

*Neurol Med Chir (Tokyo)* 19, 1005~1014, 1979

## 脳梗塞に関する実験的研究 (第2報)

—虚血性脳浮腫について—

柴田 尚武・安永 暁生・森 和夫

### Experimental Cerebral Infarction in the Dog

—2. Relationship between Microvascular Alterations and Edema—

SHOBU SHIBATA, AKIO YASUNAGA and KAZUO MORI

*Department of Neurosurgery, Nagasaki University*

#### Summary

(1) Fluorescein angiography (FAG), carbon perfusion (CP) and histological findings: At the end of the initial 3 hrs after restoration of blood pressure to normal, patchy non-filling area by carbon black was observed within the cortex which surface showed a complete or incomplete ischemia by FAG. By 6 hrs, a statistically significant increase in the ischemic area of the cerebral cortex was demonstrated in the territory of the clipped artery. Edema could then be demonstrated in the affected cerebral tissue. After 12 hrs, diapedesis and extravasation of carbon particles which had resulted from permeability changes in dilated long perforating vessels (i.e. subcortical veins) were observed. Neuronal shrinkage, characterized by angularity, cytoplasmic eosinophilia and nuclear pyknosis was also seen in the area of ischemia. Within 24 hrs, the involved cerebral tissue showed marked hemorrhagic infarction in which massive amounts of extravasated carbon particles were localized in the boundary zone between the deep cortical layer and the subcortical white matter. Prominent so-called incrustations were present.

(2) Water and electrolyte content: 30 minutes after the blood pressure was restored to normal level, a statistically significant decrease in the dry weight of the cerebral cortex was demonstrated in the territory of the clipped artery, and there was a further decrease with time. The accompanying changes in sodium and potassium were also extensive. Within 24 hrs the sodium and potassium were also extensive. Within 24 hrs the sodium content of the cortical tissue approached that of the plasma. The fall in potassium in cerebral cortex represented from the normal level of 108 mEq/kg of fresh weight to 45 mEq and 25 mEq after 5 and 24 hrs of restoration of blood pressure, respectively. These findings were clearly correlated with gross and histological evidence of massive necrosis and were interpreted as indicating cell death rather than tissue swelling.

In contrast, in the underlying white matter, there was no immediate effect on sodium and potassium, although there was a slight decrease in dry weight. With time, moderate delayed changes occurred compatible with the development of vasogenic edema: an increase in water and sodium content and a mostly dilutional decrease in potassium content.

**Key words: ischemic edema, neuronal damage, microvascular alterations**

#### I はじめに

著者らは第1報で脳梗塞犬を用い、出血性梗塞の発生機序として、まず虚血部内の毛細血管に、内皮細胞およ

び血管周囲の浮腫による狭小化がおこり、このため赤血球の pack が生じる。一方、虚血は皮質表面より内部により高度に生じ、表面の余分の血流は虚血部周辺で、浮腫による圧迫をまぬがれた強固な皮質下動脈に流入し、

長崎大学脳神経外科

[連絡先: 〒852 長崎市坂本町7-1, 長崎大学脳神経外科, 柴田尚武]

