

# Prediction of Reversibility of Cerebral Functions Evaluated by Somatosensory Evoked Potentials in Experimental Transient Focal Cerebral Ischemia in Cats

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8177">http://hdl.handle.net/2297/8177</a>

# 一過性局所脳虚血モデルにおける体性感覚誘発電位からみた 脳機能の可逆性に関する研究

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山下純宏教授)

南 出 尚 人

(平成2年1月27日受付)

体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential, SEP) が脳機能の可逆性の予知に有用か否かを、一過性中大脳動脈 (middle cerebral artery, MCA) 閉塞モデル (ネコ) において検討した。ペントバルビタール浅麻酔、非動化したネコ42匹を用いた。左正中神経刺激による SEP を右大脳半球の後S状回 (posterior sigmoid gyrus) にて測定し、その近接部位で局所脳血流 (local cerebral blood flow, 1-CBF) を熱勾配式組織血流計を用い連続的に測定した。虚血作成のため、右 MCA を経眼窩的に視神経外側でクリップを用い閉塞した。SEP の皮質成分が閉塞中に一過性に平坦化するが以後再び回復した24匹 (I 群) と回復せず平坦化したままの12匹 (II 群) を認めた。SEP の皮質成分が平坦化してから血流を再開通させるまでの閉塞時間により、I 群を30分閉塞亜群 (8 匹), 60分閉塞亜群 (8 匹), 120分閉塞亜群 (8 匹) に分け、II 群を30分閉塞亜群 (6 匹), 60分閉塞亜群 (6 匹) に分けた。他に4匹を MCA を露出しただけのコントロール群とし、2匹を SEP の導出部位決定のためのマッピングに用いた。I, II 群は再開通後6時間まで、コントロール群は MCA 露出後10時間まで SEP と 1-CBF を経時的に記録した。実験終了後、脳標本を採取しテトラゾリウム (2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride, TTC) 染色にて梗塞部位を判定した。I 群では閉塞中の 1-CBF が閉塞前値の  $19.3 \pm 4.4\%$  ( $11.3 \pm 2.6 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ : 平均値 ± 標準誤差) に減少し、SEP の皮質成分の振幅 (V) は閉塞時間に関係なく各亜群とも再開通後6時間で閉塞前値以上に回復した。一方、II 群では閉塞中の 1-CBF が閉塞前値の  $7.3 \pm 1.3\%$  ( $4.3 \pm 0.7 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ ) に減少した。II 群における V は30分閉塞亜群において再開通後6時間で閉塞前値以上に回復するのに対し、60分閉塞亜群では再開通後2時間で閉塞前値の  $22.0 \pm 8.4\%$  までしか回復せず、以後再び減少した。II 群の V 平均値には再開通後に上記の2亜群間で有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。梗塞巣は36匹中10匹にみられた。再開通後6時間の V が閉塞前値の10%未満の6匹全例 (すべて大脳皮質および尾状核梗塞)、10%以上100%未満の3匹中1匹 (尾状核梗塞のみ)、そして100%以上の27匹中3匹 (大脳皮質梗塞1匹、尾状核梗塞2匹) に梗塞巣が認められた。このうち V が閉塞前値の10%以上に回復した30匹中の1匹にのみ著明な頂点間 (知覚野起源の陽性波 - Erb 点陰性波) 潜時の延長と皮質梗塞が認められた。これらの結果より、閉塞中に SEP の皮質成分が平坦化したままの場合 (II 群) では、平坦化以後30分以内に再開通しなければ、SEP は回復せず、大脳皮質を含めた広範な脳梗塞に移行すると考えられた。これに対して平坦化以後30分以内に SEP が回復する場合 (I 群) では、閉塞時間 (120分以内) に関係なく再開通後に SEP は回復し、知覚伝導路に関与しない部位の小梗塞にとどまると考えられた。以上より、脳血流遮断時において、SEP は血流再開後の脳機能の回復を予知する上で有用なモニターであることが判明した。

**Key words** focal cerebral ischemia, somatosensory evoked potential, cerebral blood flow, tetrazolium, cat

Abbreviations: HE, hematoxylin and eosin; 1-CBF, local cerebral blood flow; MCA, middle cerebral artery; SEP, somatosensory evoked potential; TTC, 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride

破裂脳動脈瘤症例に対するクリッピング手術や内頸動脈狭窄症例に対する内膜剝離術の際、一時的に主幹動脈の血流遮断を必要とすることが多い<sup>11-13)</sup>。血流遮断を解除した再開通後に不可逆的な神経症状を引き起こしたり<sup>1)</sup>、脳梗塞が発生することがしばしば経験される。近年、血流遮断による脳虚血損傷が可逆的か否かを評価するため、体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential, SEP)<sup>14-16)</sup>、聴性脳幹電位、脳波<sup>16)</sup>等による術中モニターが普及している。とりわけ、SEP は脊髄より視床を介し大脳知覚野へ至る後索系の上行路に深く関与しており<sup>8)</sup>、この伝導路の機能を知る有用な検査である。上肢刺激による SEP は中大脳動脈 (middle cerebral artery, MCA) 領域の病変と密接に関係し<sup>8)</sup>、ヒトでは MCA の血流遮断許容時間は SEP の消失後 2 分以内であるとの報告がある<sup>1)</sup>。しかし、この許容時間については、ヒトでは系統的に実験できないために諸家の意見の一致をみていない。脳虚血時における SEP の単なる経時的変化についての報告は多いが<sup>7-9)</sup>、SEP により脳組織の可逆性と脳機能の回復を予測し得るか否かを詳細に検討した報告は少ない<sup>1)</sup>。

動物実験における脳梗塞巣の形態学的判定方法として、コンピューター断層スキャン<sup>10)</sup>、核磁気共鳴画像<sup>11)</sup>を用いた放射線学的診断法や India ink<sup>8)</sup>、Evans-blue 色素注入法<sup>10)</sup>などがある。これに対し心筋梗塞標本の梗塞部位を判定する方法としてテトラゾリウム (2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride, TTC) 染色の有用性が報告されている<sup>12-14)</sup>。この染色法は、ミトコンドリア内膜中の電子伝達系に関与する脱水素酵素 (dehydrogenase) 活性を表すことより、脳代謝の面から細胞の不可逆的变化を容易に評価しうる方法である<sup>15)</sup>。

本研究は一過性局所脳虚血モデル (ネコ) において、血流遮断時における SEP の所見から、血流再開後の SEP さらに脳機能の回復が予測可能か否かについて検討し、また SEP の回復の有無とテトラゾリウム染色により判定した梗塞巣との関連について検討することを目的として行われた。

#### 材料および方法

実験動物には体重 2.0~4.5kg のネコ 42 匹を使用した。ベントバルビタール 25mg/kg の静脈麻酔下に静脈路の確保、気管切開および気管内挿管を行った。人工呼吸器 665 型 (Harvard, South Natick, U.S.A.) で呼吸を維持した。動脈血ガス分析を適宜行い、動脈血酸素分圧を 70~90mmHg、動脈血炭酸ガス分圧を

32~38mmHg となるように 1 回換気量および呼吸数を調節した。股動脈にカテーテルを挿入し、圧トランスデューサー MP-4 型 (日本光電, 東京) を用いて持続血圧測定を行い、平均血圧を 110~140mmHg に維持した。また加温用ブランケットを用いて体温を直腸温で 37~38°C に維持した。麻酔導入後には臭化パンクロニウム 0.1mg/kg を適宜静注して非動化した。手術操作に際しては切開部位に 0.5% キシロカインを注射した。

ネコ定位脳手術装置に頭部を固定し、頭部正中に線状皮切を加え頭蓋骨を露出した。第一次知覚野である後 S 状回 (posterior sigmoid gyrus) 直上に小開頭を行った後<sup>16-18)</sup>、硬膜上に銀ボール電極を SEP 測定のための記録電極として設置した。その近接する硬膜を小切開し、脳表に脳血流測定用プローブ TGD-8 型 (バイオメディカルサイエンス, 金沢) を設置した。右眼球を摘出した後、手術用顕微鏡下に、経眼窩的に右 MCA 起始部を露出した<sup>19)</sup>。

