

イヌにおける全脳虚血後の脳波と脳循環・代謝の推移

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9161

イヌにおける全脳虚血後の脳波と脳循環・代謝の推移

金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 (主任: 小林 勉教授)

森 一 朗

心肺蘇生後の神経障害を軽減させる方策を検討する目的で、雑種の成熟イヌ24頭を、全脳虚血に5分間さらした群 (5分間群, n=12) と15分間さらした群 (15分間群, n=12) に分け、虚血解除後の脳波および脳循環・代謝の回復過程を比較した。酸素40%, 窒素60%およびハロタン0.2%の混合ガス吸入で麻酔を維持し、上行大動脈および上・下大静脈を同時に遮断して全脳虚血を施行した。5分間または15分間の全脳虚血後に循環を再開し、脳波、脳血流量、脳酸素消費量、動脈と上矢状静脈洞の血液ガス、血糖値、ピルビン酸値および乳酸値を経時的に360分間観察した。再循環後の脳波の再出現時間は、5分間群では7.6±1.0分 (平均値±標準誤差)、15分間群では54.3±3.8分であり、2群間に有意差 ($P<0.0001$) を認めた。5分間群の脳血流量は再循環後に有意な増加を示さなかったが、15分間群の脳血流量は再循環20分後に虚血前値の194±23%に増加した。再循環直後に低値を示した脳酸素消費量が虚血前値に回復する時間は、5分間群で13.5±2.2分であったが、15分間群では24.6±4.0分を要した ($P<0.05$)。したがって、脳波の再出現と脳酸素消費量が虚血前値に回復する時間的解離は、5分間群が-5.9±2.0分であったのに対し、15分間群では29.7±4.0分であり、2群間に有意差 ($P<0.0001$) を認めた。再循環10分後の脳循環指数は、5分間群では0.19±0.02と虚血前値 (0.13±0.01) の142%に増加したにすぎなかったが、15分間群では0.40±0.05と虚血前値の270%以上に増加し、2群間に有意差を認めた。再循環30分以内の上矢状静脈洞血の血糖値、ピルビン酸値および乳酸値は、15分間群が5分間群より有意に高値を示した。15分間群は神経障害を残すが、5分間群は神経障害を残さないことが知られている。したがって、2群間でみられた上記の差は、虚血時間の長短による結果であるとともに、神経障害をもたらす原因でもあると考察された。以上より、心肺蘇生後の神経障害を軽減するには、脳波の再出現と脳酸素消費量の回復の時間的解離を小さくすること、再循環直後の脳血流量や脳循環指数の異常な増加を防止すること、および上矢状静脈洞血の糖やその中間代謝産物 (ピルビン酸および乳酸) の値を適正なレベルに低下させることなどが必要であると考えられた。

Key words cerebral circulation and metabolism, complete cerebral ischemia, electroencephalogram, ischemic time

心肺停止から蘇生した際など、全脳虚血後に血流が再開したときの脳の電気活動や循環および代謝の回復過程は、各症例ごとに異なっている。脳波は、主として大脳の電気活動を反映している。一方、脳の血流量、酸素消費量、ブドウ糖消費量および乳酸産生量などの指標は、脳細胞が生存するための基礎エネルギーや虚血時に生じた異常の修復に要する物質の出入りに加え、神経活動のエネルギーなどを総合して示していると考えられる。これらの回復過程の把握は、心肺蘇生後の神経機能障害を軽減する治療法の開発に繋がるであろう。しかし、現時点では、心肺蘇生後の脳の電気活動や循環および代謝の回復過程と、神経機能の予後との関係が十分に解明されているとは言い難い。

全脳虚血後の神経機能の予後は、虚血の持続時間に大きく左右される。動物を使用した実験では、上行大動脈遮断法を用いることによって、虚血時間を正確に規定した全脳虚血モデルを作成することができる¹⁾。イヌの場合、6分間の全脳虚血では神経機能障害を全く残さずに回復するが、10分以上の全脳虚血では知能低下や運動異常などの神経機能障害を残すことが知

られている²⁻⁴⁾。今回著者は、雑種の成熟イヌ24頭を用い、上行大動脈を遮断して5分間および15分間の全脳虚血を施行し、脳波および各種脳循環・代謝の回復過程を比較検討した。

対象および方法

1. 対象および麻酔方法

実験には、体重8~14kgの雑種の成熟イヌ24頭を用いた。塩酸ケタミン (三共, 東京) 20mg/kg と硫酸アトロピン (田辺, 大阪) 0.5mg の筋注により麻酔を導入した。塩化サクシニルコリン (山之内, 東京) 20mg の筋注で気管内挿管を行い、人工呼吸器 LP6 (IMI, 越谷) に接続した。人工呼吸中は、酸素40%, 窒素60%, ハロタン (武田, 大阪) 0.5~1.0% の混合ガスの吸入で麻酔を維持するとともに、臭化パンクロニウム (三共) 1~2mg/時を持続的に静注して非動化した。人工呼吸は、5cmH₂Oの呼吸終末陽圧を付加した持続陽圧換気とし、動脈血炭酸ガス分圧 (arterial carbon dioxide pressure, PaCO₂) が35~45mmHgとなるように、一回換気量 (10~20ml/kg) および換気回数 (8~12回/分) を設定した。

平成7年8月30日受付, 平成7年9月27日受理

Abbreviations: BE, base excess; CBF, cerebral blood flow; CCI, cerebral circulatory index; CI, cardiac index; CMRglucose, cerebral metabolic rate for glucose; CMRlactate, cerebral metabolic rate for lactate; CMRO₂, cerebral metabolic rate for oxygen; CO, cardiac output; CVP, central venous pressure; DPH,

II. 手術手技および監視装置

被験動物を仰臥位に固定して、一側の大腿動脈にカテーテルを留置し、圧トランスデューサー T12AD-R (Spectramed, Oxnard, U.S.A.) に接続して平均動脈圧 (mean arterial pressure, MAP) を持続的に測定するとともに、採血ルートとして使用した。血液ガス分析には自動血液ガス分析計 ABL-3 (Radiometer, Copenhagen, Denmark) を、血糖値測定には簡易血糖測定器アクトレンド (山之内) を使用した。また、ビルビン酸値および乳酸値は、酵素法を用いて日立7050 (日立, 東京) により測定した。

さらに、同側の大腿静脈より熱希釈式肺動脈カテーテル Swan-Ganz catheter (American Edwards Laboratories, Irvine, U.S.A.) を挿入し、輸液と薬剤投与のほか、平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure, MPAP), 肺毛細管楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), 中心静脈圧 (central venous pressure, CVP), 心拍出量 (cardiac output, CO), 心係数 (cardiac index, CI), 体血管抵抗 (systemic vascular resistance, SVR) および肺動脈血液温が測定できるように準備した。CI は、0℃の生理食塩水 (大塚, 東京) を肺動脈カテーテルから 5ml 注入して、心拍出量コンピューター EH-11 (フクダ電子, 東京) により CO を測定し、その値を推定体表面積 ($0.112 \times \text{体重}^{2/3}$) で除して求めた⁹。SVR は、 $(\text{MAP} - \text{CVP}) \times 80 / \text{CO}$ により求めた。

心電図 (四肢誘導) および脳波を、多用途監視記録装置ポリグラフシステム (日本光電, 東京) により、連続的に記録できるように準備した。なお、脳波の記録には、眼窩上縁より 1cm 上方と耳介後縁より 2cm 内側に針電極を刺入し、さらに歯肉に接地電極を刺入するという双極誘導を用いた。

輸液には、テルフュージョン輸液ポンプ STC-502 (テルモ, 東京) を用い、生理食塩水を 10ml/kg/時の速度で投与した。実験中は、必要に応じ、氷嚢による下半身の冷却、または日立電子コントロール敷毛布 YB-405 (日立) や新生児ウォーマ PF-150 (トイック, 東京) による全身の加温を行い、肺動脈血液温を 38.5~39.5℃ の範囲に保った。

