● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ اول، شمارهٔ ۲، ص ۹۸-۹۳، ۱۳۷۳

مقالهٔ مروری

اندازه گیری جریان خون بافت‌های بدن با استفاده از لیزر

دکتر حمید نجفی‌پور[۱]

خلاصه

اندازه گیری جریان خون بافت‌های بدن و بررسی عوامل مؤثر بر آن، زمینه تحقیقاتی مهمی در علوم فیزیولوژی و فارماکولوژی است. تاکنون روش‌های مختلفی برای اندازه گیری جریان خون ابداع شده است که استفاده از نور لیزر آخرین آنها می‌باشد. در این مقاله سعی شده است که تاریخچه، اصول و اختصاصات این روش مورد بحث قرار گرفته و مزایا و معایب آن (در مقایسه با روش‌های دیگر) بررسی گردد. در پایان این مقاله نمونه‌هایی از موارد استفاده از این روش ارائه گردیده است.

واژه‌های کلیدی : جریان خون، بافت‌های بدن، لیزر، تغییر محل داپلری

مقدمه

روش اندازه گیری جریان خون با استفاده از اشعه لیزر جدیدترین روشی است که برای اندازه گیری تغییرات جریان خون در کلیه بافت‌های بدن ابداع شده است (۲۵). این روش نسبت به شیوه‌های قدیمی‌تر اندازه گیری جریان خون همچون روش الکترومغناطیسی (electromagnetic flowmetry)، الکتروسونیک (electrosonic flowmetry)، شستشوی ماده رادیواکتیو (clearance method)، رقیق شدن ماده رنگی یا محلول گرم (dye dilution or heat dilution)، استفاده از ریز کره‌های رادیواکتیو (microsphere technique) و غیره مزایایی دارد که به سرعت کاربرد آن را گسترش داده است. هدف این مقاله معرفی و مقایسه روش‌های مختلف اندازه گیری جریان خون نبوده بلکه در اینجا جدیدترین روش اندازه گیری جریان خون مورد بحث و ارزیابی قرار می‌گیرد.

---

۱ - استادیار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

۱- تاریخچه

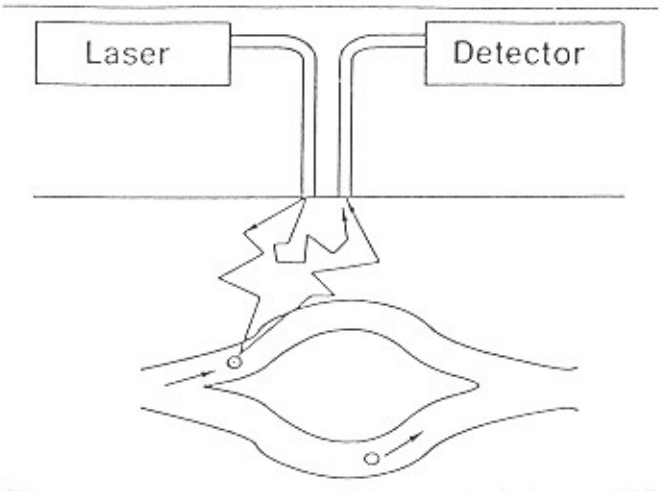
داپلر (Doppler) فیزیکدان اهل پراگ در ماه مـی ۱۸۴۲ مقاله‌ای منتشر کرد که در آن فرمولی بیان شده بود که رابطه بین تغییرات تواتر صوت در اثر حرکت منبع تولید صوت یا شنونده در روی یک خط بین آن دو را نشان می‌داد (۲۸). داپلر امکان تعمیم این فرمول به نور را نیز خاطرنشان کرده بود. تئوری داپلر در سال ۱۸۴۴ توسط بالوت (Ballot) مورد آزمایش عملی قرار گرفت. وی با کمک دو موسیقیدان که یکی از آنها در ایستگاه قطار ایستاده بود (فرد ثابت) و دیگری برفراز یک قطار شیپور می‌نواخت (فرد متحرک)، تغییر تواتر صوت را هنگامی که قطار بـه طـرف ایستگاه یـا در جهت خلاف آن حرکت مـی‌کرد اندازه گیری نمود.