手術侵襲による直接の影響を少なくするため MCA 露出 2 時間後に実験を開始した。比較のためにコントロールとして MCA 閉塞前の SEP および局所脳血流 (local cerebral blood flow, l-CBF) を測定した。次に Zen 式クリップ 10-b 型 (欧和通商, 東京) を用い視神経外側で MCA を閉塞し、綿花にて髄液の漏出を防止した<sup>19,20)</sup>。閉塞群 (36 匹) および MCA を露出しただけのコントロール群 (4 匹) を作成した。閉塞群については再開通後 6 時間まで、コントロール群については MCA 露出後 10 時間まで、SEP および l-CBF を経時的に記録した。実験終了後に塩化カリウムを静注して屠殺し、5 分以内に脳標本を採取した。直ちに未固定標本を 5mm 幅で冠状断とし、後 S 状回のあるスライス、その 5mm 後方および 10mm 後方の 3 種のスライスを使用した。<sup>18)</sup>

#### I. SEP の記録方法

中枢側を陰性にした 1 対のスライド式刺激電極 (ユニクメディカル, 大阪) を、手関節部で露出した正中神経に固定した。誘発電位記録装置 Evomatic 4000 型 (Dantec, Skovlunde, Denmark) を用いて、矩形波電流 (持続 0.2msec, 強さ 1mA) により 3/sec の頻度で 100 回電気刺激した。SEP の大脳皮質導出部位の決定のための予備実験として、2 匹のネコを用いて大脳皮質硬膜上より SEP のマッピングを行った。その結果、SEP の記録は最も大きな波形が得られた後 S 状回の硬膜上の 2 カ所から行うこととした。基準電極として、顎部に針電極を刺入した。SEP の各波形は Iragai-Madoz ら<sup>21)</sup> および Dong ら<sup>22)</sup> の命名に従い、振

幅と頂点潜時について評価した。さらに、鎖骨上窩 Erb 点と前額部 Epz にそれぞれ記録電極と基準電極を置いて記録した SEP を頂点間潜時の計算に利用した。

SEP の描記には、デジタルプロッター16F01 型 (Dantec) を用い、上向きの振れを陰性とした。60msec の分析時間で 20~2000Hz のフィルターを通して100回の加算平均を行った。

## II. 1-CBF の測定方法

1-CBF の測定には、Peltier 熱勾配式熱クリアランス法<sup>23)</sup>を用いた。直径 8mm 厚さ 3mm の埋め込み式プローブを右大脳半球の後S状回から前外側シルヴィウス回 (anterior ectosylvian gyrus) にかけての脳表に置き<sup>18)</sup>、連続的に熱勾配式組織血流計 BTG-221 型 (バイオメディカルサンエス) で測定し、サーマルアレイレコーダ WS-681 G 型 (日本光電) で記録した。本法より脳血流絶対値を算出するには Carter ら<sup>24)</sup> の式  $F = \Phi (1/\Delta V - 1/\Delta V_0)$  ( $F$ : 脳血流値,  $\Delta V$ : 熱勾配値) を用いた。プローブにより決定される  $\Phi$ ,  $\Delta V_0$  値は、水素クリアランス法による脳血流値と比較することにより決定した<sup>25)</sup>。

## III. 梗塞部位の判定方法

採取した直後の未固定脳標本から得た上記3種スライスを2%塩化テトラゾリウム (TTC) (和光純薬, 大

阪) 溶液中に37°Cで30分間浸して染色後、10%ホルマリン液にて固定した<sup>19)20)</sup>。固定後3~4日で梗塞部位を判定し、カラーフィルム RD135 型 (富士フィルム, 東京) で写真撮影した。各標本をパラフィンにて包埋後、ヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin and eosin, HE) 染色を行い、光顕で梗塞巣を観察した。

## IV. 統計学的検定法

測定値はすべて平均値±標準誤差で表現した。各群間の平均値の差の検定には、血圧、動脈血ガス分析データおよび体温については一元配置分散分析を行った。1-CBF, SEP の振幅および潜時については2群の場合は Wilcoxon の順位和検定を行い、3群以上の場合は Kruskal-Wallis の順位和検定後に Hollander-Wolfe 法による多重比較を行った。いずれも  $p < 0.05$  を有意とした。

## 成 績

### I. SEP の波形の決定

右大脳半球硬膜上の各部位より SEP を記録した (図1)。記録部位は 5mm 間隔で冠状縫合の 15mm 前方から 5mm 後方まで、外側 5mm から 20mm までとした。図1の記録部位8に示される後S状回の直上で振幅が最も大きい大脳知覚野起源の陽-陰2相性の波形が記録され、その前後で極性が逆転した。この部位

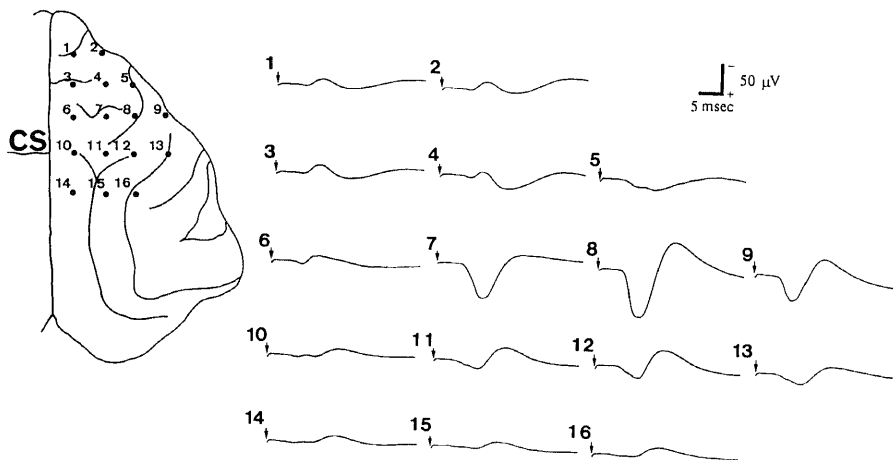


Fig. 1. Somatosensory evoked potentials (SEPs) recorded from the sensorimotor cortex in the right hemisphere by electric stimulation of the left median nerve in a control cat without middle cerebral artery (MCA) occlusion. The frequency of stimulation was 3 Hz. One hundred evoked potentials were averaged. The intensity of the electric stimuli were 1 mA in all the experiments. Left: Diagram of recording sites in the right hemisphere. CS, coronal suture. Right: SEP waveforms recorded from 16-channel array. Stimulation was given at the time indicated by the arrow.

での記録を拡大表示したものが図2の上段である。最初の陽性波をP、それに続く陰性波をNと呼ぶことにした。両頂点の電位差を Branstor ら<sup>7)</sup>に従い振幅Vとした。図1の記録部位4にて視床起源の陽性波が最初に認められた。その陽性波に引き続く陰-陽-陰の4相性の波形が記録された。この部位での記録を拡大表示したものが図2の中段である。ここでの各波形の命名法は Dong ら<sup>8)</sup>に従い、それぞれ  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$  とした。図2の下段は頂点間潜時の測定の際に用いた Erb 点で得られた波形を示す。

## II. 亜群の分類

SEP の皮質成分が MCA 閉塞中に一過性に平坦化したのが以後再び回復した24匹 (I群) と回復せず皮質

成分が平坦化したままの12匹 (II群) が認められた。I, II群のそれぞれの代表例について 1-CBF と SEP の経時的变化を図3に示す。I群では MCA 閉塞後10分で皮質成分が平坦化し、20分まで平坦化が持続したが、以後回復し続け70分では閉塞前の80%の振幅に回復した。II群では閉塞中に皮質成分の回復を認めなかった。MCA の血流遮断を解除し再開通させると、I群では皮質成分の反応は改善し続け、2時間後には閉塞前のものに回復した。これに対しII群では回復は緩徐で、2時間後では閉塞前の30%の回復にとどまった (図3)。I群 (24匹) を SEP の皮質成分が平坦化してから血流を再開通させるまでの閉塞時間により30分、60分、120分閉塞亜群の各亜群8匹ずつに分け、