1979年7月16日 受稿

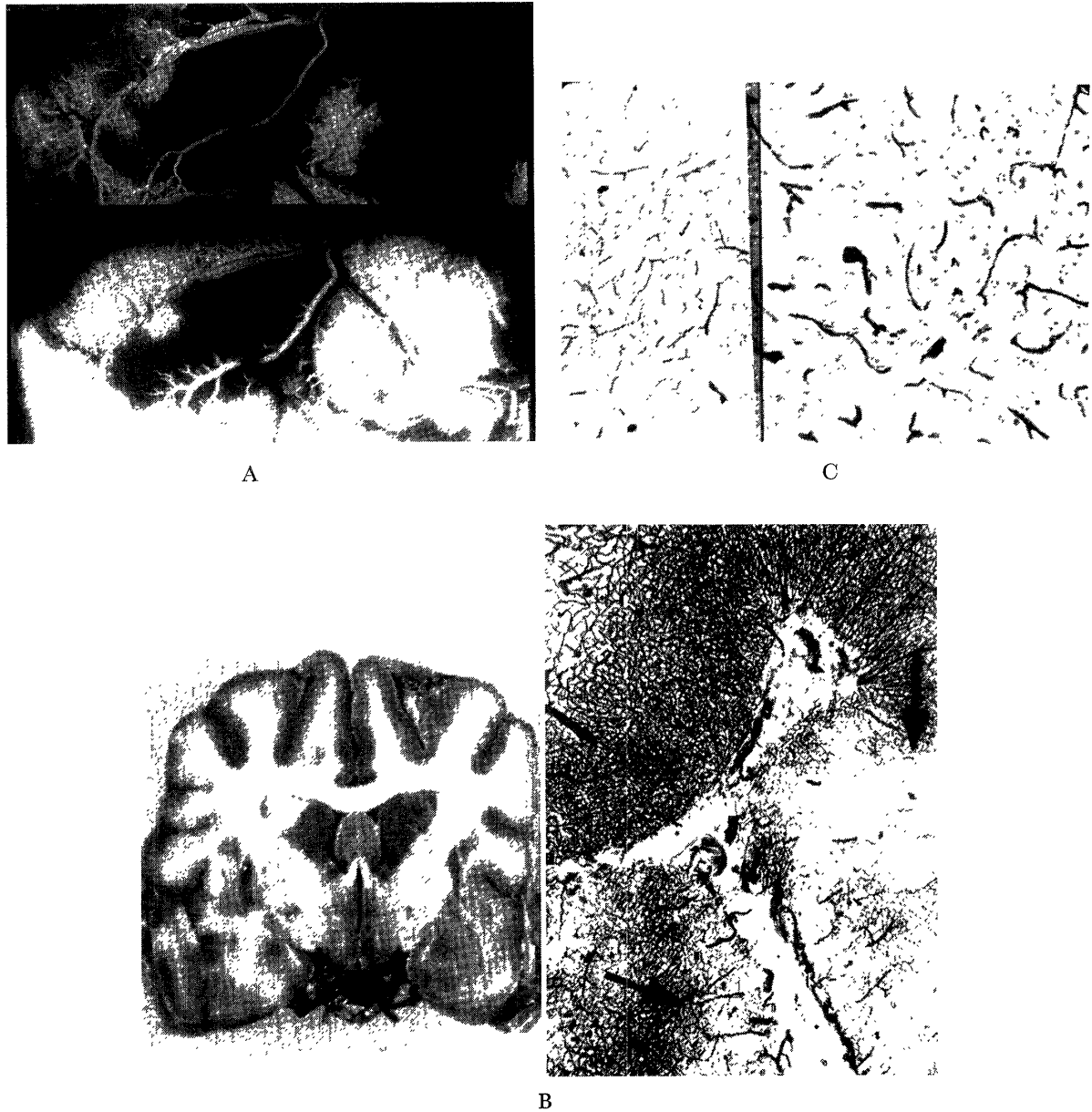


Fig. 1 FAG(A), CP(B) and HE(C) of 3 hrs after restoration of BP. A: The complete and incomplete ischemic area. B: Patchy non-filling of carbon. C: The neurons developed an angular contour and increased nuclear basophilia.

皮髄境界で動静脈短絡を通り、血管壁の障害がもっとも強い静脈側に流れ込み、この部より閉塞後12時間目で漏出性出血を、24時間後には破綻性出血をひきおこすことを報告した。

今回は、脳梗塞の重要な病因の一つである脳浮腫について、第1報に報告したと同一の脳梗塞モデルを作製し、虚血に伴う脳浮腫と神経細胞、微小血管障害との関連を時間経過を追って対比観察した。

## II 実験方法

### 1. 脳梗塞犬の作成

10kg 前後の雑種犬をネンプタール静麻 (25 mg/kg) 後、右側頭骨を穿頭し硬膜に小切開を加えて側頭葉を挙上し、中大脳動脈起始部にハイフェツ動脈瘤クリップ 659-100 をかけ、硬膜切開部にスポンゼルを当てた後皮膚を縫合し閉頭、ただちに脱血により血圧を 50 mmHg まで下げて1時間維持し、ついで採取血の再注入により血圧を元に戻して実験的脳梗塞のモデルとした。これらの手順については第1報に詳述した。

Restoration 直後 (5頭), 3時間後 (5頭), 6時間後 (5頭), 12時間後 (5頭), 24時間後 (15頭) に、それぞれ fluorescein angiography (FAG) を施行した後、carbon