次に、動物を腹臥位とし、頭部を東大脳研型脳定位固定装置 (サミットメディカル, 東京) で固定した。右側頭骨を穿頭し、熱勾配式組織血流量モニター TGA-2 (バイオメディカルサイエンス, 金沢) のセンサーを大脳皮質に密着するように挿入し、脳血流量 (cerebral blood flow, CBF) を連続的に測定できるようにした。上矢状静脈洞 (superior sagittal sinus, SSS) を露出して 24ゲージ八光針 (八光, 東京) を挿入し、持続注入器テルフュージョンシリンジポンプ STC-521 (テルモ) に接続した。実験中は、血液凝固を防ぐために、ヘパリンナトリウム (小玉, 東京) が 50IU/ml あて添加された生理食塩水を 0.5ml/時の速度で持続注入し、SSS から静脈血を随時採血できるようにした。これらの血流モニターのセンサーおよび八光針は、頭蓋骨の穿孔部を歯型作成用剤 PRESIDENT (Coltène, Altstätten, Switzerland) で密封することにより固定した。

以上の操作が終了した後、固定装置と共に被験動物を左側臥位にした。1%メビパカイン (藤沢, 東京) による局所麻酔を併

用しながら、右第3肋間で開胸し、奇静脈より末梢の上大静脈および下大静脈にそれぞれ血管絞扼用のテープを通した。

III. 全脳虚血の実施

手術操作および監視装置の準備が完了した時点で、動脈血ガス分析を行い、 PaCO_2 が 35~45mmHg の範囲になるように、換気条件を再調整した。なお、 PaCO_2 の指標として、炭酸ガスモニター OIR-7101 (日本光電) により終末呼気炭酸ガス分圧 (end-tidal carbon dioxide, ETCO_2) を連続的に監視した。また、過剰塩基 (base excess, BE) が、 $\pm 3\text{mEq/l}$ 以内になるように、8.4%重炭酸ナトリウム (大塚) を静注して補正した。その後、ハロタン濃度を 0.2% に変更し、呼気ガス測定装置 AA-102-37-01 (アコマ, 東京) により監視したハロタン濃度が、吸気中濃度 (0.2%) と等しくなり安定した時点で各測定を行い、その値を虚血前値とした。

虚血前値を測定した30分後に、全脳虚血を開始した。これには、遠山らの方法⁹を用い、まず上行大動脈を腕頭動脈分岐部直前で DeBakey の血管鉗子により遮断し、引き続いて事前に通しておいたテープにより上大静脈と下大静脈を絞扼した (図1)。大動脈遮断中は、左心室の後負荷増大に伴う心筋酸素消費量の増大と異常な熱産生による心筋障害を防止するために、心筋表面を室温の生理食塩水で冷却した。ただし、再循環後の体温の低下を防ぐため、熱希釈式肺動脈カテーテルで測定した肺動脈血液温を 39.0~40.0℃ に保った。

IV. 実験群の作成と再循環後の管理

虚血開始後、被験動物を 5分間全脳虚血群 (以下、5分間群、

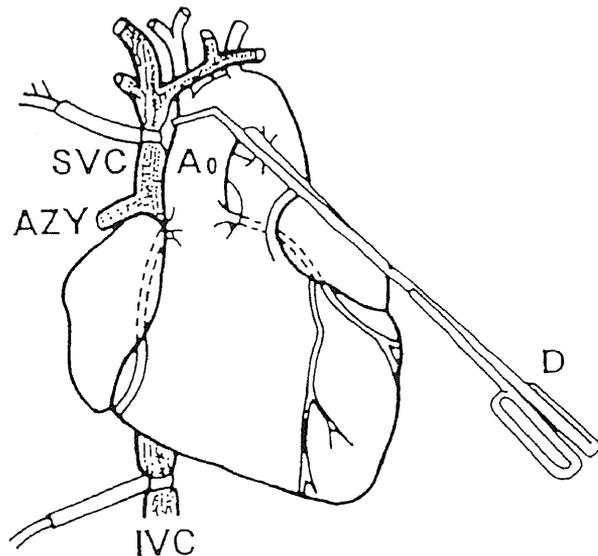


Fig. 1. Method for complete cerebral ischemia. Complete cerebral ischemia was induced by occluding the aorta with a DeBakey's vascular clamp which was placed just proximal to the brachiocephalic trunk. The superior and inferior vena cavae were also occluded with umbilical tapes. Ao, ascending aorta; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava; AZY, azygos vein; D, DeBakey's vascular clamp.

delayed postischemic hypoperfusion; ETCO_2 , end-tidal carbon dioxide; HR, heart rate; L/P ratio, lactate-pyruvate ratio; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; PaCO_2 , arterial carbon dioxide pressure; PaO_2 , arterial oxygen pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure;

n=12)と15分間全脳虚血群(以下, 15分間群, n=12)に無作為に分けた。すなわち, 5分間あるいは15分間の全脳虚血後, 上大静脈, 下大静脈, 次いで上行大動脈の順に遮断を解除し, 循環を再開させた。再循環直後の10分間はETCO₂により, それ以降は動脈血ガス分析により, PaCO₂が35~45mmHgになるように換気回数を調節した。代謝性アシドーシスの補正は, 再循環10分以降から開始し, BEが±3mEq/l以内になるように重炭酸ナトリウムを投与した。再循環後, MAPが70mmHgに達しない場合は, 1~5μg/kg/分の塩酸ドパミン(協和発酵, 東京)を静注した。

V. 測定項目および測定時点

大動脈遮断より左右の脳波がすべて平坦化するまでを脳波の消失時間とし, 再循環後より左右同調した徐波が出現するまでを脳波の再出現時間とした。心拍数(heart rate, HR), MAP, MPAP, CVP, PCWP, CO, SVR, 肺動脈血液温およびCBFの測定に加え, 動脈血とSSS血を採取してそれぞれについて血液ガス分析, 血糖値, ビルビン酸値および乳酸値を測定した。血液中の酸素含有量は, Hb濃度, 酸素飽和度(oxygen saturation, SO₂)および酸素分圧(oxygen pressure, PO₂)の測定値から下記の式で求めた。

$$\text{酸素含有量} = 1.39 \times \text{Hb} \times \text{SO}_2 / 100 + 0.0031 \times \text{PO}_2$$

脳酸素消費量(cerebral metabolic rate for oxygen, CMRO₂)はCBFと動脈血-SSS血酸素含有量較差の積で, 脳ブドウ糖消費量(cerebral metabolic rate for glucose, CMRglucose)はCBFと動脈血-SSS血血糖値較差の積で, 脳乳酸産生量(cerebral metabolic rate for lactate, CMRlactate)はCBFとSSS血-動脈血乳酸値較差の積で求めた。なお, CBF, CMRO₂およびCMRglucoseは, 虚血前値を100%としたときの百分率で表した。脳循環指数(cerebral circulatory index, CCI)は, CBFをCMRO₂で除して求めた。また, 脳波の再出現時間とCMRO₂が虚血前値(100%)に回復した時点(経時的に測定したCMRO₂の値から算出)との差を, 脳波の再出現とCMRO₂の回復の時間的解離と定義した。なお, 上記の各項目は, 虚血開始30分前(虚血前値)および再循環10分後から360分後の間で定期的に測定した。

VI. 統計学的処理

測定値は, すべて平均値±標準誤差で表した。脳波の消失と再出現時間, および脳波の再出現とCMRO₂の回復の時間的解離に関する群間の差には, 対応のないStudentのt検定を用いた。その他の測定値の群間比較には二元配置分散分析法と対応のないStudentのt検定を, 群内変化には対応のあるt検定にBonferroniの補正を行って, P<0.05を有意差と判定した。

成 績

I. 循環動態(表1)

虚血前の循環動態は, 2群間に有意差を認めなかった。再循環後, 15分間群のHRは, 120分後を除いた全ての時点で, 5分間群より有意に高値を示した。再循環直後, 15分間群のうちの3頭に対しては, MAPが70mmHgに達しないため, 2~5分