ویلیام هاگینز (Huggins) و بلوپولسکی (Belopolskey) در سال ۱۸۶۸ کاربرد نوری اصل داپلر را به طور تجربی اثبات کردند و با کشف اشعه لیزر توسط تونز (Townes) و شاولوف (Schawlow) در سال ۱۹۵۸ (۲۴) و ساخت اولین دستگاه تولید کنندهٔ نور لیـزر مـنقطع (pulsed) در سـال ۱۹۶۰ تـوسط می‌من (Maiman) و ساخت اولین دستگاه تولید کنندهٔ نور لیزر مداوم با مخلوط هلیوم و نئون در سال ۱۹۶۱ توسط علی جوان فـیزیکدان ایـرانی (۱۱)، عـملاً راه بـرای استفاده از لیـزر در اندازه گیری سرعت جریان مایعات هموار شد (۲۹).

اولین کوشش جهت اندازه گیری جریان خون با روش لیزری توسط ریوا و همکارانش انجام گرفت (۲۲). آنها سرعت جریان خون را ابتدا در شبکیه خرگوش و سپس انسان (۲۶) اندازه گیری کردند. از آن زمان به بعد این روش به نحو فزاینده‌ای برای ارزیابی جریان خون بافت‌های مختلف بکار می‌رود. این شیوه به عنوان یک روش دقیق و قابل اعتماد در اندازه گیری تغییرات جریان خون روده (۱۴)، مغز (۷،۸)، پوست (۱۰)، استخوان (۹،۲۰) و مفصل زانوی گربه (۱۳)، خرگوش (۱۶،۱۷) و یـا انسـان (۶)، حلزون گوش داخلی (۱۵) و کلیه (۲۳) بکار رفته است.

۲- اصول اندازه گیری

اصول اندازه گیری در این روش بسیار شبیه استفاده از امواج ماوراء صوت در سونوگرافی یا در دستگاه‌های تـعیین سـرعت اشیاء متحرک با استفاده از صوت است. همانطور که صوت در برخورد با یک شیء متحرک تـغییر تـواتر مـی‌دهد (Doppler shift) و این تغییر متناسب با سرعت حرکت شیء است، تواتر امواج نوری (در اینجا قرمز یا مادون قرمز) نیز در برخـورد بـا اشیاء متحرک تغییر نموده و این تغییر متناسب با سرعت حرکت شیء متحرک است. در این روش اندازه گیری جریان خون که به نام Laser Doppler Blood Flowmetry موسوم شده است، دستگاه Laser Doppler Flowmeter، اشعه لیزری با قدرت کم (P=3 mw λ=780 nm در حالت مادون قرمز) که بی‌زیان می‌باشد را از طریق یک فیبر نوری به طرف بافت گسیل می‌دارد. نور منعکس شده از بافت توسط یک یـا دو فـیبر نـوری دیگـر جمع‌آوری و جهت تجزیه و تحلیل به دستگاه مـنتقل مـی‌گردد (شکل ۱). فیبرهای برنده و برگردانندهٔ نور به موازات یکدیگر در داخل یک پروب قرار می‌گیرند.



شکل ۱ – *نمای شماتیک اندازه‌گیری جـریان بـا روش لیـزر داپلر. (اقتباس از منبع شماره ۲۵).*

نور برگشتی به دستگاه شامل شعاع‌های نورانی است که بخشی از آنها به اجسام متحرک برخورد کرده و دچار تغییر در تواتر شده و بخشی به عناصر ثابت بافت برخورد کرده و بدون تغییر در تواتر به دستگاه برگشته‌اند. به عنوان مثال هنگامی که نور به گلبولی با سرعت یک میلی‌متر در ثانیه برخورد می‌کند تغییری در تواتر آن به میزان ۴ کیلو هرتز ایجاد می‌گردد (۱). حرکت سلول به طرف نور با سرعت مذکور تواتر را به مـیزان ۴ کـیلو هـرتز افـزایش و حرکت در خلاف جهت، تواتر را به همین میزان کاهش می‌دهد. اگر چه میزان تغییر در مقایسه با تواتر خود نور عدد بسیار کوچکی است، اما به خاطر خلوص طیفی اشعه لیزر اندازه گیری امکان‌پذیر است. نور برگشتی به دستگاه پس از گذراندن مراحل متعدد تجزیه و تحلیل (الکتریکی و الکترونیکی) سرانـجام بـه صـورت یک جریان الکتریکی که نماینده جریان خون ناحیه ثبت شده است در می‌آید که میزان آن با حرکت یک عقربه یا ظهور اعداد بر صفحه

دستگاه خوانده می‌شود.