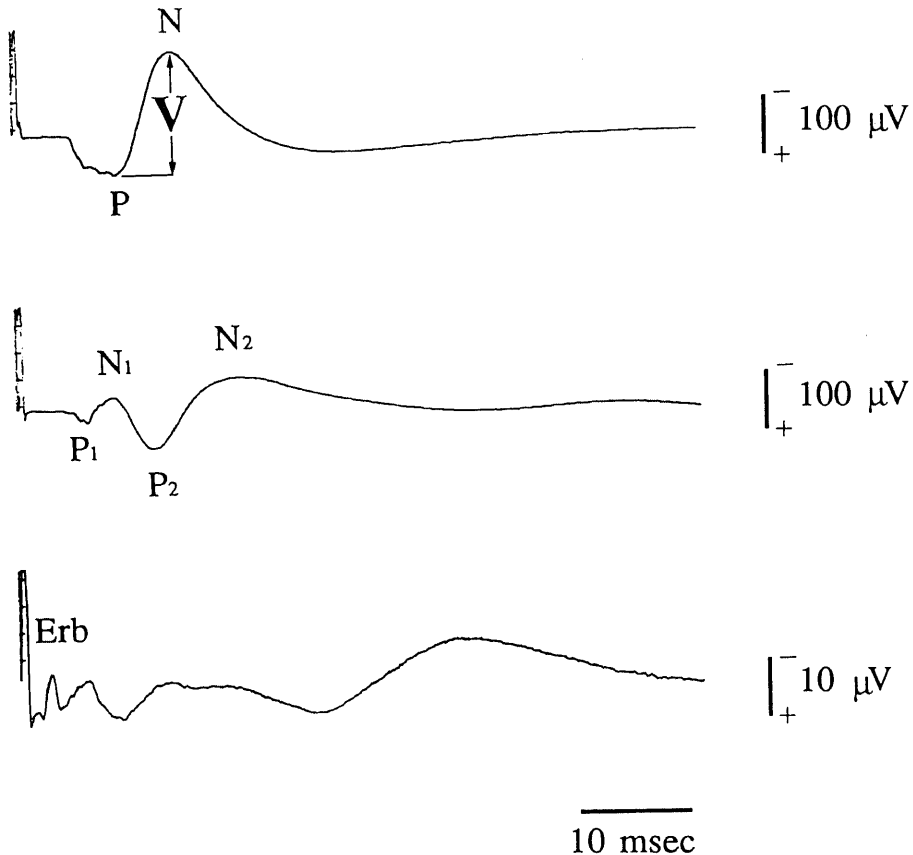


Fig. 2. Somatosensory evoked potentials (SEPs) recorded at the primary sensory cortex (upper trace at recording site 8, middle trace at recording site 4 in Fig. 1) and at Erb's point (lower trace) by median nerve stimulation in a control cat. SEPs were recorded for 60 msec after stimulation. P, the first positive wave; N, the first negative wave in the upper trace; V, amplitude of the primary evoked response.  $P_1$ , the first positive wave;  $P_2$ , the second positive wave;  $N_1$ , the first negative wave;  $N_2$ , the second negative wave in the middle trace.

II群(12匹)を同様に30分, 60分閉塞亜群の各亜群6匹ずつに分けて比較した。

各亜群の閉塞前, 中, 後の平均血圧, 動脈血ガス分析データおよび体温はそれぞれが生理的範囲に保たれ, 各亜群間で有意差は認められなかった(表1)。

### III. 1-CBF と SEP の振幅 V の回復経過

I群では, 1-CBFはMCA閉塞直後より全例急激に減少して30分閉塞亜群, 60分閉塞亜群, 120分閉塞亜群においてそれぞれ閉塞前値の,  $7.3 \pm 2.7\%$  ( $4.5 \pm 1.7 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ ),  $20.0 \pm 7.4\%$  ( $11.8 \pm 4.4 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ ),  $21.1 \pm 7.0\%$  ( $11.8 \pm 3.9 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ )まで減少した。各群とも再開通直前には $9.3 \pm 4.4\%$  ( $5.8 \pm 2.7$

$\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ ),  $20.4 \pm 7.7\%$  ( $12.0 \pm 4.5 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ ),  $28.1 \pm 9.0\%$  ( $15.7 \pm 5.0 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ )となり閉塞直後の値に比べて僅かに増加した。再開通後, 各亜群とも1-CBFは一過性に閉塞前の脳血流値を越える血流増加を示し, 再開通1時間以後に安定した。I群の1-CBF平均値には再開通後の各時間において3亜群間で有意差は認められなかった(図4-A)。I群におけるSEPのVは各亜群とも閉塞5~15分後に一過性に閉塞前値の10%未満となった。しかし, Vはそれ以後次第に回復し, 再開通直前には30分閉塞亜群, 60分閉塞亜群, 120分閉塞亜群でそれぞれ $48.9 \pm 7.1\%$ ,  $59.4 \pm 14.7\%$ ,  $70.9 \pm 13.5\%$ まで回復した。再開通後

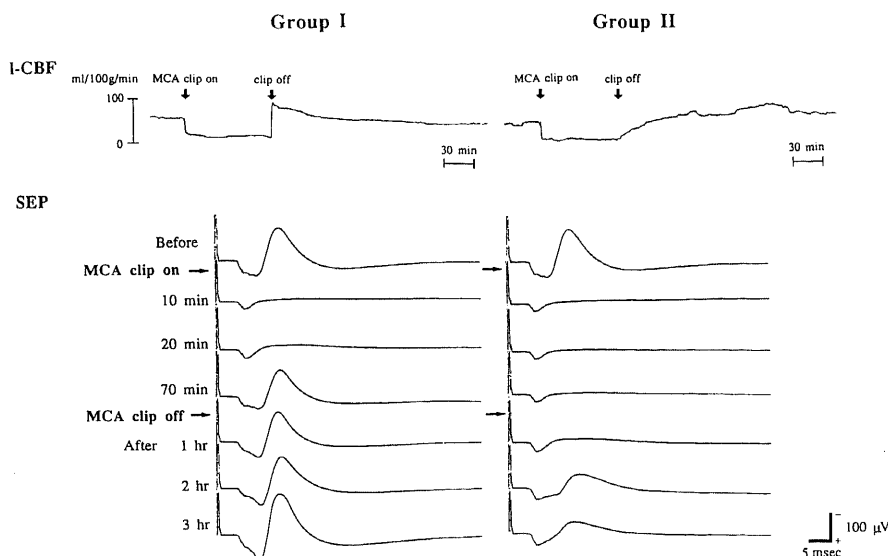


Fig. 3. Sequential changes in SEP and local CBF (1-CBF) measured at the primary sensory cortex in two groups of cats (groups I and II), this division being based on the response of cortical components of SEP to MCA occlusion. Cortical components which disappeared after occlusion reappeared in group I ( $n=24$ ), but not in group II ( $n=12$ ).

Table 1. Summary of blood pressures, blood gases and rectal temperatures in animal groups I and II

Group	Duration of ischemia (min)	No. of cats	MBP (mmHg)			PH	Pco <sub>2</sub> (mmHg)	Po <sub>2</sub> (mmHg)	Temp (°C)
			Before	During MCA occlusion	After				
I	30	8	137.0±5.4	131.7±4.9	131.4±5.5	7.37±0.02	35.7±1.8	85.0±5.0	37.7±0.2
	60	8	134.4±5.9	132.1±4.3	135.0±3.3	7.39±0.01	35.1±1.0	79.7±4.5	37.7±0.2
	120	8	137.9±4.5	136.1±3.9	130.9±3.6	7.41±0.02	34.3±0.9	83.5±2.5	37.6±0.1
II	30	6	122.3±4.7	119.1±2.7	122.2±4.2	7.38±0.03	35.6±1.4	79.5±2.5	37.9±0.1
	60	6	134.2±3.3	119.7±5.7	127.5±5.1	7.39±0.03	36.5±2.1	75.7±7.3	37.6±0.2
Control	—	4	133.5±4.5	125.0±2.0	125.0±2.0	7.40±0.05	34.1±1.6	82.0±4.8	37.8±0.1

Values are means±SE. Control, sham-operated group; MBP, mean blood pressure.