間, 塩酸ドパミンを投与した。しかし, 再循環10分以降のMAP, MPAP, PCWP, CVP, CIおよびSVRは, いずれも2群間に有意差を認めなかった。

群内変化をみた場合, 再循環後のHRは, 全ての時点で, 両群ともに虚血前値より有意に高値を示した。また, 5分間群のMAPは再循環20, 30分後および240分以降, 15分間群のMAPは240分以降に虚血前値より有意に低値を示した。しかし, 両群のMAPとも, 実験終了時まで100mmHg以上を保っていた。MPAPは, 5分間群で再循環10分後, 15分間群で20分後に, 虚血前値より有意に高値を示した。PCWPは, 5分間群で再循環10分後, 15分間群で30分後に虚血前値より有意に高値を示したが, 肺水腫を思わせる所見を認めなかった。CVPは, 2群とも虚血前値と比較して有意差を認めなかった。CIは, 5分間群で再循環10分後の時点と60分以降, 15分間群で60分以降, 虚血前値より有意に低値を示した。SVRは, 5分間群で再循環120分以降, 15分間群で60分以降, 虚血前値より有意に高値を示した。

II. 脳波(表2)

脳波は, 虚血開始後, 数秒間で徐波化し, 棘波が出現したのち消失した。脳波が平坦化するまでの時間は, 5分間群で19.5±1.5秒, 15分間群で21.7±1.5秒であり, 2群間に有意差を認めなかった。再循環後, 脳波が再出現するまでの時間は, 5分間群で7.6±1.0分, 15分間群で54.3±3.8分であり, 15分間群で有意に遅延した。

III. 血液ガス分析(表3)

1. 動脈血ガス分析

動脈血のpH, BE, PaCO₂および動脈血酸素分圧(arterial oxygen pressure, PaO₂)は, 全経過を通じ2群間に有意差を認めなかった。pHおよびBEは, 2群とも, 再循環10分後に虚血前値より有意に低下した。しかし, これらは8.4%重炭酸ナトリウムの投与により5分以内に正常域に補正された。PaCO₂は, 2群とも全ての時点で正常範囲内であった。PaO₂は, 2群とも全ての時点で150mmHg以上であった。

2. SSS血ガス分析

SSS血のpHおよびBEは, 全経過を通じ2群間に有意差を認めなかった。しかし, 5分間群のpHは再循環60分以降, 15分間群のpHは10分後の時点および240分以降に虚血前値より有意に低値を示した。BEは, 2群とも再循環10分後に虚血前値より有意に低下した。

虚血前の上矢状静脈洞血炭酸ガス分圧(carbon dioxide pressure of superior sagittal sinus, P_{ss}CO₂)は, 2群間に有意差を認めなかった。再循環20~60分後の間における15分間群のP_{ss}CO₂は, 5分間群より有意に低値を示した。5分間群のP_{ss}CO₂は, 再循環10分後に虚血前値より有意に低値を示したが, 30分以降は逆に高値を示した。15分間群のP_{ss}CO₂は, 再循環120分以降に虚血前値より有意に高値を示した。

虚血前の上矢状静脈洞血酸素分圧(oxygen pressure of superior sagittal sinus, P_{ss}O₂)は, 2群間に有意差を認めなかった。再循環60分以内の15分間群のP_{ss}O₂は, 5分間群より有意に高値を示した。5分間群のP_{ss}O₂は, 再循環10分後に虚

PO₂, oxygen pressure; P_{ss}CO₂, carbon dioxide pressure of superior sagittal sinus; P_{ss}O₂, oxygen pressure of superior sagittal sinus; SO₂, oxygen saturation; SSS, superior sagittal sinus; SVR, systemic vascular resistance

血前値より有意に高値を示したが、20分以降は逆に低値を示した。15分間群の $P_{ss}O_2$ は、再循環30分後まで虚血前値より有意に高値を示したが、120分以降は逆に低値を示した。

IV. 脳循環・代謝

1. CBF (図2)

15分間群の CBF は、再循環120分後まで5分間群より有意に高値を示し、しかも再循環20分後に虚血前値の $194 \pm 23\%$ に増加した ($P < 0.05$)。一方、5分間群の CBF は、再循環直後ほとんど増加しなかった。また、5分間群の CBF は、再循環30分以降は虚血前値の $60 \sim 80\%$ に減少した ($P < 0.05$)。15分間群の CBF も、再循環180分以降は逆に虚血前値の $70 \sim 80\%$ に減少し

($P < 0.05$)、再循環180分以降2群間に有意差を認めなかった。

2. $CMRO_2$ (図3)

5分間群の $CMRO_2$ は、再循環240分以降、虚血前値の $120 \sim 160\%$ に増加した ($P < 0.05$)。15分間群の $CMRO_2$ は、再循環10分後に虚血前値の $64.6 \pm 8.2\%$ であったが ($P < 0.05$)、50分以降300分後までは虚血前値の $150 \sim 180\%$ に増加した ($P < 0.05$)。また、再循環直後に低値を示した $CMRO_2$ が虚血前値に回復する時間は、5分間群で 13.5 ± 2.2 分であったが、15分間群では 24.6 ± 4.0 分を要した ($P < 0.05$)。

3. 脳波の再出現と $CMRO_2$ の回復の時間的解離 (表2)

この時間的解離は、5分間群では -5.9 ± 2.0 分であり、脳波

Table 1. Hemodynamic parameters at preischemia and after 5 or 15 min complete cerebral ischemia

Group ^{a)}	Time ^{b)} (min)	Hemodynamic parameters ^{d)}						
		HR (beats/min)	MAP (mmHg)	MPAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	CVP (mmHg)	CI (l/min/m ²)	SVR (dynes·sec/cm ⁵)
5-min	Preischemia ^{d)}	145±9 ^{e)}	136±5	20.2±1.0	9.8±0.7	7.7±0.3	3.17±0.21	6188±628
	10	177±9 ^{f)}	134±6	24.1±1.5 ^{f)}	13.6±1.4 ^{f)}	7.9±0.4	2.72±0.16 ^{f)}	6975±638
	20	174±8 ^{f)}	123±5 ^{f)}	22.2±1.4	13.0±1.4	7.8±0.5	2.83±0.20	6177±594
	30	173±8 ^{f)}	123±4 ^{f)}	22.1±1.7	12.6±1.8	7.8±0.5	2.64±0.15	6535±587
	60	171±7 ^{f)}	130±5	21.9±1.5	13.5±1.9	7.6±0.5	2.39±0.17 ^{f)}	7735±682
	120	175±8 ^{f)}	136±5	24.4±1.8	14.7±2.1	7.5±0.6	1.96±0.10 ^{f)}	9467±586 ^{f)}
	240	175±7 ^{f)}	124±5 ^{f)}	24.7±1.7	14.3±2.2	7.0±0.6	1.95±0.10 ^{f)}	8644±438 ^{f)}
	360	170±7 ^{f)}	111±5 ^{f)}	23.6±2.0	14.0±2.0	6.7±0.5	1.96±0.10 ^{f)}	7678±419 ^{f)}
15-min	Preischemia	158±8	142±7	22.5±2.0	11.3±1.2	7.8±0.3	3.30±0.21	6336±624
	10	216±12 ^{**)}	166±17	27.0±2.8	17.1±2.4	9.1±0.5	3.28±0.41	7392±815
	20	220±12 ^{**)}	165±14	26.9±1.8 ^{f)}	15.9±1.7	9.1±0.4	3.57±0.33	6616±586
	30	212±11 ^{**)}	161±10	25.1±1.9	15.9±1.8 ^{f)}	8.7±0.4	3.21±0.23	7317±732
	60	201±9 ^{**)}	149±8	23.3±1.8	15.3±1.9	8.0±0.4	2.35±0.12 ^{f)}	9321±1007 ^{f)}
	120	190±7 ^{f)}	150±7	25.1±2.3	16.2±2.6	8.5±0.6	1.71±0.13 ^{f)}	13162±1442 ^{f)}
	240	196±5 ^{**)}	126±6 ^{f)}	26.7±2.8	17.8±2.9	8.2±0.6	1.62±0.12 ^{f)}	11564±1312 ^{f)}
	360	199±5 ^{**)}	104±7 ^{f)}	26.2±2.3	15.8±2.6	7.9±0.5	1.63±0.14 ^{f)}	9030±1013 ^{f)}

^{a)} 5-min, 5 min complete cerebral ischemia; 15-min, 15 min complete cerebral ischemia.