۳- اختصاصات

از اختصاصات این روش، اندازه گیری جریان خون به صورت مداوم (لحظه به لحظه) است. بنابراین امکان ارزیابی اثر عوامل فیزیکی، فیزیولوژیکی یا فارماکولوژیکی بر روی جریان خون هر یک از بافت‌های بدن در سرتاسر دوره حضور عامل مؤثر امکان‌پذیر می‌گردد. دومین خصوصیت آن امکان اندازه گیری جریان خون در حجم و ناحیه کوچکی از بافت یا اندام، بدون نیاز به دسترسی به شریان مشروب کننده آن ناحیه است. با این امر امکان بررسی تفاوت‌های موضعی نواحی مختلف یک اندام از نظر میزان جریان خون (mapping) یا مکانیسم‌های تنظیم کنندهٔ جریان آنها میسر می‌گردد. سومین خصوصیت ارزندهٔ این روش، سادگی استفاده و غیرتهاجمی بودن آن است، بدین معنی که برای اندازه گیری جریان خون یک ناحیه احتیاج به اعمال جراحی جز آنچه برای دسترسی به آن ناحیه لازم است نمی‌باشد، زیرا لازم نیست تماس مستقیم بین پروب دستگاه و بافت وجود داشته باشد. این امر امکان واکنش متقابل بافت در تماس با یک شیء خارجی (مثلاً ایجاد تروما) را منتفی می‌سازد. به عنوان مثال جریان خون پوست را می‌توان بدون هیچگونه نیاز به کوچک‌ترین عمل جراحی ثبت کرد. تنها محدودیت استفاده از این روش، اندازه گیری غیر کمّی جریان خون است. یکی از دلایل آن این است که حساسیت دستگاه به شدت جریان خون خاص در یک رگ با فاصلهٔ آن رگ از نوک پروب تغییر می‌کند و بعید است که توزیع جریان خون یک بافت در لایه‌های مختلف آن تحت شرایط مختلف ثابت باقی بماند. برای جبران این نقیصه در صورتی که نیاز به داشتن عدد واقعی جریان خون یک ناحیه باشد می‌توان از روش دیگری استفاده نمود. ولی چون عمدتاً در کارهای تحقیقاتی بررسی تغییرات جریان خون بر اثر عوامل مختلف مدنظر است مشکل مذکور خودنمایی نمی‌کند، به ویژه توانایی این روش در اندازه گیری جریان خون مویرگی مزیتی است که بسیاری از روش‌های اندازه گیری دیگر فاقد آن هستند، زیرا جریان خون کلی یک عضو را اندازه می‌گیرند.

دستگاه قادر است اطلاعات زیر را در اختیار پژوهشگر قرار دهد:

۱- غلظت متوسط گلبولی: که نمایش دهنده غلظت متوسط گلبول‌های قرمز در حال حرکت و تغییرات آن در داخل بافت مورد مطالعه است.

۲- سرعت متوسط گلبولی: که نشان دهنده متوسط سرعت حرکت گلبول‌ها و تغییرات آن در بافت مورد مطالعه است.

۳- میزان جریان: که حاصل اندازه گیری تعداد گلبول‌های در حال حرکت و سرعت متوسط حرکت آنهاست (شکل ۲).