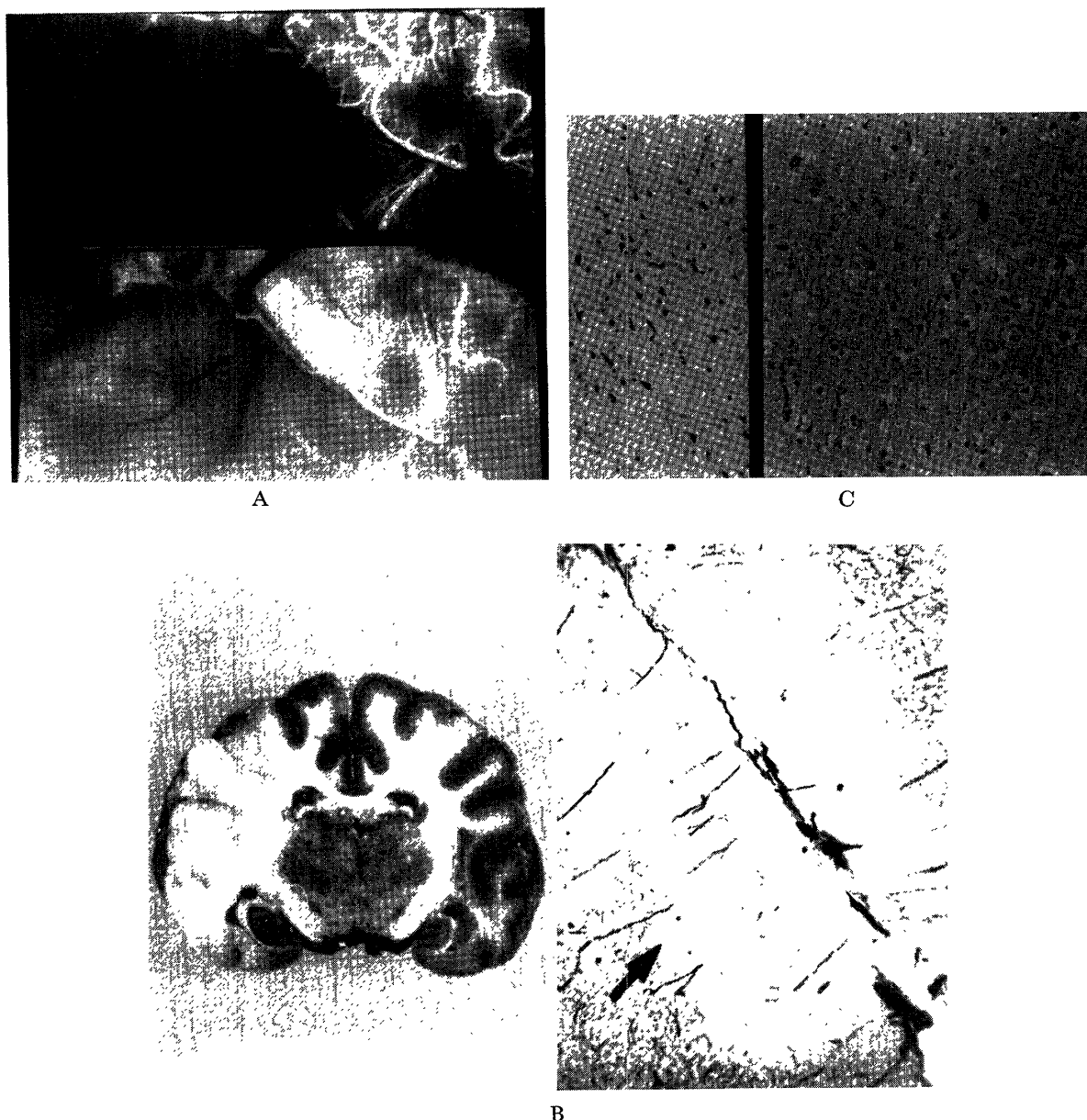


Fig. 2 FAG(A), CP(B) and HE(C) of 6 hrs after restoration of BP. A: The large complete ischemic area. B: The large non-filling area in distribution of right MCA. C: Edema is demonstrated in the affected cerebral tissue.

perfusion (CP) を行い、ただちに脳を取り出し、10%ホルマリンに固定した後光顕標本を作成した。別に CP 後 1.4% グルタルアルデヒドで全脳をひたしながら切片として採取し電顕標本とした。一方、restoration 直後 (4 頭)、1 時間後 (3 頭)、5 時間後 (3 頭)、24 時間後 (3 頭) に、それぞれ evans blue を注入した後、ただちに脳を取り出し、虚血部と対側半球の皮質および白質を採取した。