もVは徐々に回復し、再開通後2時間でほぼ閉塞前値まで、再開通後6時間では閉塞前値以上に回復した。I群のV平均値には再開通後の各時間において3亜群間で有意差は認められなかった(図4-B)。

II群では、1-CBF閉塞直後より30分閉塞亜群、60分閉塞亜群においてそれぞれ閉塞前値の $6.7 \pm 1.8\%$  ( $4.0 \pm 1.1 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ )、 $7.8 \pm 2.0\%$  ( $4.6 \pm 1.2 \text{ ml}/$

$100 \text{ g}/\text{min}$ )まで減少し、再開通直前にはさらに $5.0 \pm 2.3\%$  ( $3.0 \pm 1.4 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ )、 $1.3 \pm 0.7\%$  ( $0.8 \pm 0.4 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ )まで減少した。再開通後、30分閉塞亜群では、1-CBFはI群より軽度であったが長時間にわたる一過性に閉塞前の脳血流値を越える血流増加を示し、再開通後4時間で閉塞前値に回復した。これに対し、60分閉塞亜群では、1-CBFは再開通後1時間で

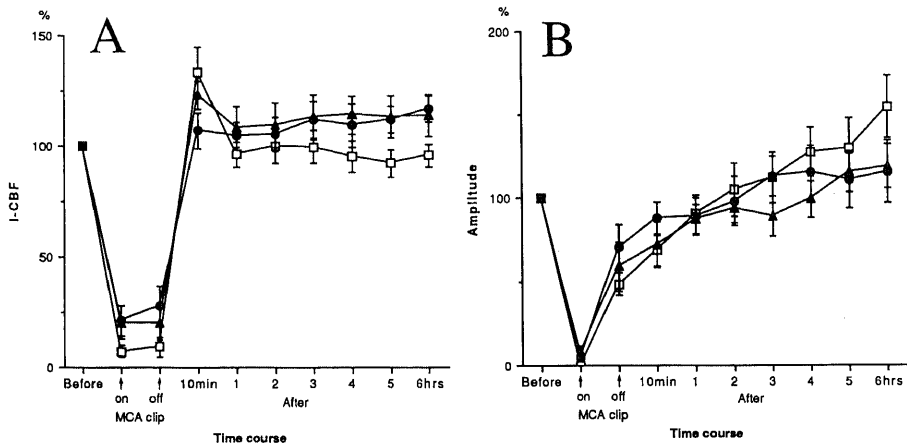


Fig. 4. Changes in 1-CBF (A) and SEP amplitude (B) induced by temporary MCA occlusion in group I. The animals were divided into three subgroups according to occlusion time as follows:  $\square$ , 30-min occlusion subgroup ( $n=8$ ),  $\blacktriangle$ , 60-min occlusion subgroup ( $n=8$ ),  $\bullet$ , 120-min occlusion subgroup ( $n=8$ ). Local CBF changed in a similar time course and SEP also did so after recirculation in the three subgroups. Differences in 1-CBF and in SEP among the three subgroups were evaluated by Kruskal-Wallis's test. Values are means  $\pm$  SE.

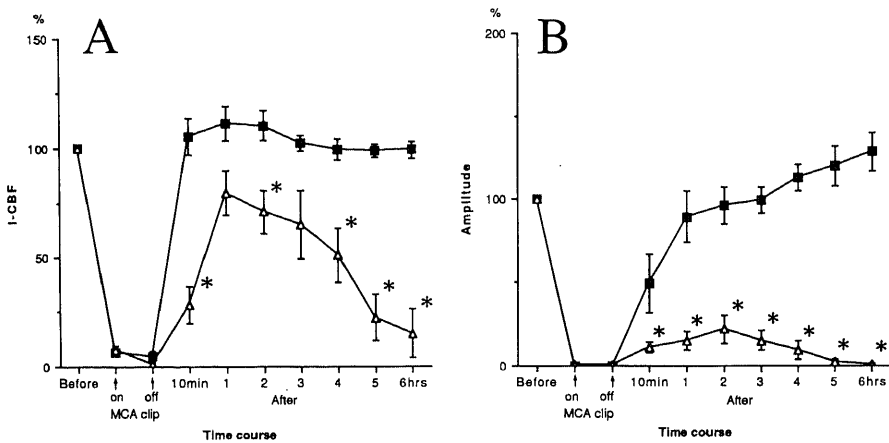


Fig. 5. Changes in 1-CBF (A) and SEP amplitude (B) induced by temporary MCA occlusion in group II. The animals were divided into two subgroups according to occlusion time as follows:  $\blacksquare$ , 30-min occlusion subgroup ( $n=6$ ),  $\triangle$ , 60-min occlusion subgroup ( $n=6$ ). Differences in 1-CBF and in SEP between the two subgroups were evaluated by Wilcoxon's test. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$  (\*). Values are means  $\pm$  SE.

79.5±10.0% (46.9±5.9ml/100g/min) まで徐々に回復した後、再び減少した。II群の 1-CBF 平均値には再開通後10分, 2, 4, 5, 6時間において2亜群間で有意差が認められた ( $p < 0.05$ ) (図5-A)。SEP の V は両亜群とも閉塞5~15分後に10%未満となり、閉塞中には不変であった。再開通後、30分閉塞亜群では、V は直後より回復し、再開通後3時間でほぼ閉塞前値まで、再開通後6時間では閉塞前値以上に回復した。これに対し、60分閉塞亜群では、V は緩徐に回復し、再開通後2時間で22.0±8.4%までしか回復せず、以後再び減少した。II群の V 平均値には再開通後の全ての時間において2亜群間で有意差が認められた ( $p < 0.05$ ) (図5-B)。

#### IV. SEP の振幅 V と 1-CBF との関係

36匹の各々のネコにおいて、MCA 閉塞中に一定の脳血流値が10分間以上に保たれたときの、脳血流絶対値と V 値を測定した。条件に合致した場合には、1匹の動物でも2回以上測定した。V は各々のネコの閉塞前値を100%としたときの値である。II群では、全例閉塞中の 1-CBF が 8ml/100g/min 未満に減少した。MCA 閉塞による脳虚血では、1-CBF が 8ml/100g/min 未満になると V は10%未満 (2.3±0.6%) に減少し、1-CBF が 8ml/100g/min 以上 20ml/100g/min 未満では V は様々な値 (58.0±9.8%) をとった。1-CBF が 20ml/100g/min 以上では V はおよそ閉塞前値 (95.3±2.0%) であった。8ml/100g/min 未満と 8ml/100g/min 以上 20ml/100g/min 未満の各脳血流値時における V 平均値に有意差が認められた ( $p < 0.05$ ) (図 6)。

#### V. SEP の振幅 V の回復の有無と梗塞部位との関連

テトラゾリウム染色により判定した正常脳と梗塞巣

の代表例を図 7 に示す。ともに後 S 状回の中心を通るスライスである。正常脳は濃赤色を呈するのに対し、梗塞巣は欠損部位として白色を呈した。

MCA を閉塞した36匹中10匹に梗塞巣が認められた。V の回復の有無と梗塞巣発生の有無についての関

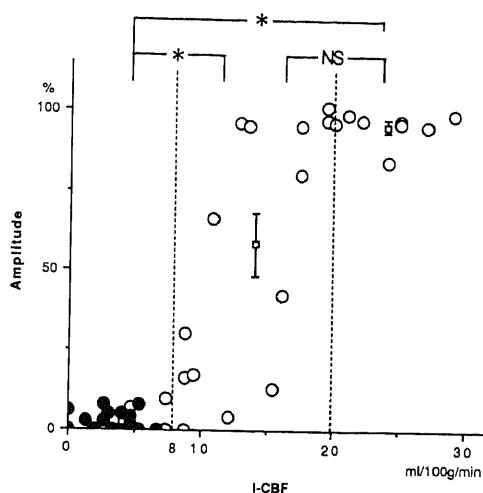


Fig. 6. Relationship between SEP amplitude and 1-CBF after 1-CBF was stable for 10 minutes or longer. ○, group I; ●, group II. A threshold relationship was noted at flow values below 8 ml/100g/min where amplitude significantly decreased to less than 10% the SEP amplitude before MCA occlusion. Differences in SEP amplitude among three CBF ranges (1-CBF < 8ml/100g/min, 8 ≤ 1-CBF < 20, 20 ≤ 1-CBF) were evaluated by Kruskal-Wallis's test followed by Hollander and Wolfe's multiple comparison. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$  (\*). NS, not significant. Open square with vertical line indicates mean ± SE.

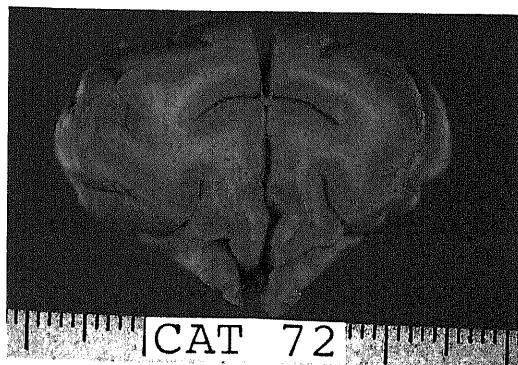


Fig. 7. Tetrazolium staining in normal (left) and infarct brains (right) at the level of the posterior sigmoid gyrus.