۴- عمق نفوذ اشعه

در اندازه گیری‌های انجام شده از جریان خون پوست انسان این تصور بوجود آمده است که جریان اندازه گیری شده عمدتاً مربوط به جریان خون مویرگ‌های پاپیلای جلدی در عمق ۲-۱ میلی‌متری از سطح پوست می‌باشد (۱۰،۲۱)، اما شواهد مستقیم کمی برای تأیید این تصور وجود دارد. کتسل (Cotsell) و همکاران (۳) نشان دادند که قرار دادن یک قطعه پلاستیک مشکی زیر پوست موش میزان جریان اندازه گیری شده از سطح پوست را کاهش می‌دهد. این امر نشان دهنده این است که جریان عروق نواحی زیر جلدی نیز قسمتی از جریان ثبت شده را شامل می‌شود. مشخص شده است که جریان عروق تا عمق ۶ میلی‌متری از دیواره روده (۱۲) و لایه pulps دندان انسان (در عمق ۳/۵-۲ میلی‌متری از سطح دندان) توسط دستگاه قابل ثبت شدن است (۵). بنابراین عمق خاصی را به عنوان مرز محدود کننده ثبت جریان خون نمی‌توان تعیین کرد، بلکه باید گفت حساسیت سیستم ثبت کننده با افزایش ضخامت بافت به نحو فزاینده‌ای کاهش می‌یابد. البته تذکر این نکته لازم است که دستگاه‌هایی که به جای نور مادون قرمز از نور قرمز استفاده می‌کنند عمق نفوذ کمتری دارند زیرا از اشعهٔ با طول موج کوتاه‌تری استفاده می‌نمایند (۲۷). به طور کلی عمق نفوذ اشعه نسبت مستقیم با طول موج یا نسبت معکوس با تواتر نور لیزر دارد، یعنی هر چه تواتر بیشتر یا طول موج کوتاه‌تر باشد عمق نفوذ اشعه لیزر کمتر خواهد بود.

۵- نمونه‌هایی از ثبت جریان خون بافتی

ثبت جریان خون پوست انسان، توسط یک دستگاه اندازه گیری جریان خون لیزری با اشعه مادون قرمز در شکل ۲ نشان داده شده است. در این آزمایش پروب دستگاه در تماس با پوست انگشت سبابه قرار داده شده و پس از ثبت جریان پایه با افزایش فشار بازوبند، جریان خون دست کاهش یافته است. سه فاکتور جریان (flux)، غلظت متوسط گلبولی و سرعت متوسط حرکت گلبول‌ها توسط سه کانال یک فیزیوگراف همزمان ثبت شده‌اند. همانطور که ملاحظه می‌شود هر سه فاکتورمذکور با کاهش جریان خون دست کاهش یافته‌اند (۱۸).

دستگاه خوانده می‌شود.

۳- اختصاصات

از اختصاصات این روش، اندازه گیری جریان خون به صورت مداوم (لحظه به لحظه) است. بنابراین امکان ارزیابی اثر عوامل فیزیکی، فیزیولوژیکی یا فارماکولوژیکی بر روی جریان خون هر یک از بافت‌های بدن در سرتاسر دوره حضور عامل مؤثر امکان‌پذیر می‌گردد. دومین خصوصیت آن امکان اندازه گیری جریان خون در حجم و ناحیه کوچکی از بافت یا اندام، بدون نیاز به دسترسی به شریان مشروب کننده آن ناحیه است. با این امر امکان بررسی تفاوت‌های موضعی نواحی مختلف یک اندام از نظر میزان جریان خون (mapping) یا مکانیسم‌های تنظیم کنندهٔ جریان آنها میسر می‌گردد. سومین خصوصیت ارزندهٔ این روش، سادگی استفاده و غیرتهاجمی بودن آن است، بدین معنی که برای اندازه گیری جریان خون یک ناحیه احتیاج به اعمال جراحی جز آنچه برای دسترسی به آن ناحیه لازم است نمی‌باشد، زیرا لازم نیست تماس مستقیم بین پروب دستگاه و بافت وجود داشته باشد. این امر امکان واکنش متقابل بافت در تماس با یک شیء خارجی (مثلاً ایجاد تروما) را منتفی می‌سازد. به عنوان مثال جریان خون پوست را می‌توان بدون هیچگونه نیاز به کوچک‌ترین عمل جراحی ثبت کرد. تنها محدودیت استفاده از این روش، اندازه گیری غیر کمّی جریان خون است. یکی از دلایل آن این است که حساسیت دستگاه به شدت جریان خون خاص در یک رگ با فاصلهٔ آن رگ از نوک پروب تغییر می‌کند و بعید است که توزیع جریان خون یک بافت در لایه‌های مختلف آن تحت شرایط مختلف ثابت باقی بماند. برای جبران این نقیصه در صورتی که نیاز به داشتن عدد واقعی جریان خون یک ناحیه باشد می‌توان از روش دیگری استفاده نمود. ولی چون عمدتاً در کارهای تحقیقاتی بررسی تغییرات جریان خون بر اثر عوامل مختلف مدنظر است مشکل مذکور خودنمایی نمی‌کند، به ویژه توانایی این روش در اندازه گیری جریان خون مویرگی مزیتی است که بسیاری از روش‌های اندازه گیری دیگر فاقد آن هستند، زیرا جریان خون کلی یک عضو را اندازه می‌گیرند.