## 2. 検索法

(1) Fluorescein angiography (FAG) : 著者がすでに報告した方法により施行した<sup>22)23)</sup>。舌動脈カテーテルを総頸動脈分岐部まで挿入し、総頸動脈に向かって 1% フ

ルオレスチン 1.6 ml を注入し、注入と同時にシャッターを切り、自動的に蛍光高速連続写真を 36 枚撮る。大腿静脈より注入する場合は 10% フルオレスチン 4 ml を使用する。Kodak high speed ektachrome film, EH 135-36 を使用し、4 倍増感現像を行う。

(2) Carbon perfusion (CP) : 開胸後カテーテルを左心室および上大静脈に挿入し、下行大動脈を clamping 後、ただちに 10% ホルマリン 500 ml と不易墨汁 720 ml の混合液を 120 mmHg で perfusion した後脳を取り出し、10% ホルマリンに 7 日間固定した。固定脳を 7 個の coronal section とし、パラフィン包埋後 150  $\mu$  の切片を作成し、キシロールで脱パラフィンおよび透徹を行い、

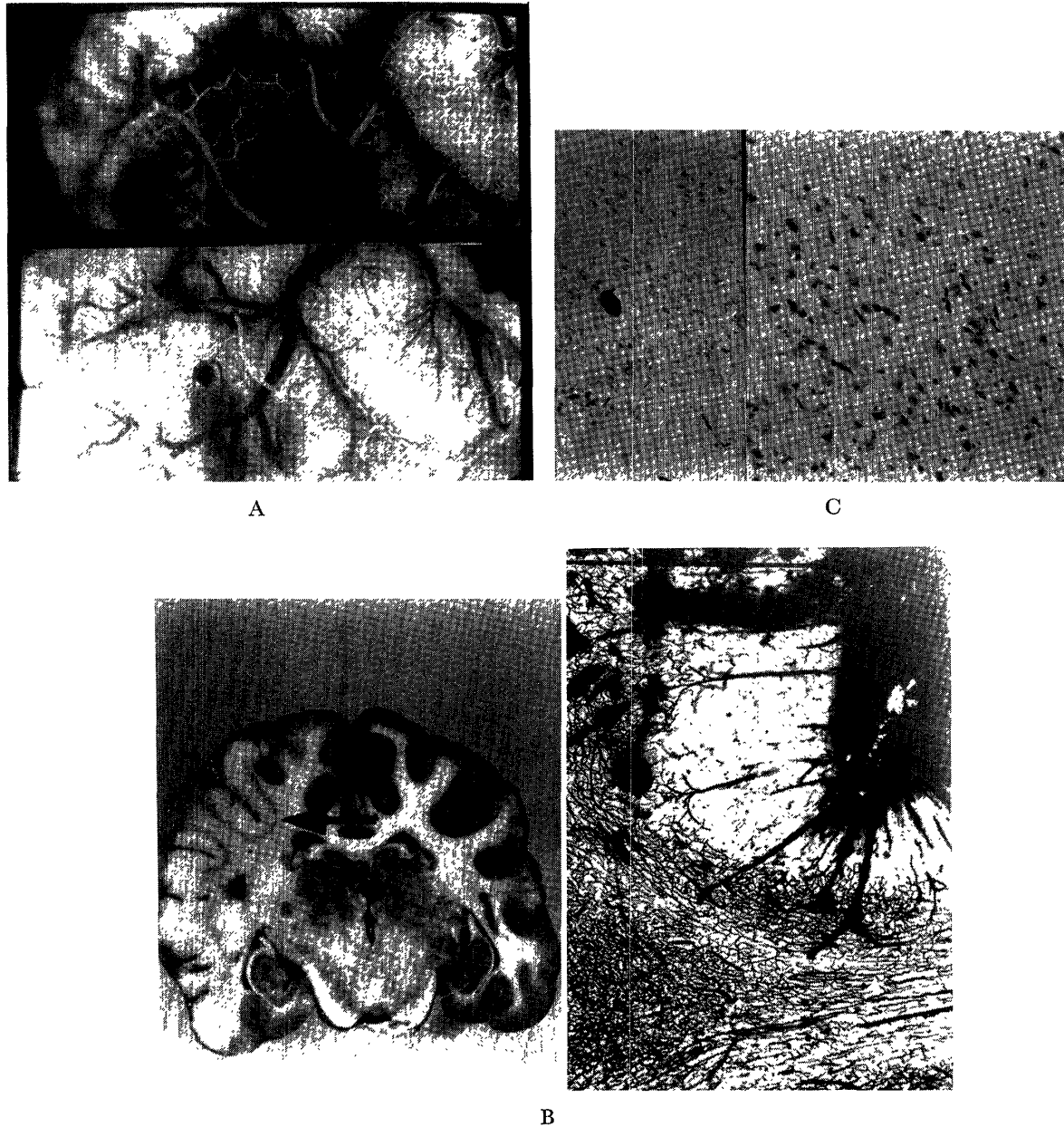


Fig. 3 FAG(A), CP(B) and HE(C) of 12 hrs after restoration of BP. A: Perivascular infiltration of fluorescein dye. B: Carbon extravasation of dilated long perforating vessels. C: Shrunken angular neurons with pyknotic nuclei and adjacent clear spaces are seen.

