interne gauche (n = 8)	Côté gauche	Côté droit	
Tronc cérébral	14,45 ± 0,89	0,41 ± 0,16	0,95 ± 0,28	0,4	
Cervelet	13,39 ± 0,95	6,49 ± 2,78	7,47 ± 1,87	0,9	
Pédoncules cérébraux	3,64 ± 0,44	6,66 ± 0,71	0,86 ± 0,20	7,7	
Cerveau moyen	6,55 ± 0,48	9,72 ± 1,18	0,71 ± 0,21	13,7	
Hypothalamus	1,70 ± 0,12	3,41 ± 0,61	0,56 ± 0,25	6,1	
Striatum	6,37 ± 0,44	7,19 ± 0,84	0,80 ± 0,55	9,0	
Hippocampe	4,46 ± 0,13	4,02 ± 0,95	0,21 ± 0,08	19,4	
Cortex frontal	16,44 ± 0,50	14,16 ± 1,74	2,75 ± 1,09	5,1	
Cortex pariétal	16,95 ± 0,87	13,03 ± 2,02	2,22 ± 0,68	5,9	
Cortex occipital	16,04 ± 0,94	15,28 ± 1,88	3,00 ± 0,95	5,1	

activité cérébrale est retrouvée du côté de l'injection: cependant le rapport des radioactivités côté gauche/côté droit est très variable selon la structure considérée. Après injection dans le ventricule gauche, les microsphères sont distribuées de façon sensiblement égale entre les parties droite et gauche du cerveau, le rapport des radioactivités côté gauche/côté droit étant trouvé égal à  $0,96 \pm 0,04$  ( $n = 6$ ). L'importance relative de l'irrigation de chaque région cérébrale est montrée dans le tableau 3 qui indique les pourcentages de la radioactivité cérébrale présents par g de structure cérébrale. Lorsque les microsphères sont injectées dans le ventricule gauche, les pourcentages les plus importants sont retrouvés dans les différentes régions du cortex et le tronc cérébral (de l'ordre de 70%), viennent ensuite le cerveau moyen, les pédoncules cérébraux, l'hippocampe, le striatum et le cervelet (de 53 à 59%) puis l'hypothalamus (47%). Après injection dans la carotide interne, l'irrigation la plus importante est observée au niveau des pédoncules cérébraux et de l'hypothalamus (115%), viennent ensuite le cerveau moyen (90%), les différentes régions du cortex, l'hippocampe et le striatum (de 66 à 76%), le cervelet (55%) et enfin le tronc cérébral (7,9%) qui présente une concentration très faible en microsphères. Des différences significatives entre les 2 modalités d'injection apparaissent au niveau du tronc cérébral, du cerveau moyen, des pédoncules cérébraux et de l'hypothalamus (tableau 3).

**Discussion.** Nos résultats montrent que chez le rat la plus grande partie du sang de la carotide interne ne participe pas à l'irrigation du cerveau. En effet, moins de 30% des microsphères injectées dans la carotide interne sont retrouvées dans le tissu cérébral: ce pourcentage est net-

tement plus faible que celui qui a été obtenu chez le chien<sup>10</sup>, où 80% des microsphères injectées dans la carotide interne sont retrouvées dans le cerveau. Les régions extracérébrales irriguées par la carotide interne sont représentées essentiellement par la région maxillaire, nasale et prémaxillaire, la boîte crânienne, la peau et l'appareil oculaire. Cette irrigation correspond à la distribution des différentes ramifications de l'artère ptérygo-palatine qui représente la branche la plus importante de la carotide interne<sup>11</sup>. Après injection des microsphères dans la carotide externe, aucune radioactivité n'est retrouvée dans le tissu cérébral, ce qui montre que chez le rat et contrairement à d'autres espèces<sup>12</sup>, la carotide externe ne participe pas à l'irrigation du cerveau. Le sang de la carotide externe se distribue principalement au niveau de la langue, de la peau, de la glande sous-maxillaire, de la mâchoire inférieure, du maxillaire et du muscle masséter.

Administrées dans le ventricule gauche, les microsphères se trouvent diluées dans le sang des artères carotides et vertébrales et elles se distribuent de façon relativement homogène entre les différentes structures cérébrales, l'irrigation la plus importante étant observée au niveau du cortex et du tronc cérébral et la plus faible au niveau de l'hypothalamus: ces variations sont vraisemblablement influencées par les proportions respectives de substance blanche et de substance grise présentes dans les différents prélèvements. Lorsque les microsphères sont injectées dans l'artère carotide, leur répartition intracérébrale est beaucoup plus hétérogène. Dans l'hypothalamus, les pédoncules cérébraux et le cerveau, moyen les concentrations en microsphères sont trouvées significativement plus importantes après administration intracarotidienne qu'après injection intraventriculaire, ce qui suggère que ces régions sont irriguées préférentiellement, voire exclusivement, par le sang en provenance de l'artère carotide. Des variations allant dans le même sens mais moins importantes sont observées au niveau de l'hippocampe et du striatum alors que dans le cortex et le cervelet, les teneurs en microsphères sont trouvées voisines pour les deux modalités d'injection. Au niveau du tronc cérébral, la teneur en microsphères est extrêmement faible après administration par voie carotidienne, ce qui montre que le sang de l'artère carotide n'intervient pratiquement pas dans l'irrigation de cette structure. Cette observation indique d'une manière indirecte, que chez le rat comme chez les autres espèces, l'irrigation du tronc cérébral est assurée essentiellement par le sang des artères vertébrales.

10 V. Lopez-Majano, T. Migita, B. A. Rhodes, P. Bardfeld et H. N. Wagner, Cor Vasa 13, 71 (1971).

11 E. C. Greene, dans: Anatomy of the rat. Hafner Publishing Company, New York 1963.

12 E. Betz, Physiol. Rev. 52, 595 (1972).

Tableau 3. Importance relative de l'irrigation des différentes structures cérébrales après injection des microsphères dans le ventricule ou dans la carotide interne

Structure	Pour-cent de la radioactivité cérébrale par g de structure	
	Injection dans le ventricule (n = 6)	Injection dans la carotide interne (n = 8)
Tronc cérébral	69,6 ± 4,0	7,9 ± 2,1***
Cervelet	53,3 ± 3,8	54,7 ± 11,2
Pédoncules cérébraux	57,8 ± 6,6	115,0 ± 12,9**
Cerveau moyen	59,1 ± 5,4	89,9 ± 9,9*
Hypothalamus	47,0 ± 4,2	114,8 ± 19,4*
Striatum	55,4 ± 2,0	66,0 ± 8,1
Hippocampe	57,2 ± 2,8	70,6 ± 15,8
Cortex frontal	76,3 ± 3,4	68,9 ± 8,3
Cortex pariétal	71,9 ± 3,5	71,0 ± 7,9
Cortex occipital	69,1 ± 2,7	76,3 ± 10,2

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001.