係は、再開通後6時間のVにより以下の3群に分けて評価した。①平坦化例(ネコ1~6, 図8)(Vが閉塞前値と比べ10%未満の回復); 6匹中全例に大脳皮質と尾状核頭に広範な梗塞巣が認められた。②不完全回復例(ネコ7, 図8)(10%以上100%未満の回復); 3匹中1匹に尾状核頭に小梗塞巣が認められた。③完全回復例(ネコ8~10, 図8)(100%以上の回復); 27匹中3匹に梗塞巣が認められ、そのうちの2匹に尾状核頭に小梗塞巣が認められ、1匹(ネコ8, 図8)に大脳皮質と尾状核頭に梗塞巣が認められた(表2および図8)。

テトラゾリウム染色にて梗塞巣と判定された部位に一致して、HE染色では、灰白質で神経細胞の萎縮と核の濃染が認められ、白質では星状膠細胞(astrocyte)の膨化が認められた。

#### VI. SEPの頂点間潜時の回復経過

II群の60分閉塞亜群(6匹)では経過中にSEPが平坦化したままとなり、潜時が測定不能となった。残りのI群の3亜群(24匹)とII群の30分閉塞亜群(6匹)の30匹では、Vが完全回復したにもかかわらず大脳皮質に梗塞巣を認めた1匹(ネコ8, 図8)を除き、P-Erb頂点間潜時はMCA閉塞中に一過性に延長したが再開通後6時間で $7.75 \pm 0.13$ msecとなりおよそ閉塞前値 $7.70 \pm 0.17$ msecまで回復した。このネコ8を除いた29匹とコントロール群間では、P-Erb頂点間潜時の平均値に再開通後の全ての時間において有意差は認められなかった。これに対して、ネコ8のP-Erb頂点間潜時は再開通後6時間で9.18msecとなり閉塞前値7.68msecより1.5msec著明に延長した(図9-A)。P-Erb頂点間潜時は、ネコ8を除いた29匹で、MCA

閉塞中に一過性に延長したが再開通後6時間で閉塞前値まで回復した。この29匹とコントロール群間では、P-Erb頂点間潜時の平均値に経過中の全ての時間において有意差は認められなかった。またネコ8において経過中にP-Erb頂点間潜時の明らかな延長は認められなかった(図9-B)。

#### 考 察

ヒトの潜時SEPにおけるそれぞれの波形の解剖学的起源については、ほぼ意見の一致をみており<sup>9)27)28)</sup>、容積導体における解剖幾何学的な変化部位がSEPの各波形の発生に重要な役割を果たしている<sup>29)30)</sup>。SEPに関与する後索系知覚伝導路のうちヒトの第一次知覚野を示す陰性波N20は、ネコでは知覚野の位置の違いからヒトとは極性が反対になるため、潜時11.4msecの陽性波すなわちP(図2)に相当すると報告されている<sup>31)</sup>。Dongら<sup>32)</sup>は図2におけるN<sub>1</sub>、P<sub>2</sub>は知覚野の成分で、P<sub>1</sub>、N<sub>2</sub>はそれぞれ視床成分、知覚関連野成分であると報告している。SEPにおける各成分の振幅の減少や消失、または潜時の延長により、末梢神経から大脳皮質に至る知覚伝導路のいずれの部位に障害があるかのおよその局在診断が可能である<sup>9)</sup>。

ヒトのMCAの一時血流遮断(temporary clipping)においてその許容時間を判定しようとした研究は多いが<sup>1)-3)</sup>、安全な血流遮断時間についてまだ確定的な報告はない。脳虚血のモニターとして限られた局所の脳血流を測定するのみでは、重度虚血下での血流測定法の限界や<sup>32)</sup>、虚血時には脳血流が必ずしも脳代謝や脳

Table 2. Relationship between changes of SEP and infarction areas at three brain levels

Changes of SEP	No. of cats	Brain level	Tetrazolium staining	
			Infarction (-)	Infarction (+)
Flat SEP	6	a	1	5(5)
		b	0	6(6)
		c	0	6(6)
Incomplete recovery	3	a	3	0
		b	2	1(0)
		c	3	0
Complete recovery	27	a	27	0
		b	24	3(1)
		c	26	1(1)

a=posterior sigmoid gyrus, b=5 mm posterior to a, c=10 mm posterior to a  
 Parentheses indicate the number of animals which suffered from cortical infarction. Flat SEP, SEP amplitude <10% of the control six hours after recirculation; incomplete recovery, 10% ≤ SEP amplitude <100%; complete recovery, SEP amplitude ≥100%

機能とカップリングしないことより<sup>30)</sup>、血流再開後の脳機能回復を必ずしも予測し得るものではない。これに対し、SEP は知覚伝導路に關与する神経組織における脳血流や脳代謝を統合した脳機能を反映する指標の一つである。本研究において軽度虚血群 (I 群) と重度虚血群 (II 群) の違いは、側副血行路の発達の個体差によると考えられる。閉塞時間に関係なく SEP が回復する I 群のような比較的軽度の虚血では、再開通後 3 時間程度で神経機能の回復がみられると考えられた。これに対し、SEP の皮質成分が平坦化したままの II 群のような重度の虚血では、閉塞時間が神経機能回復の面から重要な因子であり、その臨界時間は、SEP の皮質成分が平坦化してから 30 分以内であると考えられた。

脳虚血モデルにおける再開通後の神経機能の回復は、主に閉塞中の虚血程度とその持続時間に影響される<sup>30)</sup>。Branston ら<sup>7)</sup> は一次知覚野の 1-CBF が 12ml/100g/min 未満では SEP の皮質成分は平坦化し、16ml/100g/min 以上に保たれていれば皮質成分の振幅は影響を受けないと報告している。Heiss ら<sup>7)</sup> は皮質神経細胞の自発放電の記録を行い、1-CBF が 14ml/100g/min 以下の虚血が 45 分間以上続いた場合に神経電気活動の回復が不良であると述べている。本研究では 1-CBF が 8ml/100g/min 未満で SEP は平坦化し、この平坦化が 60 分間続いた場合は再開通後の SEP の回復は不良であった。そして、血流遮断中でも 1-CBF が 20ml/100g/min 以上に保たれた場合には SEP の振幅はほとんど影響を受けず、血流遮断時間

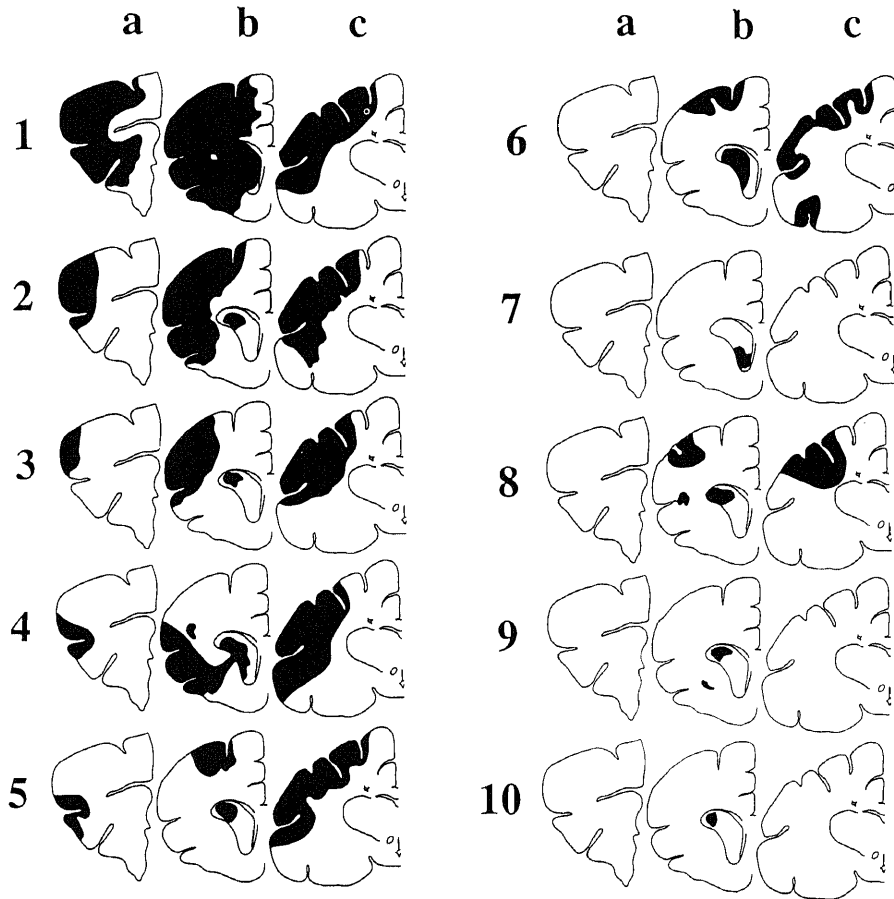


Fig. 8. Tetrazolium vital staining in ten cat brains with right MCA occlusion. Brain slice levels, a, b and c are the same as in Table 2. Diagrams (1~10) show coronal sections of the cat brains at the three brain levels. The shaded regions show areas that failed to react with tetrazolium. Flat SEP was recorded in cats No. 1~6. SEP in cat No. 7 showed incomplete recovery. SEP in cats No. 8~10 showed complete recovery.