弱拡大 (6.6倍, 13.2倍) で検鏡し顕微鏡写真を撮った。

(3) 組織学的検査: 光顕標本は前述の7個の coronal sectionで, それぞれ厚さ15 $\mu$ の切片とし, ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。電顕標本は別に carbon perfusion 後, 1.4%グルタル・アルデヒドで全脳をひたしながら摘出し, 右側頭葉の梗塞側の皮髄境界部と対側の同部を切片として採取し, オスミウムで外固定後, エタノール系列で脱水し, エポソ 812 で包埋超薄切片を作成した。

(4) 脳組織の水・電解質定量: あらかじめ静注した evans blue により確認した虚血部と, 対照として対側の

大脳半球からそれぞれ灰白質と白質を 100 mg ずつ分離採取し, 含水量は 100°C24 時間の乾燥重量法により dry weight(%)として算出し, 脳組織の sodium, potassium は micromodification of the technicon autoanalyzer method により mEq/kg wet weight として算出した。

### Ⅲ 結 果

#### 1. FAG, CP と組織学的所見 (Fig. 1, 2, 3, 4)

Restoration 3 時間後では, FAGでincomplete ischemic area (Fig. 1A の上右半分のごとく舌動脈注では動脈相, 毛細血管相, 静脈相を通じて造影されないが, 下右半分の