^{b)} Time, preischemia and time after recirculation.

^{c)} HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; CVP, central venous pressure; CI, cardiac index; SVR, systemic vascular resistance.

^{d)} Preischemia, 30 min before the onset of complete cerebral ischemia.

^{e)} Values are $\bar{x} \pm SEM$ for 12 dogs.

^{f)} $P < 0.05$ vs. 5-min group.

^{**)} $P < 0.05$ vs. preischemic values.

Table 2. EEG^{a)} changes during and after complete cerebral ischemia, and dissociation time between reappearance of EEG and recovery of $CMRO_2$ ^{b)}

Group ^{c)}	Number of dogs	Flattening time ^{d)} (sec)	Reappearing time ^{e)} (min)	Dissociation time ^{f)} (min)
5-min	12	19.5±1.5 ^{d)}	7.6±1.0	-5.9±2.0
15-min	12	21.7±1.5	54.3±3.8 [*]	29.7±4.0 [*]

^{a)} EEG, electroencephalogram.

^{b)} $CMRO_2$, cerebral metabolic rate for oxygen.

^{c)} 5-min, 5 min complete cerebral ischemia; 15-min, 15 min complete cerebral ischemia.

^{d)} Flattening time, the time from the onset of complete cerebral ischemia to the disappearance of EEG.

^{e)} Reappearing time, the time from recirculation to the reappearance of the burst EEG.

^{f)} Dissociation time, the time between reappearance of EEG and recovery of $CMRO_2$ to the preischemic values.

^{d)} Values are $\bar{x} \pm SEM$.

^{*} $P < 0.0001$ vs. 5-min group.

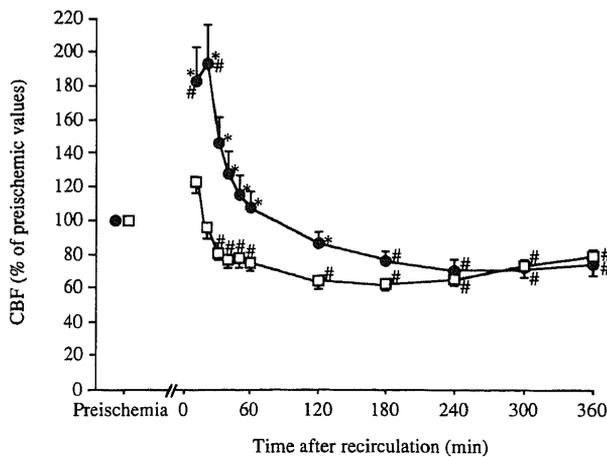


Fig. 2. Percent changes of cerebral blood flow (CBF) in recirculation after 5 or 15 min complete cerebral ischemia compared with the preischemic values. Data obtained at 30 min before the onset of complete cerebral ischemia were used as the preischemic values. □, 5 min complete cerebral ischemia (5-min group, n=12); ●, 15 min complete cerebral ischemia (15-min group, n=12). Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$. *, $P < 0.05$ vs. 5-min group. #, $P < 0.05$ vs. preischemic values.

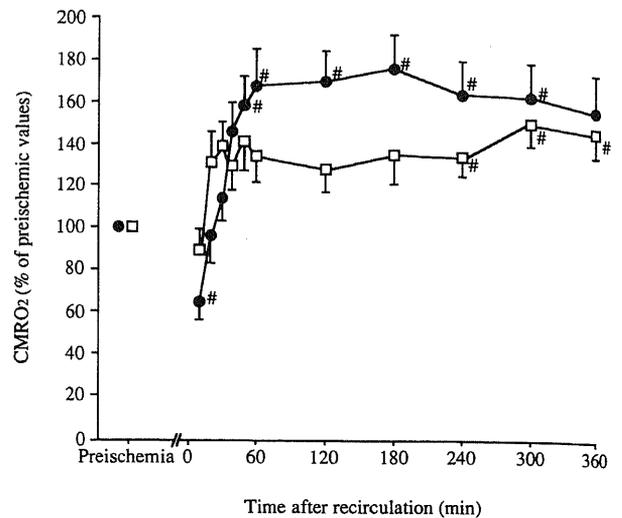


Fig. 3. Percent changes of cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) in recirculation after 5 or 15 min complete cerebral ischemia compared with the preischemic values. Data obtained at 30 min before the onset of complete cerebral ischemia were used as the preischemic values. □, 5 min complete cerebral ischemia (5-min group, n=12); ●, 15 min complete cerebral ischemia (15-min group, n=12). Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$. #, $P < 0.05$ vs. preischemic values.

Table 3. Blood gas analysis at preischemia and after 5 or 15 min complete cerebral ischemia

Group ^{a)}	Time ^{b)} (min)	Blood gas analysis ^{d)}							
		Arterial blood				Superior sagittal sinus blood			
		pH	BE (mEq/l)	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	pH	BE (mEq/l)	P _{ss} CO ₂ (mmHg)	P _{ss} O ₂ (mmHg)
5-min	Preischemia ^{c)}	7.40±0.01 ^{d)}	-0.5±0.4	38.2±0.6	199±3	7.34±0.01	-0.9±0.4	47.1±1.0	41±1
	10	7.34±0.02 [#]	-5.0±0.6 [#]	37.3±1.3	176±8	7.32±0.01	-5.5±0.4 [#]	40.2±1.3 [#]	54±2 [#]
	20	7.41±0.01	0.2±0.8	39.2±0.7	185±6	7.34±0.01	-0.3±0.7	48.6±1.3	35±1 [#]
	30	7.40±0.01	-0.4±0.4	38.4±0.7	186±4	7.32±0.01	0.0±0.3	54.0±1.5 [#]	30±1 [#]
	60	7.40±0.01	-0.7±0.4	38.7±0.7	181±5	7.31±0.01 [#]	-0.4±0.3	56.0±1.5 [#]	30±2 [#]
	120	7.38±0.01	-1.6±0.4	38.7±0.6	183±4	7.29±0.01 [#]	-1.5±0.5	57.2±1.7 [#]	29±2 [#]
	240	7.38±0.01	-1.6±0.3	39.0±0.6	183±4 [#]	7.28±0.01 [#]	-1.2±0.3	59.2±0.9 [#]	26±1 [#]
	360	7.39±0.01	-1.3±0.2	39.2±0.8	177±5 [#]	7.29±0.01 [#]	-1.1±0.3	56.9±1.1 [#]	29±2 [#]
15-min	Preischemia	7.41±0.01	-0.1±0.5	38.2±0.6	195±4	7.35±0.01	-0.3±0.4	46.9±1.1	42±2
	10	7.22±0.01 [#]	-11.8±0.4 [#]	39.7±0.9	186±7	7.20±0.01 [#]	-12.0±0.4 [#]	42.0±2.5	99±7 [#]
	20	7.41±0.01	-0.3±0.9	40.0±0.7	192±8	7.37±0.01	-0.4±0.9	43.1±1.3 [#]	65±3 [#]
	30	7.40±0.01	0.3±0.7	39.9±0.8	189±7	7.38±0.01	-0.4±0.6	42.3±1.2 [#]	52±3 [#]
	60	7.41±0.01	0.1±0.4	38.4±0.6	189±6	7.35±0.01	0.2±0.3	49.2±1.0 [#]	38±2 [#]
	120	7.39±0.01	-0.9±0.5	38.7±0.5	183±7	7.32±0.01	-0.6±0.4	53.8±1.8 [#]	33±2 [#]
	240	7.37±0.01	-1.8±0.3	40.3±0.7	173±9	7.28±0.01 [#]	-1.3±0.4	60.0±2.1 [#]	30±2 [#]
	360	7.38±0.01	-1.6±0.7	39.6±0.7	173±8	7.29±0.02 [#]	-1.5±0.7	58.4±3.1 [#]	30±3 [#]

^{a)} 5-min, 5 min complete cerebral ischemia; 15-min, 15 min complete cerebral ischemia.