دستگاه قادر است اطلاعات زیر را در اختیار پژوهشگر قرار دهد:

۱- غلظت متوسط گلبولی: که نمایش دهنده غلظت متوسط گلبول‌های قرمز در حال حرکت و تغییرات آن در داخل بافت مورد مطالعه است.

۲- سرعت متوسط گلبولی: که نشان دهنده متوسط سرعت حرکت گلبول‌ها و تغییرات آن در بافت مورد مطالعه است.

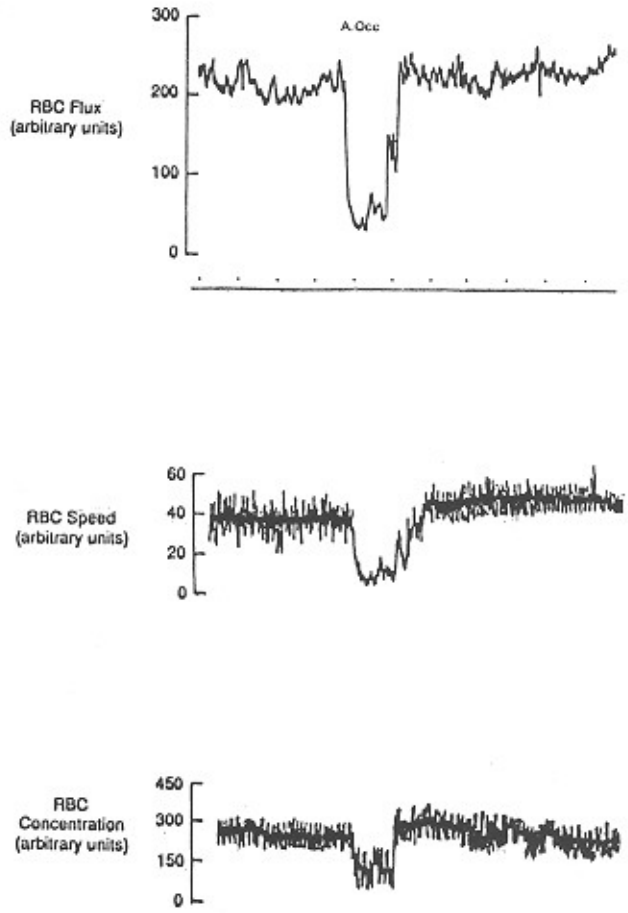
۳- میزان جریان: که حاصل اندازه گیری تعداد گلبول‌های در حال حرکت و سرعت متوسط حرکت آنهاست (شکل ۲).

۴- عمق نفوذ اشعه

در اندازه گیری‌های انجام شده از جریان خون پوست انسان این تصور بوجود آمده است که جریان اندازه گیری شده عمدتاً مربوط به جریان خون مویرگ‌های پاپیلای جلدی در عمق ۲-۱ میلی‌متری از سطح پوست می‌باشد (۱۰،۲۱)، اما شواهد مستقیم کمی برای تأیید این تصور وجود دارد. کتسل (Cotsell) و همکاران (۳) نشان دادند که قرار دادن یک قطعه پلاستیک مشکی زیر پوست موش میزان جریان اندازه گیری شده از سطح پوست را کاهش می‌دهد. این امر نشان دهنده این است که جریان عروق نواحی زیر جلدی نیز قسمتی از جریان ثبت شده را شامل می‌شود. مشخص شده است که جریان عروق تا عمق ۶ میلی‌متری از دیواره روده (۱۲) و لایه pulps دندان انسان (در عمق ۳/۵-۲ میلی‌متری از سطح دندان) توسط دستگاه قابل ثبت شدن است (۵). بنابراین عمق خاصی را به عنوان مرز محدود کننده ثبت جریان خون نمی‌توان تعیین کرد، بلکه باید گفت حساسیت سیستم ثبت کننده با افزایش ضخامت بافت به نحو فزاینده‌ای کاهش می‌یابد. البته تذکر این نکته لازم است که دستگاه‌هایی که به جای نور مادون قرمز از نور قرمز استفاده می‌کنند عمق نفوذ کمتری دارند زیرا از اشعهٔ با طول موج کوتاه‌تری استفاده می‌نمایند (۲۷). به طور کلی عمق نفوذ اشعه نسبت مستقیم با طول موج یا نسبت معکوس با تواتر نور لیزر دارد، یعنی هر چه تواتر بیشتر یا طول موج کوتاه‌تر باشد عمق نفوذ اشعه لیزر کمتر خواهد بود.