に関係なく再開通後の SEP の回復は良好であった。SEP の皮質成分が平坦化した際の臨界脳血流値が本研究と Branston ら<sup>7)</sup>の報告とで 8ml/100g/min と 12ml/100g/min と若干異なるのは、実験方法の違いによると考えられる。記録部位では、Branston ら<sup>7)</sup>は SEP を記録した第一次知覚野から直接 1-CBF を測定したのに対し、本研究ではその近傍にて 1-CBF を測定したことによると思われる。ネコでは上肢の一次知覚野は MCA の灌流領域の辺縁であり<sup>20)35)36)</sup>、本研究では血流遮断の影響を受け易いその近位側で測定したため、SEP が平坦化した際の脳血流値が 8ml/100g/min 未満と低く出た可能性がある。1-CBF 測定方法では、Branston ら<sup>7)</sup>は測定に時間を要する水素クリアランス法<sup>37)</sup>を用いたため脳血流の測定を約20分間隔で非連続的にしか行えなかったのに対し、本研究では熱勾配式法を用いたため連続的に測定でき、微妙な血流変化を捉えることができたためと考えられる。

Tamura ら<sup>38)</sup>は、ネコを用いた MCA の 2 時間閉塞後 2 時間再開通モデルにおいて、24 匹中 8 匹に大脳皮質に広範な梗塞巣を認め、残り 16 匹は皮質に梗塞巣を認めず、両群の虚血中の脳血流値はそれぞれ  $6.8 \pm 0.9$ ,  $25.3 \pm 0.8$  ml/100g/min であったと報告してい

る。本研究での重度虚血群 (II 群) では 1-CBF が 8 ml/100g/min 未満で、テトラゾリウム染色でも大脳皮質に広範な梗塞巣を認めた。Tamura ら<sup>38)</sup>の報告では MCA 閉塞による大脳皮質梗塞例と非梗塞例の発生頻度は 1 : 2 であるが、本研究での II 群、I 群の発生頻度と一致している。ネコではヒトと異なり側副血行路がよく発達しているため重度虚血が起こりにくいと考えられる。ネコの上肢知覚野は後 S 状回の外側部に位置し、主に MCA の血流支配下にあるとされる<sup>39)</sup>。後 S 状回は MCA と前大脳動脈 (anterior cerebral artery, ACA) との分水嶺にあるが<sup>20)</sup>、この部位は血管吻合が豊富であるため<sup>20)</sup>、両者いずれの血管の閉塞に際しても十分な側副血行が得られると考えられる。MCA をクリップした部位と脳梗塞発生部位との関係につき、本研究では、36 匹中 10 匹全例に尾状核に梗塞巣が認められたが、これらは、尾状核への穿通枝を分岐する以前で閉塞が行われたためと考えられる。Kamijyo ら<sup>20)</sup>によれば、MCA から最初の穿通枝が分岐するのは、正中より 3.3~7.8mm (平均 5.1 mm) の位置である。これより近位部で永久閉塞が行われたネコの死亡率が 65% であるのに対し、遠位部でのものは 15% であるとの報告<sup>30)</sup>がある。これは尾状核

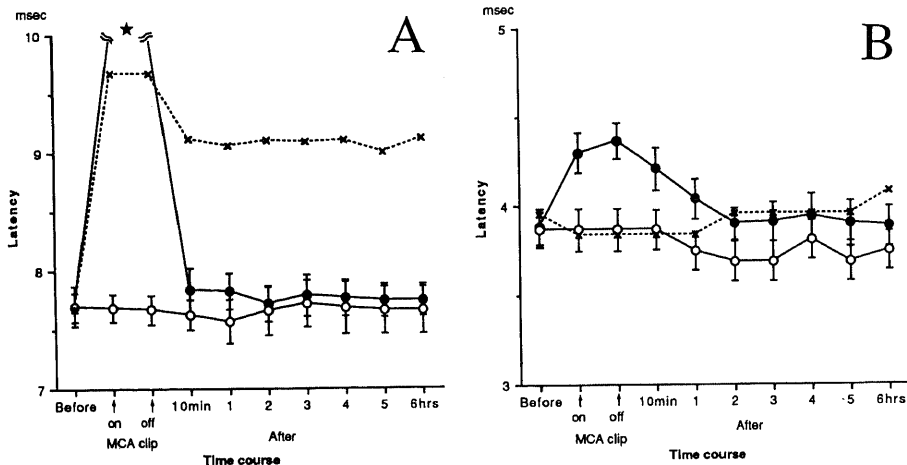


Fig. 9. Changes in interpeak latencies between the evoked potential components of P and Erb's point (A) and between those of P1 and Erb's point (B). ●, groups I (n=24) and the 30-min occlusion subgroup in group II (n=6), except for cat No. 8 (×) shown in Fig. 8; ○, sham-operated group (n=4). In Fig. A, changes in interpeak latency in cat No. 8 appeared to differ from those of the other cats, while changes in the group shown as a closed circle appeared the same as those in the sham-operated group following recirculation. In Fig. B, changes of interpeak latency in cat No. 8 appeared the same as those in the sham-operated group. Differences in both interpeak latencies between the two groups were evaluated by Wilcoxon's test. Values are means  $\pm$  SE. ★, unmeasured latency due to flat SEP.

への側副血行路の発達は大脳皮質と比べ不良のため、より梗塞巣が発生しやすいことを示している。

SEP の回復の有無から梗塞巣の有無を予測できるか否かについては、従来よりほとんど検討されていない。Meyer ら<sup>9</sup>は本研究と同様の MCA 閉塞モデルにおいて、SEP と脳含水量との関係を検討し、SEP の各成分の潜時と皮質成分の振幅の変化より虚血巣の広がりと程度を知ることができると報告している。また Lye ら<sup>10</sup>はラットの MCA 閉塞モデルを用いた慢性期実験にて SEP が消失した 7 匹中 6 匹に大脳皮質に広範な梗塞巣が認められ、SEP が残存したものは皮質損傷は少なかったとし、SEP の有用性を報告している。しかし、SEP が正中神経から大脳知覚野までに行たる知覚伝導路の機能を表わしているため、知覚伝導路に直接関与しない部位の梗塞の有無を SEP より予測することは不可能である。本研究でも SEP の振幅が完全回復したにもかかわらず梗塞巣が発生した 3 匹中 2 匹に尾状核頭部の小梗塞が、残りの 1 匹に知覚関連野の梗塞巣が認められた。一方、SEP の皮質成分が平坦化したままの 6 匹全例に大脳皮質に広範な梗塞巣が認められた。SEP の振幅が完全回復したにもかかわらず皮質梗塞が発生した 1 匹のみに P-Erb 頂点間潜時の著明な延長が認められた。このことは、皮質梗塞を予測するためには振幅のみならず潜時もあわせて考慮すべきことを示唆している。

テトラゾリウム染色は、電子伝達系の中心的役割を果たすミトコンドリア内膜中の脱水素酵素の活性を表現していると考えられ<sup>15</sup>、その酵素活性が保たれている部位では塩化テトラゾリウムが還元され、ホルムアザン (formazan) を形成し濃赤色に染まり<sup>19,41</sup>、その酵素活性が障害されている部位は染まらない。虚血により不可逆的な変化を受けたミトコンドリアは正常の内膜を持たず電子伝達系も持たないとされ<sup>15,42,43</sup>、コハク酸脱水素酵素、NADH 脱水素酵素などの酵素活性が低下しており<sup>15</sup>、テトラゾリウム染色では白色に抜けて見える。テトラゾリウム染色で判定される梗塞部位と HE 染色にて判定される梗塞部位の関係について、Bederson ら<sup>20</sup>はラットを用いた実験で MCA 閉塞後 5～6 時間では、テトラゾリウム染色で梗塞部位が判定できるのに対し、HE 染色では梗塞部位の同定を確実にできないとし、24 時間後では両者共に正確に梗塞部位を同定可能でほぼ同程度の梗塞の範囲を示したと報告している。この場合の MCA 閉塞は永久的であり、著者の再開通モデルとは異なっている。一般に永久脳虚血では核が損傷されやすくミトコンドリアは比較的正常に保たれるため<sup>15</sup>、テトラゾリウム染色では