^{b)} Time, preischemia and time after recirculation.

^{c)} BE, base excess; PaCO₂, arterial carbon dioxide pressure; PaO₂, arterial oxygen pressure; P_{ss}CO₂, carbon dioxide pressure of superior sagittal sinus; P_{ss}O₂, oxygen pressure of superior sagittal sinus.

^{d)} Preischemia, 30 min before the onset of complete cerebral ischemia.

^{e)} Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ for 12 dogs.

*, $P < 0.05$ vs. 5-min group.

[#], $P < 0.05$ vs. preischemic values.

の再出現が CMRO₂ の回復より早期に認められた。一方、15分間群における時間的解離は 29.7±4.0 分で、5分間群より有意に大きい値であった。

4. CCI (図4)

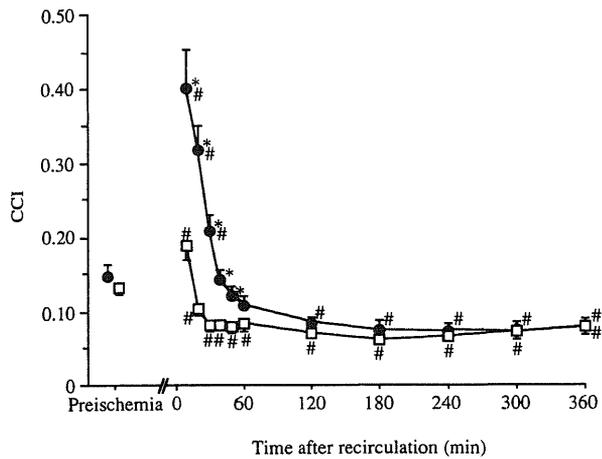


Fig. 4. Changes of cerebral circulatory index (CCI) at preischemia and in recirculation after 5 or 15 min complete cerebral ischemia. Data obtained at 30 min before the onset of complete cerebral ischemia were used as the preischemic values. □, 5 min complete cerebral ischemia (5-min group, n=12); ●, 15 min complete cerebral ischemia (15-min group, n=12). Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$. *, $P < 0.05$ vs. 5-min group. #, $P < 0.05$ vs. preischemic values.

虚血前の CCI は0.14内外で、2群間に有意差を認めなかった。15分間群の CCI は、再循環50分後まで、5分間群より有意に高値を示した。しかも再循環10分後に 0.40±0.05 まで増加し、30分後までは虚血前値より有意に高値であった。5分間群

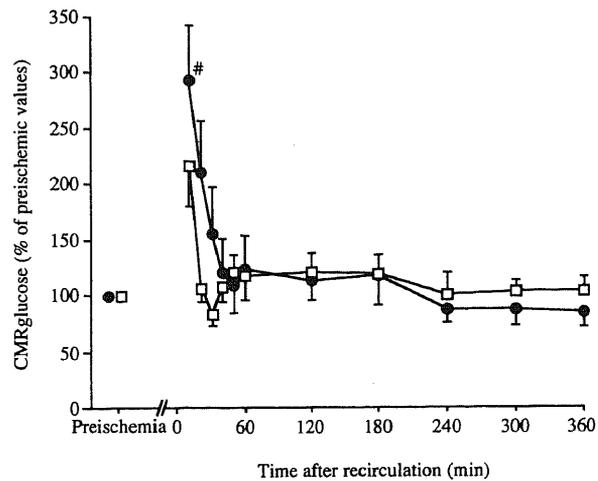


Fig. 5. Percent changes of cerebral metabolic rate for glucose (CMRglucose) in recirculation after 5 or 15 min complete cerebral ischemia compared with the preischemic values. Data obtained at 30 min before the onset of complete cerebral ischemia were used as the preischemic values. □, 5 min complete cerebral ischemia (5-min group, n=12); ●, 15 min complete cerebral ischemia (15-min group, n=12). Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$. #, $P < 0.05$ vs. preischemic values.

Table 4. Cerebral metabolic parameters at preischemia and after 5 or 15 min complete cerebral ischemia

Group ^{a)}	Time ^{b)} (min)	Cerebral metabolic parameters							
		Arterial blood				Superior sagittal sinus blood			
		Glucose (mg/dl)	Pyruvate (mg/dl)	Lactate (mg/dl)	L/P ratio ^{c)}	Glucose (mg/dl)	Pyruvate (mg/dl)	Lactate (mg/dl)	L/P ratio
5-min	Preischemia ^{d)}	101±5 ^{e)}	1.3±0.1	20.8±2.7	16.7±1.3	80±4	1.3±0.1	20.3±2.8	15.9±1.3
	10	174±9 [#]	1.7±0.2 [#]	30.8±3.0 [#]	19.3±2.2	137±11 [#]	1.8±0.1 [#]	29.9±2.8 [#]	17.0±0.8
	20	137±6 [#]	1.7±0.2 [#]	28.6±2.8 [#]	16.8±1.3	113±7 [#]	1.8±0.2 [#]	28.3±2.7 [#]	16.1±0.7
	30	123±7 [#]	1.8±0.2 [#]	27.9±2.7 [#]	15.8±0.7	101±7 [#]	1.8±0.1 [#]	27.0±2.7 [#]	14.8±0.7
	60	106±7	1.3±0.1	24.1±2.7	18.6±1.2	73±4	1.6±0.2 [#]	23.5±2.4	15.3±1.1
	120	112±6	1.1±0.1	22.5±2.5	20.5±1.3	74±4	1.4±0.2	22.0±2.3	16.3±1.4
	240	108±5	0.8±0.1 [#]	16.1±1.5	19.8±1.5	77±4	1.2±0.1	15.3±1.4	13.5±1.1
360	107±5	0.8±0.1	13.6±2.0	18.7±1.2	81±5	1.0±0.1	13.2±1.8	14.3±1.5	
15-min	Preischemia	105±5	1.3±0.2	18.4±3.2	14.5±1.3	80±4	1.2±0.2	18.7±3.3	15.2±1.6
	10	220±17 [#]	2.5±0.2 ^{**}	50.4±3.1 ^{**}	21.5±1.7 [#]	179±16 ^{**}	2.6±0.2 ^{**}	48.0±2.9 ^{**}	19.2±1.3
	20	189±18 [#]	2.9±0.3 ^{**}	41.8±2.5 ^{**}	15.1±1.2	162±15 ^{**}	3.0±0.2 ^{**}	42.5±2.7 ^{**}	14.9±0.8
	30	165±15 [#]	2.8±0.2 ^{**}	39.8±2.9 ^{**}	14.3±0.7	142±13 ^{**}	2.6±0.2 ^{**}	41.1±3.0 ^{**}	15.9±1.0
	60	126±7	1.7±0.2	31.8±2.8 [#]	20.3±2.2 [#]	103±7 [*]	1.8±0.2 [#]	30.8±2.9 [#]	17.1±0.7
	120	104±7	1.1±0.1	23.3±2.6	23.7±2.2 [#]	74±5	1.3±0.2	22.1±2.6	17.6±1.4
	240	103±5	1.4±0.1 [*]	25.1±3.4 [*]	21.5±2.6 [#]	74±5	1.6±0.3	24.3±3.5 [*]	16.0±1.5
360	106±7	1.3±0.2 [*]	26.2±3.8 [*]	22.7±1.7 [#]	77±7	1.6±0.3 [*]	26.1±3.5 [*]	17.9±1.1	

^{a)} 5-min, 5 min complete cerebral ischemia; 15-min, 15 min complete cerebral ischemia.

^{b)} Time, preischemia and time after recirculation.

^{c)} L/P ratio, lactate-pyruvate ratio.

^{d)} Preischemia, 30 min before the onset of complete cerebral ischemia.