۵- نمونه‌هایی از ثبت جریان خون بافتی

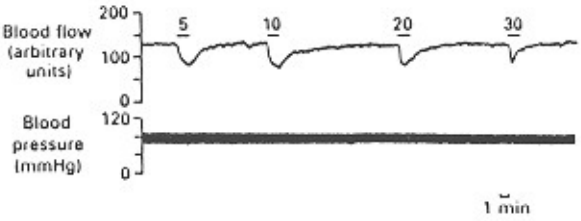
ثبت جریان خون پوست انسان، توسط یک دستگاه اندازه گیری جریان خون لیزری با اشعه مادون قرمز در شکل ۲ نشان داده شده است. در این آزمایش پروب دستگاه در تماس با پوست انگشت سبابه قرار داده شده و پس از ثبت جریان پایه با افزایش فشار بازوبند، جریان خون دست کاهش یافته است. سه فاکتور جریان (flux)، غلظت متوسط گلبولی و سرعت متوسط حرکت گلبول‌ها توسط سه کانال یک فیزیوگراف همزمان ثبت شده‌اند. همانطور که ملاحظه می‌شود هر سه فاکتورمذکور با کاهش جریان خون دست کاهش یافته‌اند (۱۸).



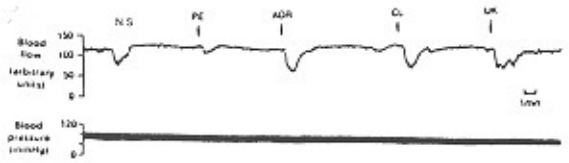
شکل ۲- *ثبت تغییرات میزان جریان خون، سرعت حرکت گلبولی و غلظت متوسط گلبول‌ها در انگشت سبابه انسان توسط دستگاه اندازه‌گیری جریان خون لیزری با اشعه مادون قرمز .A.Occ (arterial occlusion) دوره زمانی تحت فشار قرار گرفتن سرخرگ بازویی توسط یک بازوبند را نشان می‌دهد. تغییرات جریان برآیند تغییرات تعداد (غلظت) و سرعت حرکت گلبول‌ها می‌باشد. محور زمان بر حسب دقیقه می‌باشد (اقتباس از منبع ۱۸).*

شکل ۳ کاهش جریان خون کپسول پشتی مفصل زانوی خرگوش را بر اثر تحریک عصب مفصلی پشتی زانو نشان می‌دهد. عصب مذکور حاوی شاخه‌های سمپاتیک است که به عروق آن ناحیه عصب می‌دهد. تحریک الکتریکی عصب با تواترهای متفاوت سبب کاهش جریان خون عروق آن ناحیه متناسب با تواتر تحریک گردیده است (۴).