梗塞巣が判定困難となる。これに対し一過性脳虚血ではミトコンドリアが傷害されやすく早期より梗塞巣の判定が可能である<sup>15</sup>。HE 染色ではテトラゾリウムで染色されなかった部位に一致して、灰白質の神経細胞の萎縮および核の濃染が認められ、白質では星状膠細胞の膨化が認められた。これらの変化は、Little<sup>44</sup>が HE 染色により脳の虚血性変化について述べた分類の Grade 2 および 3 にあたり、不可逆的な変化とされている。テトラゾリウム染色を用いれば、形態学的な不可逆的な変化に先行して、脳代謝の面から不可逆的な変化を鋭敏に検出することが可能であると考えられた。

## 結 論

ネコ一過性中大脳動脈閉塞モデルにおいて、血流遮断時における SEP の所見から、特にその皮質成分が平坦化してからの時間に着目して、血流再開後の SEP さらに脳機能の回復が予測可能か否かについて検討した。また SEP の回復の有無とテトラゾリウム染色により判定した梗塞巣との関連について検討した。その結果、以下の結論を得た。

1. 36匹は閉塞中の SEP の皮質成分の反応の違いにより、一過性に平坦化するが以後再び回復した 24 匹 (I 群) と回復せず平坦化したままの 12 匹 (II 群) の 2 群に分かれた。

2. I 群では、閉塞中に知覚野の 1-CBF が閉塞前値の  $19.3 \pm 4.4\%$  ( $11.3 \pm 2.6 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ ) に減少し、SEP の振幅 V は 30 分、60 分、120 分間の閉塞時間に関係なく、再開後 6 時間で閉塞前値以上に回復した。

3. II 群では、閉塞中に知覚野の 1-CBF が閉塞前値の  $7.3 \pm 1.3\%$  ( $4.3 \pm 0.7 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ ) に減少した。V は 30 分閉塞亜群において再開後 6 時間で閉塞前値以上に回復した。60 分閉塞亜群では、再開後 2 時間で閉塞前値の  $22.0 \pm 8.4\%$  まで回復したが、以後再び減少し平坦化した。これらの V 平均値には再開後の全ての時間において 2 亜群間で有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

4. SEP の振幅の回復の有無と梗塞巣との関連については、36 匹中 10 匹に梗塞巣が認められた。すなわち、再開後 6 時間の V が閉塞前値の 10% 未満であった 6 匹全例 (すべて大脳皮質および尾状核梗塞)、10% 以上 100% 未満の 3 匹中 1 匹 (尾状核梗塞のみ)、そして 100% 以上の 27 匹中 3 匹 (大脳皮質梗塞 1 匹、尾状核梗塞 2 匹) に梗塞巣が認められた。

5. SEP の頂点間 (知覚野起源の陽性波 -Erb 点陰性波) 潜時では、再開後 6 時間の V が閉塞前値の 10% 以上に回復した 30 匹中、皮質梗塞を認めた 1 匹の

みに、他の29匹と比較し著明な1.5msecの延長が認められた。

これらの結果より、閉塞中にSEPの皮質成分が平坦化したままの場合(II群)、平坦化以後30分以内に再開通しなければ、SEPは回復せず、大脳皮質を含めた広範な脳梗塞に移行すると考えられた。これに対して、平坦化以後30分以内にSEPが回復する場合(I群)は、閉塞時間(120分以内)に関係なく再開通後にSEPは回復し、知覚伝導路に関与しない部位の小梗塞にとどまると考えられた。以上より、脳血流遮断時において、SEPは血流再開後の脳機能の回復を予知する上で有用なモニターであることが判明した。

#### 謝 辞

稿を終えるに臨み、御懇篤な御指導と御校閲を賜りました金沢大学医学部脳神経外科、山下純宏教授に深甚なる謝意を表します。本研究の遂行に際し、御指導頂きました金沢大学脳神経外科、山本信二郎名誉教授、直接の御指導、御助言を頂きました伊藤治英助教授(現山口大学脳神経外科教授)、池田清延講師、大西寛明講師、ならびに教室の諸先生方に深謝致します。また、統計学検討について御助言頂いた金沢大学医学部衛生学、橋本和夫教授に深謝致します。

なお本研究の要旨は第48回日本脳神経外科学会総会(盛岡、1989)において発表した。

#### 文 献

- 1) Buchthal, A., Belopavlovic, M. & Mooij, J. A.: Evoked potential monitoring and temporary clipping in cerebral aneurysm surgery. *Acta Neurochir. (Wien)*, **93**, 28-36 (1988).
- 2) Kidooka, M., Nakasu, Y., Watanabe, K., Matsuda, M. & Handa, J.: Monitoring of somatosensory evoked potentials during aneurysm surgery. *Surg. Neurol.*, **27**, 69-76 (1987).
- 3) Symon, L., Wang, A. D., Costa e Silva, I. E. & Gentili, F.: Perioperative use of somatosensory evoked responses in aneurysm surgery. *J. Neurosurg.*, **60**, 269-275 (1984).
- 4) Sharbrough, F. W., Messick, J. M. & Sundt, T. M.: Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke*, **4**, 674-683 (1973).
- 5) Sundt, T. M., Sharbrough, F. W., Piepgras, D. G., Kearns, T. P., Messick, J. M. & O'Fallon, W. M.: Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy. *Mayo Clin. Proc.*, **56**, 533-543 (1981).
- 6) Noel, P. & Desmedt, J. E.: Cerebral and far-field somatosensory evoked potentials in neurological disorders involving the cervical spinal cord, brainstem, thalamus and cortex. In J. E. Desmedt (ed.), *Clinical Uses of Cerebral, Brainstem and Spinal Somatosensory Evoked Potentials*, vol 7, 1st ed., p205-230, *Prog. Clin. Neurophysiol.*, Karger, Basel, 1980.
- 7) Branston, N. M., Symon, L., Crockard, H. A. & Pasztor, E.: Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp. Neurol.*, **45**, 195-208 (1974).
- 8) Lesnick, J. E., Michele, J. J., Simeone, F. A., Defeo, S. & Welsh, F. A.: Alteration of somatosensory evoked potentials in response to global ischemia. *J. Neurosurg.*, **60**, 490-494 (1984).
- 9) Meyer, K. L., Dempsey, R. J., Roy, M. W. & Donaldson, D. L.: Somatosensory evoked potentials as a measure of experimental cerebral ischemia. *J. Neurosurg.*, **62**, 269-275 (1985).
- 10) Kuroiwa, T., Seida, M., Tomida, S., Hiratsuka, H., Okeda, R. & Inaba, Y.: Discrepancies among CT, histological, and blood-brain barrier findings in early cerebral ischemia. *J. Neurosurg.*, **65**, 517-524 (1986).
- 11) Bose, B., Jones, S. C., Lorig, R., Friel, H. T., Weinstein, M. & Little, J. R.: Evolving focal cerebral ischemia in cats: spatial correlation of nuclear magnetic resonance imaging cerebral blood flow, tetrazolium staining and histopathology. *Stroke*, **19**, 28-37 (1988).
- 12) Nachlas, M. M. & Shnitka, T. K.: Macroscopic identification of early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity. *Am. J. Pathol.*, **42**, 379-405 (1963).
- 13) Ramkissoon, R. A.: Macroscopic identification of early myocardial infarction by dehydrogenase alterations. *J. Clin. Pathol.*, **19**, 479-481 (1966).
- 14) Fishbein, M. C., Meerbaum, S., Rit, J., Lando, U., Kanmatsuse, K., Mercier, J. C., Corday, E. & Ganz, W.: Early phase of acute myocardial infarct size quantitation: validation of

the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am. Heart J.*, **101**, 593-600 (1981).

15) **Liszcak, T. M., Hedley-Whyte, E. T., Adams, J. F., Han, D. H., Kolluri, V. S., Vacanti, F. X., Heros, R. C. & Zervas, N. T.**: Limitations of tetrazolium salts in delineating infarcted brain. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **65**, 150-157 (1984).

16) **Kawamura, K. & Otani, K.**: Corticocortical fiber connections in the cat cerebrum: the frontal region. *J. Comp. Neurol.*, **139**, 423-448 (1970).

17) **Kawamura, K.**: Variations of the cerebral sulci in the cat. *Acta Anat.*, **80**, 204-221 (1971).

18) **Snider, R. S. & Niemer, W. T.**: A Stereotaxic Atlas of The Cat Brain, 1st ed., p1-82, The University of Chicago Press, Chicago, 1961.