^{e)} Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$ for 12 dogs.

^{*} $P < 0.05$ vs. 5-min group.

[#] $P < 0.05$ vs. preischemic values.

のCCIも、再循環10分後に 0.19 ± 0.02 と虚血前値より高値を示した($P < 0.05$)。しかし、5分間群のCCIは、再循環20分以降は逆に有意に低値を示した。15分間群のCCIも、再循環120分以降は逆に有意に低値を示し、再循環60分以降2群間に有意差を認めなかった。

V. 糖代謝

1. 血糖値(表4)およびCMR グルコース(図5)

動脈血の血糖値は、全経過を通じ2群間に有意差を認めなかった。しかし、2群とも再循環30分以内は、虚血前値より有意に高値を示した。一方、SSS血における血糖値の群間所見は、動脈血と若干異なっていた。すなわち、再循環60分以内の15分間群におけるSSS血の血糖値は、5分間群より 40 mg/dl 以上、有意に高値を示した。SSS血における血糖値の群内変動は、動脈血と同じく、2群とも再循環30分以内は虚血前値より有意に高値を示した。なお、CMR グルコースは、全経過を通じ2群間に有意差を認めなかった。

2. ピルビン酸値(表4)

15分間群の動脈血ピルビン酸値は、再循環30分後までと240分以降で、5分間群より有意に高値を示した。5分間群の動脈血のピルビン酸値は、再循環30分後まで虚血前値より有意に高値を示したが、240分後には逆に有意に低値を示した。15分間群の動脈血のピルビン酸値は、再循環30分後まで虚血前値より有意に高値を示した。また、15分間群のSSS血のピルビン酸値は、再循環30分後までおよび360分後の時点で、5分間群より有意に高値を示した。なお、再循環60分以内のSSS血のピルビン酸値は、2群とも虚血前値より有意に高値を示した。

3. 乳酸値(表4)およびCMR 乳酸(図6)

再循環後、15分間群の動脈血およびSSS血の乳酸値は、30分後までと240分以降で5分間群より有意に高値を示した。なお、5分間群では再循環30分以内、15分間群では60分以内、これらの値は虚血前値より有意に高いものであった。一方、CMR 乳酸は、全経過を通じ2群間に有意差を認めなかった。なお、15分間群のCMR 乳酸は、再循環10分後に虚血前値より有意に低

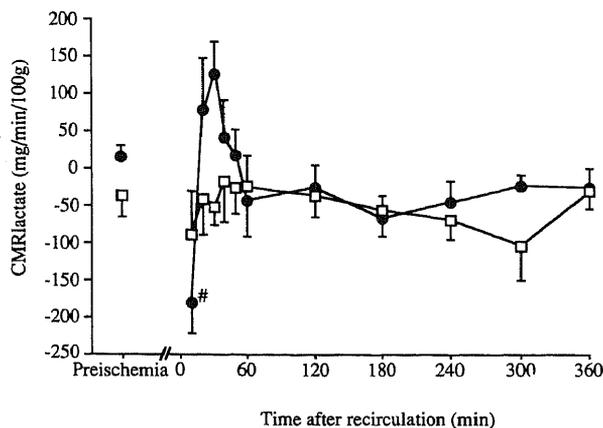


Fig. 6. Changes of cerebral metabolic rate for lactate (CMRlactate) at preischemia and in recirculation after 5 or 15 min complete cerebral ischemia. Data obtained at 30 min before the onset of complete cerebral ischemia were used as the preischemic values. □, 5 min complete cerebral ischemia (5-min group, $n=12$); ●, 15 min complete cerebral ischemia (15-min group, $n=12$). Values are $\bar{x} \pm \text{SEM}$. #, $P < 0.05$ vs. preischemic values.

値を示したが、その他の時点では有意差を認めなかった。

4. 乳酸値/ピルビン酸値比 (lactate-pyruvate ratio, L/P ratio) (表4)

動脈血およびSSS血のL/P比は、全経過を通じ2群間に有意差を認めなかった。なお、15分間群の動脈血のL/P比は、再循環10分後の時点および60分以降で虚血前値より有意に高値を示した。一方、SSS血のL/P比は、2群とも全経過を通じ虚血前値との間に有意差を認めなかった。

考 察

虚血性脳障害のモデルはいくつか報告されているが、不完全な脳虚血や局所的な脳虚血モデルと完全な全脳虚血モデルとでは中枢神経機能の回復過程が大きく異なるため、虚血方法について明確な区別が必要である。今回用いた上行大動脈遮断法は、総頸動脈とともに椎骨動脈を介する脳への側副血行を全て遮断するので、急性心停止時に相当する完全な全脳虚血状態を作り出すことが確認されている¹⁾。また、心肺停止後の神経症状は、虚血の持続時間に大きく左右されるが、上行大動脈遮断法は心拍を温存しているため再循環を確実に開始でき、虚血時間を正確に規定できる。イヌを用いた実験では、6分間の全脳虚血を行っても全く神経機能障害を残さずに回復するが、10分以上では何らかの機能障害を残すと報告されている²⁻⁴⁾。以上の理由から、今回の実験では、上行大動脈遮断法を用い、神経機能障害を残さず完全回復しうる全脳虚血時間として5分間、何らかの機能障害を残す虚血時間として15分間を選択した。

今回の実験で、再循環後20分以内の15分間群のCBFは、5分間群より有意に高値を示し、虚血前値の2倍近くを示した。再循環後早期にCBFが異常に増加し、またそれが長時間持続すると、血液-脳関門が破壊され、脳障害の回復が困難になると考えられている⁷⁾。また、高血糖や乳酸アシドーシスなどが同時に存在すると、脳障害はさらに悪化すると言われている⁸⁻¹⁰⁾。一方、CBFの増加は、虚血性脳障害の原因である非再灌流現象(no-reflow phenomenon)を防止すると考えられている¹¹⁾。CBFの増加に関し、相反する効果のうちどちらが重要であるかは、今回の実験結果のみから断定できない。しかし、障害を残さないと見なされる5分間群で、CBFの増加がほとんど認められていないことは、血液-脳関門の破壊がより重要な因子であることを示唆するものと思われる。

正常動物(ヒトを含む)のCBFは、脳血管の自己調節能により血圧にはほとんど左右されないが、 PaCO_2 には大きく影響されることが知られている。全脳虚血後については議論が多いが¹²⁻¹⁹⁾、程度は減弱するものの自己調節能と炭酸ガス反応性は、両者とも保持されるという意見が有力である¹⁹⁾。今回の実験におけるMAPは2群とも全経過を通じ常に 100 mmHg 以上ではほぼ安定しており、その他の循環動態の指標も、HRを除いて2群間に有意差を認めなかった。また、 PaCO_2 も、実験の全経過を通じ、2群間に有意差を認めなかった。15分間群のCBFの増加に関し、HRの増加が関与している可能性を完全に否定できないが、今回の実験では、明確な原因を解明できなかった。しかし、この原因の特定と、何らかの方法でCBFの異常増加を防いだ場合の脳障害の回復過程は、今後ぜひ検討すべき課題であろう。

今回の実験で、5分間群のCBFは再循環30分以降、15分間

群の CBF は180分以降、虚血前値より有意に低値を示し、2群とも60~80%前後で推移した。この現象は、遅発性脳血流減少 (delayed postischemic hypoperfusion, DPH) として知られており、再循環1~4時間後に最低値を示し、12~48時間持続する^{12,20}。Karlsson ら²¹は、虚血時間が長いほど DPH の程度が強く、神経学的予後と密接な関係があると報告している。一方、Michenfelder ら²²は、虚血時間と DPH の程度とに関係が認められず、神経学的予後とも関係が認められなかったと報告している。さらに、Sakabe ら²³は、10分間の全脳虚血を施行したイヌにニカルジピンを投与して DPH を防止しても、虚血後の神経学的所見が改善しなかったと報告している。今回の実験では、強い脳障害を残すと見なされる15分間群の DPH の程度が、5分間群よりむしろ軽度であった。すなわち、今回の結果は Michenfelder らや Sakabe らの見解を支持するものであると考えられた。