شکل ۴، کاهش ایجاد شده در جریان خون مفصل پشتی زانوی خرگوش بر اثر تزریق داخل شریانی چهار داروی تحریک کننده گیرنده‌های آلفای عروقی را نشان می‌دهد. داروها هر کدام



شکل ۳- *تغییرات ایجاد شده در جریان خون کپسول پشتی مفصل زانوی خرگوش بر اثر تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصل زانو با تواترهای متفاوت ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ هرتز ثبت شده توسط دستگاه لیزر داپلر. ولتاژ استیمولیتور ۱۰ ولت و دوره زمانی هر تحریک ۹۰ ثانیه بوده است. به علت قطع عصب، تحریک الکتریکی اثری بر فشار خون حیوان نداشته است (با تغییر، از منبع ۴).*



شکل ۴- *واکنش‌های انقباض عروقی به تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصل زانو (NS) با تزریق داخل شریان زانویی ۲/۵ نانومول فنیل افرین (PE)، آدرنالین (ADR)، کلونیدین (CL) و UK 14304 (UK) در خرگوش ثبت شده توسط دستگاه لیزر داپلر (با تغییر، از منبع ۱۶).*

به میزان ۲/۵ nmol به داخل شریان مشروب کننده ناحیه مفصل زانوی حیوان تزریق شده‌اند (۱۶). آدرنالین یک داروی غیراختصاصی آلفا آگونیست و فنیل افرین یک داروی اختصاصی آلفا-۱ آگونیست و کلونیدین و UK14304 دو داروی اختصاصی آلفا-۲ آگونیست می‌باشند.

۶- نتیجه

با توجه به اختصاصات ذکر شده در مورد این روش اندازه گیری جریان خون و نظر به اینکه بسیاری از روش‌های قدیمی‌تر اندازه گیری جریان خون به علت نیاز به اعمال جراحی و یا نیاز به بافت‌برداری در مورد انسان قابل اجرا نیستند، این روش به عنوان یک روش قابل اعتماد و بی‌ضرر در تحقیقات فیزیولوژیکی بر روی حیوان و انسان مورد توجه خاص است. با استفاده از دستگاه دو کاناله که دارای دو پروب اندازه گیری است، می‌توان ضمن بررسی همزمان تغییرات جریان خون بر اثر

یک عامل در دو نقطه، تفاوت پاسخ‌های آن دو نقطه را نیز مورد ارزیابی قرار داد. اخیراً نوع پیشرفته‌تری از این دستگاه به بازار آمده است که در آن اشعه خروجی از دستگاه به طور زیگزاگی در یک سطح قابل تنظیم حرکت نموده و در پایان، نقشه جریان خون سطح ثبت شده را بر صفحه کامپیوتر یا به صورت چاپ بر روی کاغذ در اختیار پژوهشگر قرار می‌دهد. این تصویر در واقع ثبت همزمان تغییرات جریان خون در نقاط بسیار زیادی از یک عضو می‌باشد و در صورتی که در فاصله زمانی معینی به طور مکرر گرفته شود، تغییرات جریان خون آن نقاط در پاسخ به یک عامل در طول آن دوره زمانی را نشان خواهد داد.

* نگارنده آماده است در صورت نیاز، اطلاعات بیشتری را در بارهٔ این روش، در اختیار علاقمندان قرار دهد.

Summary

Tissue Blood Flow Measurement by Laser Doppler Technique.

H.Najafipour,PhD[1]

1. Assistant Professor of Physiology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Measurement of blood flow and the effects of different factors on tissue blood flow are important fields of research in Physiology and Pharmacology. So far, different methods have been innovated, using laser light is the last one. In this article history, principles and specifications of laser technique along with its advantages and disadvantages (in comparison with other methods) are reviewed. At the end, some examples of blood flow measurement by this technique are presented.