19) **O'Brien, M. D. & Waltz, A. G.**: Transorbital approach for occluding the middle cerebral artery without craniectomy. *Stroke*, **4**, 201-206 (1973).

20) **Kamijyo, Y. & Garcia, J. H.**: Carotid arterial supply of the feline brain. *Stroke*, **6**, 361-369 (1975).

21) **Iragui-Madoz, V. J. & Wiederhold, W. C.**: Far field somatosensory evoked potentials in the cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **43**, 646-657 (1977).

22) **Dong, W. K., Harkins, S. W. & Ashleman, B. T.**: Origins of cat somatosensory far-field and early near-field evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **53**, 143-165 (1982).

23) **Brawley, B. W.**: The pathophysiology of intracerebral steal following carbon dioxide inhalation, an experimental study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **22** (suppl. 102), 13-B (1968).

24) **Carter, L. P., Erspamar, R. & Bro, W. J.**: Cortical blood flow: thermal diffusion vs isotope clearance. *Stroke*, **12**, 513-518 (1981).

25) 山形 専, 菊池晴彦, 唐沢 淳, 伊原郁夫, 永田 泉, 鳴尾好人, 竹内茂和, 尖戸 尚, 金子的美, 伊藤 守, 橋本研二, 南川 順, 宮本 亨: 脳血流量モニターシステムの開発. Peltier 熱勾配式組織血流量計の実験的検討. *Neurol. Med. chir. (Tokyo)*, **26**, 195-200 (1986).

26) **Bederson, J. B., Pitts, L. H., Germano, S. M., Nishimura, M. C., Davis, R. L. &**

**Bartkowski, H. M.**: Evaluation of 2, 3, 5-triphenyltertrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. *Stroke*, **17**, 1304-1308 (1986).

27) **Cracco, R. Q.**: The initial positive potential of the human scalp-recorded somatosensory evoked response. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **32**, 623-629 (1972).

28) **Allison, T., Goff, W. R., Williamson, P. D. & VanGilder, J. C.**: On the neural origin of early components of the human somatosensory evoked potential. In J. E. Desmedt (ed.), *Clinical Uses of Cerebral, Brainstem and Spinal Somatosensory Evoked Potentials*, vol 7, 1st ed., p51-68, Prog. Clin. Neurophysiol., Karger, Basel, 1980.

29) **Kimura, J., Mitudome, A., Beck, D. O., Yamada, T. & Dickins, Q. S.**: Field distribution of antidromically activated digital nerve potentials: Model for far-field recording. *Neurology (Cleveland)*, **33**, 1164-1169, (1983).

30) **Kimura, J., Mitudome, A., Beck, D. O., Yamada, T. & Dickins, Q. S.**: Stationary peaks from a moving source in far-field recording. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **58**, 351-361 (1984).

31) **Allison, T. & Hume, A. L.**: A comparative analysis of short-latency somatosensory evoked potentials in man, cat and rat. *Exp. Neurol.*, **72**, 592-611 (1981).

32) **Gaines, C., Carter, L. P. & Crowell, R. M.**: Comparison of local cerebral blood flow determined by thermal and hydrogen clearance. *Stroke*, **14**, 66-69 (1983).

33) **Wise, R. J. S., Bernardi, S., Frackowiak, R. S. J., Legg, N. T. & Jones, T.**: Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain*, **106**, 197-222 (1983).

34) **Heiss, W. D. & Rosner, G.**: Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann. Neurol.*, **14**, 294-301 (1983).

35) **Thompson, F. J. & Campbell, M. L.**: Arterial supply of the feline motor cortex. *Stroke*, **12**, 233-236 (1981).

- 36) **Narkiewicz, O.**: Arteries on the surface of the cerebral hemisphere in the cat. *Folia Morphol. (Warsz.)*, **33**, 385-398 (1974).
- 37) **Pasztor, E., Symon, L., Dorsch, N. W. & Branston, N. M.**: The hydrogen clearance method in assessment of blood flow in cortex, white matter and deep nuclei of baboons. *Stroke*, **4**, 556-567 (1973).
- 38) **Tamura, A., Asano, T. & Sano, K.**: Correlation between rCBF and histological changes following temporary middle cerebral artery occlusion. *Stroke*, **11**, 487-493 (1980).
- 39) **Tamura, A., Asano, T., Sano, K., Tsumagari, T. & Nakajima, A.**: Protection from cerebral ischemia by a new imidazole derivative (Y-9179) and pentobarbital. A comparative study in chronic middle cerebral artery occlusion in cats. *Stroke*, **10**, 126-134 (1979).
- 40) **Lye, R. H., Shrewsbury-Gee, J., Slater, P. & Latham, A.**: Rat middle cerebral artery occlusion: use of evoked potentials and tetrazolium staining to assess chronic ischemia. *J. Neurosci. Methods*, **22**, 133-139 (1987).
- 41) **Nachlas, M. M., Tsou, K. C. Souza, E. D., Cheng, C. S. & Seligman, A. M.**: Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new p-nitrophenyl substituted ditetrazole. *J. Histochem. Cytochem.*, **5**, 420-436 (1957).
- 42) **Arsenio-Nunes, M. L., Hossmann, K. A. & Farkas-Bargeton, E.**: Ultrastructural and histochemical investigation of the cerebral cortex of cat during and after complete ischemia. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **26**, 329-344 (1973).
- 43) **Schaper, J., Mulch, J., Winkler, B. & Schaper, W.**: Ultrastructural, functional, and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischemic injury: a study on the effects of global ischemia on the isolated dog heart. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **11**, 521-541 (1979).
- 44) **Little, J. R.**: Morphological changes in acute focal ischemia: response to osmotherapy. In J. Cervos-Navarro & R. Ferszt (eds.), *Advances in Neurology (Vol. 28: Brain Edema)*, 1st ed., p443-457, Raven Press, New York, 1980.

**Prediction of Reversibility of Cerebral Functions Evaluated by Somatosensory Evoked Potentials in Experimental Transient Focal Cerebral Ischemia in Cats**  
Hisato Minamide, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 99, 201—215 (1990)

**Key words** focal cerebral ischemia, somatosensory evoked potential, cerebral blood flow, tetrazolium, cat

**Abstract**

This study was designed to predict the reversibility of cerebral functions by somatosensory evoked potentials (SEPs) in experimental transient focal cerebral ischemia. Forty-two adult cats were anesthetized with 25mg/kg pentobarbital and immobilized. SEP was mapped in two cats. SEP was recorded from the right posterior sigmoid gyrus by left median nerve stimulation, and local cerebral blood flow (l-CBF) was continuously recorded near the gyrus. The right middle cerebral artery (MCA) was occluded by a clip. The animals were divided into two groups according to response of the cortical components of SEP to MCA occlusion. Cortical components, which disappeared after occlusion reappeared in group I (n=24), but not in group II (n=12). According to the occlusion time defined as the duration from the time of loss of SEP to recirculation, group I was divided into three subgroups, a 30-min occlusion subgroup (n=8), a 60-min occlusion subgroup (n=8) and a 120-min occlusion subgroup (n=8). In the same way, group II was divided into two subgroups, a 30-min occlusion subgroup (n=6) and a 60-min occlusion subgroup (n=6). In the sham-operated group (n=4), only MCA was exposed. In all the cats, SEP and l-CBF were recorded for 6 hrs following recirculation. After sacrificing all the cats, brain slices were obtained and stained with 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC). From these experiments, the following results were obtained: the amplitude of cortical SEP (V) showed complete recovery 6 hrs after recirculation in group I. In group II, l-CBF decreased to less than 8ml/100g/min during occlusion. V showed complete recovery in the 30-min occlusion subgroup, whereas it recovered to  $22.0 \pm 8.4\%$  2 hrs following recirculation and then decreased in the 60-min occlusion subgroup. Differences in V between the two subgroups in group II showed statistical significance after recirculation ( $p < 0.05$ ). Infarction was observed in 10 out of 36 cats. The 10 cats with infarction included ① all 6 cats showing flat SEP with V less than 10% the preocclusion value, ② one of 3 cats showing incomplete recovery with V between 10% to 100%, and ③ three of 27 cats showing complete recovery with V over 100%, at 6 hrs after recirculation. Thus possibly, the critical occlusion time of MCA may be within 30 mins after loss of cortical SEP during occlusion. The reversibility of cerebral functions and occurrence of infarction of the sensorimotor and association cortex can be predicted based on observations of SEP.