障害を残さないとと思われる5分間群では、再循環後7.6分前後で脳波が再出現した。一方、障害を残すと見なされる15分間群では、脳波の再出現に54.3分前後を要した。現在、心肺蘇生後の早い時期における神経学的予後の判定には、脳波の再出現時間が用いられている。すなわち、脳波が20分以内に再出現するときの予後は一般に良いが、40分以上を要する場合は健忘をはじめとする知能低下や運動および感覚障害が不可避であると報告されている⁹。しかし、脳波が早期に再出現しても、海馬 CA1 領域の錐体細胞や小脳のプルキンエ細胞などが選択的に障害される現象 (選択的易障害性)^{24~26}、さらには2~3日後に一斉に脳細胞が壊死に陥る現象 (遅発性神経細胞壊死)^{27~29} が最近になって見いだされ、脳波の再出現時間のみでは、神経学的予後を正確に診断できないことが判明している。

今回の実験における脳波の再出現時間と CMRO₂ の回復の時間的解離は、5分間群が-5.9分前後 (CMRO₂ が虚血前値に回復する前に脳波が再出現した)、15分間群が29.7分前後を示し、2群間に有意差を認めた。脳波は、大脳の電気活動を示し、CMRO₂ は脳細胞の全エネルギー代謝を反映する。したがって、この時間的解離は、傷害された脳細胞が ATP 依存性のイオンポンプを稼働させて内部環境を調節し、再び神経活動が可能になるまでに要した時間に相当すると考えられる³⁰。前述した遅発性神経細胞壊死の原因は未だに不明であるが、ATP 依存性のイオンポンプの傷害もその原因の一つであると考えられている^{31~33}。今回の実験結果と上記の考察から、脳虚血後の予後の判定や治療法の検討には、脳波のみでなく、電気現象とエネルギー代謝の解離現象をさらに追及する必要があると思われる。

脳のエネルギー代謝に関しては、需給バランスを検討する必要がある。これには、CBF と CMRO₂ の比、すなわち CCI が用いられており、正常状態では 0.14~0.16 を示す³⁴。今回の5分間群の CCI は再循環10分後まで、15分間群の CCI は30分後まで虚血前値より有意に高値を示し、ぜいたく灌流 (luxury perfusion) と呼ばれる状態を呈した。再循環直後の CCI の上昇は、CBF の増加と CMRO₂ の低下によるものであり、その予後に及ぼす影響は前述したとおりである。一方、再循環120分以降の CCI は、2群とも虚血前値の60%前後に低下し、2群間に有意差を認めなかった。すなわち、CCI が60%程度に低下しても、予後にはあまり影響がないと考えられる所見であった。Michenfelder ら²²も同様の報告をしているが、CCI の低下が予後に対して良い効果を示すとは決して考えられない。CCI がど

の程度まで低下しても予後に関係しないかの限界を見い出しておくことは、全脳虚血後の治療にとって重要なことであり、今後の研究課題の一つであろう。

脳循環が障害され、脳虚血状態が強度になると、嫌気性代謝による乳酸の産生が増加し、脳細胞内はアシドーシスとなる。しかも、高血糖状態で脳虚血になると、高度のアシドーシスをきたし、ミトコンドリアの機能や微小血管構造、さらには血液-脳関門が障害され、脳障害が増悪するとされている^{9,10}。今回の実験で、好気性代謝と嫌気性代謝の割合を示す指標と言われている L/P 比は、動脈血でも SSS 血でも、2群間に有意差を認めなかった。しかし、SSS 血の血糖値、ピルビン酸値および乳酸値は、再循環後少なくとも30分までは15分間群の方が有意に高値を示した。脳細胞内の糖代謝については調査しなかったが、再循環直後、脳細胞内の血糖値、ピルビン酸値および乳酸値も同様に高値であった可能性が高い。このことは、15分間群で脳障害が増悪した原因の一つであると考えられた。

今回の実験では、SSS から採取した血液が脳全体を灌流したものと見なしている。また、動物の神経学的予後を実際に確認していない。したがって、結果の解釈には若干の注意が必要であろう。しかし、大動脈遮断法を用いて全脳虚血時間を正確に規定した今回の実験により、心肺停止時間が長いと脳波の回復が遅れるという臨床上の所見が再確認された。また、全脳虚血時間が長いと、再循環直後の CBF や CCI の増加が強いこと、脳波の再出現と CMRO₂ の回復の時間的解離が大きくなること、SSS 血の血糖値、ピルビン酸値および乳酸値が上昇することなどが確認された。なお、これらの変化は、脳障害をさらに悪化させる原因にもなり得ると考察された。上記の変化を人為的に調整した際、脳機能の回復がどのようになるかを調査することが、今後の重要課題であると考えられる。

結 論

雑種の成熟イヌ24頭を用い、神経機能障害を残さない全脳虚血時間として5分間群を、機能障害を確実に残す虚血時間として15分間群を設定し、2群の脳波および脳循環・代謝の回復過程を比較検討し、以下の結論を得た。

1. 再循環10~20分後における15分間群の CBF は、5分間群より有意に高値を示し、虚血前値の2倍近くであった。
 2. 15分間群は5分間群より、脳波の再出現が47分遅かった。
 3. 15分間群で脳波の再出現は CMRO₂ の回復時期より29.7分前後遅れて認められたが、5分間群で両者はほぼ同時期に認められた。
 4. 再循環10分後における15分間群の CCI は、5分間群より有意に高値を示し、虚血前値の3倍近くまで増加し、その持続時間も再循環30分後まで続いた。
 5. 15分間群は5分間群より、再循環後30分以内の SSS 血の血糖値、ピルビン酸値および乳酸値が高値であった。
- 以上より、全脳虚血時間が長いと、再循環直後の CBF や CCI の増加が強いこと、再循環後の脳波の再出現が遅いこと、脳波の再出現と CMRO₂ の回復の時間的解離が大きくなること、再循環直後の SSS 血の血糖値、ピルビン酸値および乳酸値が上昇することが確認された。これらの変化を人為的に調整した際の脳機能の回復を調査することが、今後の課題であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師小林 勉教授に深甚の謝意を表します。また、適切な御助言を頂きました山本 健助教授および高岡市民病院麻酔科遠山一喜部長、実験の実施に御協力頂いた吉田 豊助手、榎田康彦助手、李 文志博士はじめ麻酔・蘇生学教室の諸先生および実験助手の方々に心から感謝いたします。