Journal of Kerman University of Medical Sciences 1994;1:93-98

Key Words: *Blood Flow, Body Tissues, Laser, Doppler Shift*

References

1. Bogget D, Blond J, *et al:* Laser Doppler measurements of blood flow in skin tissue. *J Biomed Engin* 1985;7:225-232.
2. Busija DW, Heistad DD, *et al:* Continuous measurements of cerebral blood flow in anaesthetized cats and dogs. *Am J Physiol* 1981;241:H227:H234.
3. Cotsell B, Foreman J, *et al:* The use of an infra-red laser Doppler flowmeters to measure changes in skin blood flow in man and in anaesthetized rats. *J Physiol* 1989;415:17P.
4. Ferrell WR, Najafipour H: Changes in synovial PO_2 and blood flow in the rabbit knee joint due to stimulation of the posterior articular nerve. *J Physiol* 1992;449:607-617.
5. Gaselius B, Olgart L, *et al:* Non-invasive recording of blood flow in human dental pulp. *Endodont Dent Traumatol* 1986;2: 29-221.
6. Geborek P, Forslind K, *et al:* Direct assessment of synovial blood flow and its relation to induced hydrostatic pressure changes. *Ann Rheum Dis* 1989;48:281-286.
7. Haberl RL, Heiser ML, *et al:* Laser Doppler assessment of brain microcirculation: effect of systemic alteration. *Am J Physiol* 1989; 256:H1247-H1254.
8. Haberl RL, Heiser ML, *et al:* Laser Doppler assessment of brain microcirculation: effect of local alteration. *Am J Physiol* 1989;256: H1255-H1260.
9. Hellem S, Jacobson LS, *et al:* Measurements of microvascular blood flow in cancellous bone using laser Doppler flowmetry and ^{133}Xe clearance. *Int J Oral Surg* 1983;31:165-177.
10. Holloway GA, Watkins DW: Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. *J Invest Dermatol* 1977;69:306-309.
11. Javan A, Bennett WR, *et al:* Population inversion and continuous optical microwave oscillation in a gas discharge containing a He-Ne mixture. *Phys Rev lett* 1961;6:106.
12. Johansson K, Ahn H, *et al:* Tissue

penetration and measuring depth of laser Doppler flowmetry in the gastrointestinal application. *Scand J Gastroenter.* 1987;22:1081-1088.

13. Khoshbaten A, Ferrell WR: Alterations in cat knee joint blood flow induced by electrical stimulation of afferents and efferents. *J Physiol* 1990;430:77-86.
14. Kiel JW, Riedel GL, *et al:* Gastric Mucosal blood flow measured by laser Doppler velocimetry. *Am J Physiol* 1985;249: G539-G545.
15. Miller JM, Hulterantz E, *et al:* Pharmacological effects on choclear blood flow measured with the laser Doppler technique. *Scand Audiol Suppl* 1986; 26:11-20.
16. Najafipour H, Ferrell WR: Sympathetic innervation and alpha-adrenoceptor profile of blood vessels in the posterior region of the rabbit knee joint. *Br J Pharmacol* 1993;109:79-84.
17. Najafipour H, Ferrell WR: Sympathetic innervation and beta-adrenoceptor profile of blood vessels in the posterior region of the rabbit knee joint. *Exp Physiol* 1993; 78:625-637.
18. Najafipour H: In: Neural and local regulation of blood flow and synovial fluid PO_2 in the rabbit knee joint. A PhD. thesis, University of Glasgow, UK 1993.
19. Nilsson GE, Tenland T, *et al:* Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Engin* 1980;27:597-604.
20. Notzil HP, Seiontkowaski MF, *et al:* Laser Doppler flowmetry for bone blood flow measurements: helium-neon laser light attenuation and depth of perfusion assessment. *J Orthop Res* 1989; 7(3): 413-424.
21. Obeid AN, boggett DM, *et al:* Depth discrimination in laser Doppler skin blood flow measurement using different lasers. *Med Biol Engin Comput* 1988;26:415-419.
22. Riva CE, Ross B, *et al:* Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalm* 1972;11:936-944.
23. Roman RJ, Smiths C: Laser Doppler determination of papillary blood flow in young and adult rats. *Am J Physiol* 1985; 251:F115-F124.
24. Schawlow AL, Townes CH: Infrared and optical masers. *Phys Rev* 1958;112: 1940-1949.
25. Shepherd AP, Oberg PA: Laser Doppler blood flowmetry. Boston MA USA, Kluwer Academic Publishers 1990.
26. Tanaka T, Riva C, *et al:* Blood velocity measurements in human retinal vessels. *Science* 1974;186:830-831.
27. Vongsavan N, Matthews B: Some aspects of the use of laser Doppler flowmeters for recording tissue blood flow. *Exp Physiol* 1993;78:1-14.
28. Woodruf AE: Johann Christian Doppler. In Gillispie CC (ed): Dictionary of scientific biography. New York, Charles Scribner's Sons, Vol 4,1971;pp167-168.
29. Yeh Y, Cummins HZ: Localized fluid flow measurements with a He-Ne laser spectrometer. *Appl Phys Lett* 1964; 4:176-178.