本論文の要旨は第13回日本蘇生学会(弘前)において発表した。

文 献

- 1) Zimmerman, J. M. & Spencer, F. C.: The influence of hypothermia on cerebral injury resulting from circulatory occlusion. *Surg. Forum*, 10, 216-218 (1959).
- 2) Brockman, S. K. & Jude, J. R.: The tolerance of the dog brain to total arrest of circulation. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 103, 74-80 (1960).
- 3) 近藤正得: イヌの脳虚血時間と神経学的予後に関する実験的研究. *麻酔*, 40, 1228-1241 (1991).
- 4) 塚原 勲: イヌにおける全脳虚血限界時間および虚血後神経機能の回復過程. *麻酔*, 36, 1737-1746 (1987).
- 5) Guyton, A. C., Jones, C. E. & Coleman, T. G.: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*, 2nd ed., p12, W. B. Saunders, Philadelphia Toront London, 1973.
- 6) 遠山一喜, 吉田 豊, 廣田幸次郎, 小林宏充, 山本 健, 小林 勉, 村上誠一: 上行大動脈遮断による全脳虚血犬モデルの検討. *麻酔*, 37, 1341-1345 (1985).
- 7) Dietrich, W. D., Alonso, O. & Busto, R.: Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*, 24, 111-116 (1993).
- 8) Pulsinelli, W. A., Waldman, S., Rawlinson, D. & Plum, F.: Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: A neuropathologic study in the rat. *Neurology*, 32, 1239-1246 (1982).
- 9) Lanier, W. L., Stangland, K. J., Scheithauer, B. W., Milde, J. H. & Michenfelder, J. D.: The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: Examination of a model. *Anesthesiology*, 66, 39-48 (1987).
- 10) Nakakimura, K., Fleischer, J. E., Drummond, J. C., Scheller, M. S., Zornow, M. H., Grafe, M. R. & Shapiro, H. M.: Glucose administration before cardiac arrest worsens neurologic outcome in cats. *Anesthesiology*, 72, 1005-1011 (1990).
- 11) Ames, A. III., Wright, R. L., Kowada, M., Thurston, J. M. & Majno, G.: Cerebral ischemia: II. The no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.*, 52, 437-447 (1969).
- 12) Hossmann, K. A., Lechtape, G. H. & Hossmann, V.: The role of cerebral blood flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia. *Z. Neurol.*, 204, 281-299 (1973).
- 13) Nemoto, E. M., Snyder, J. V., Carroll, R. G. & Morita, H.: Global ischemia in dogs: cerebrovascular CO₂ reactivity and autoregulation. *Stroke*, 6, 425-431 (1975).
- 14) Miller, C. L., Alexander, K., Lampard, D. G., Brown, W. A. & Griffiths, R.: Local cerebral blood flow following transient cerebral ischemia: effect of arterial PCO₂ on reperfusion following global ischemia. *Stroke*, 11, 542-548 (1980).
- 15) Kågström, E., Smith, M. L. & Siesjö, B. K.: Cerebral circulatory responses to hypercapnia and hypoxia in the recovery period following complete and incomplete cerebral ischemia in the rat. *Acta Physiol. Scand.*, 118, 281-291 (1983).
- 16) Koch, K. A., Jackson, D. L., Schmiedl, M. & Rosenblatt, J. I.: Total cerebral ischemia: effect on alterations in arterial PCO₂ on cerebral microcirculation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 4, 343-349 (1984).
- 17) Leffler, C. W., Beasley, D. G. & Busija, D. W.: Cerebral ischemia alters cerebral microvascular reactivity in newborn pigs. *Am. J. Physiol.*, 257, H266-H271 (1989).
- 18) Helfaer, M. A., Kirsch, J. R., Haun, S. E., Koehler, R. C. & Traystman, R. J.: Age-related cerebrovascular reactivity to CO₂ after cerebral ischemia in swine. *Am. J. Physiol.*, 260, H1482-H1488 (1991).
- 19) Christopherson, T. J., Milde, J. H. & Michenfelder, J. D.: Cerebral vascular autoregulation and CO₂ reactivity following onset of the delayed postischemic hypoperfusion state in dogs. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 13, 260-268 (1993).
- 20) Ginsberg, M. D., Budd, W. W. & Welsh, F. A.: Diffuse cerebral ischemia in the cat: I. Local blood flow during severe ischemia and recirculation. *Ann. Neurol.*, 3, 482-492 (1978).
- 21) Karlsson, B. R., Grögaard, B., Gerdin, B. & Steen, P. A.: The severity of postischemic hypoperfusion increases with duration of cerebral ischemia in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 38, 248-253 (1994).
- 22) Michenfelder, J. D. & Milde, J. H.: Postischemic canine cerebral blood flow appears to be determined by cerebral metabolic needs. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 10, 71-76 (1990).
- 23) Sakabe, T., Nagai, I., Ishikawa, T., Takesita, H., Masuda, T., Matsumoto, M. & Tateishi, A.: Nicardipine increases cerebral blood flow but does not improve neurologic recovery in a canine model of complete cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 6, 684-690 (1986).
- 24) Heiss, W. D. & Rosner, G.: Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann. Neurol.*, 14, 294-301 (1983).
- 25) Pulsinelli, W. A., Briery, J. B. & Plum F.: Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann. Neurol.*, 11, 491-498 (1982).
- 26) Siesjö, B. K.: Mechanism of ischemic brain damage. *Crit. Care Med.*, 16, 954-963 (1988).
- 27) Kirino, T.: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.*, 239, 57-69 (1982).

- 28) Suzuki, R., Yamaguchi, T., Li, C. L. & Klatzo, I.: The effects of 5-minute ischemia in mongolian gerbils: II. Changes of spontaneous neuronal activity in cerebral cortex and CA1 sector of hippocampus. *Acta Neuropathol.*, **60**, 217-222 (1983).
- 29) Arai, H., Passonneau, J. V. & Lust, W. D.: Energy metabolism in delayed neuronal death of CA1 neurons of the hippocampus following transient ischemia in the gerbil. *Metab. Brain Dis.*, **1**, 263-278 (1986).
- 30) 小野寺宏: 脳虚血時の神経細胞破壊過程. *病態生理*, **10**, 359-366 (1991).
- 31) Siejö, B. K. & Bengtsson, F.: Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: A unifying hypothesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **9**, 127-140 (1989).
- 32) Choi, D. W.: Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurol. Sci.*, **11**, 465-469 (1988).
- 33) 工藤佳久: 虚血後の神経細胞死における Ca^{2+} のかわり. 脳虚血の分子医学 (桐野高明編), 第1版, 53-66頁, 羊土社, 東京, 1994.
- 34) 武下 浩, 下地恒毅: 麻酔時の脳代謝. *神経麻酔学*, 第1版, 247-250頁, 医歯薬出版, 東京, 1972.

Changes of Electroencephalogram, Cerebral Circulation and Metabolism following Complete Cerebral Ischemia in Dogs Ichiro Mori, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **104**, 590—599 (1995)

Key words cerebral circulation and metabolism, complete cerebral ischemia, electroencephalogram, ischemic time

Abstract

To find out better methods of reducing neural after-effects following cardiac arrest, 24 mongrel dogs were subjected to 5 min (5-min group, n=12) or 15 min (15-min group, n=12) of complete cerebral ischemia, and the recovery course of electroencephalogram (EEG), cerebral circulation and metabolism were compared between the two groups. Complete cerebral ischemia was induced by clamping the ascending aorta under anesthesia with 40% oxygen, 60% nitrogen and 0.2% halothane. The EEG, cerebral blood flow (CBF), cerebral metabolic rate for oxygen ($CMRO_2$), blood gas analysis, blood glucose, pyruvate and lactate were periodically determined for 360 min after cerebral ischemia. Reappearance time of EEG was significantly earlier in the 5-min group (7.6 ± 1.0 min, $\bar{x} \pm SEM$) than in the 15-min group (54.3 ± 3.8 min) ($P < 0.0001$). The level of CBF in the 5-min group did not significantly increase after recirculation, but that in the 15-min group increased to $194 \pm 23\%$ of the preischemic value at 20 min ($P < 0.05$). Recovery time of $CMRO_2$ to the preischemic values was significantly shorter in the 5-min group (13.5 ± 2.2 min) than in the 15-min group (24.6 ± 4.0 min) ($P < 0.05$). Therefore, dissociation time between reappearance of EEG and recovery of $CMRO_2$ was significantly longer in the 15-min group (29.7 ± 4.0 min) than in the 5-min group (-5.9 ± 2.0 min) ($P < 0.0001$). Cerebral circulatory index (CCI) at 10 min after recirculation was significantly higher in the 15-min group (0.40 ± 0.05) than in the 5-min group (0.19 ± 0.01) ($P < 0.05$). Values of blood glucose, pyruvate and lactate in superior sagittal sinus (SSS) were significantly higher in the 15-min group than in the 5-min group ($P < 0.05$) during the first 30 min after recirculation. It is known that the 15-min group shows severe neural after-effects of complete cerebral ischemia but the 5-min group does not. The differences between the two groups, therefore, were thought to be not only the results brought by the duration of the complete cerebral ischemia but also the causes of the neural after-effects. It was concluded from these results and considerations that the neural after-effects of patients resuscitated from cardiac arrest could be reduced by procedures to shorten the dissociation time between reappearance of EEG and recovery of $CMRO_2$, to prevent an abnormal increase of CBF and CCI, and to decrease glucose and its intermediate metabolites (pyruvate and lactate) of SSS blood to the adequate levels.