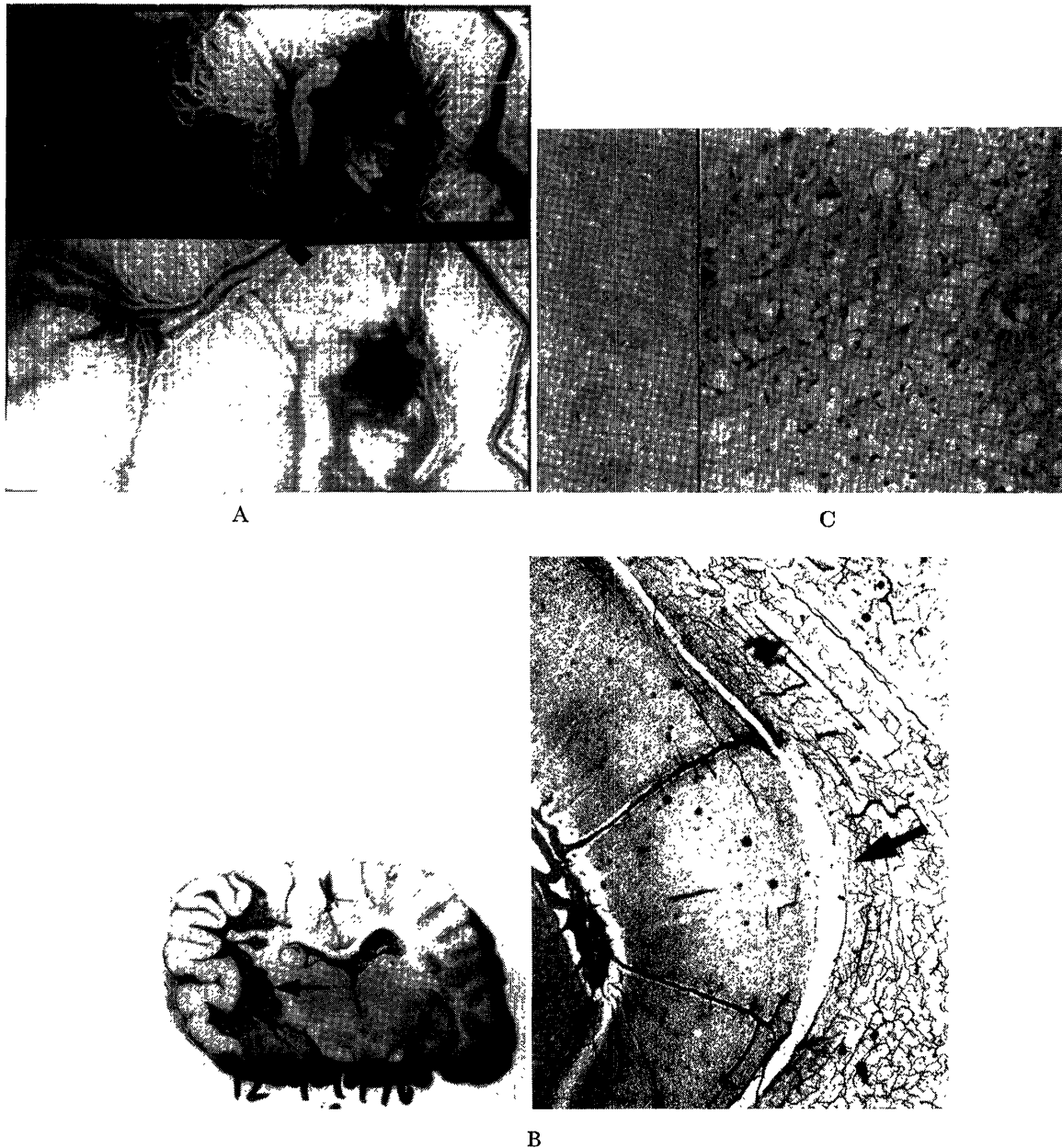
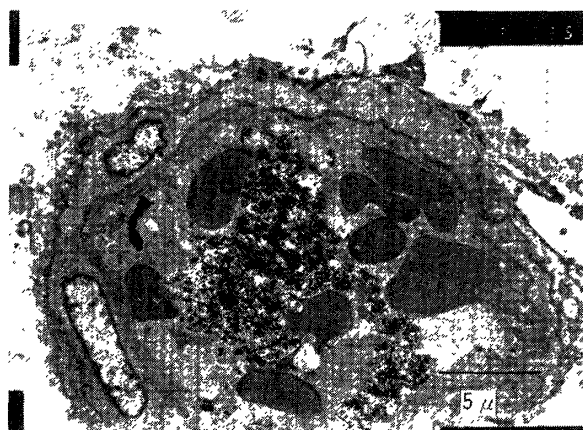


Fig. 4 FAG(A), CP(B) and HE(C) of 24 hrs after restoration of BP. A: Arteriovenous shunt. B: Massive carbon extravasation in the gray and white junction. C: Incrustations have developed.

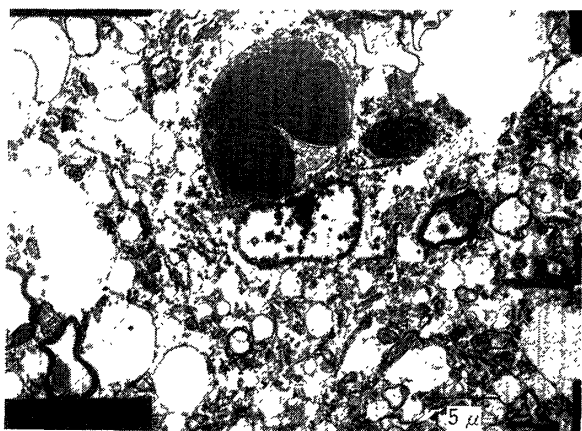
ごとく大腿静脈注では造影されるものは右半球の15%, complete ischemic area (舌動脈注, 大腿静脈注において3相を通じて造影されないもの)は4%である. Fig. 1 BはCPでmacroscopicには明らかな虚血部をみとめないが, microscopicにはFAGでcompleteおよびincomplete ischemic areaの皮質内にcarbon blackのpatchy non-filling areaが散在して見られ, 一部は互いに融合して大きくなる傾向にある. Fig. 1CはHE染色で, 33倍と66倍である. 虚血部内神経細胞は角ばった形をとり始め, 核の過色が軽度に見られる.

Restoration 6時間後では, FAG (Fig. 2A) で incom-

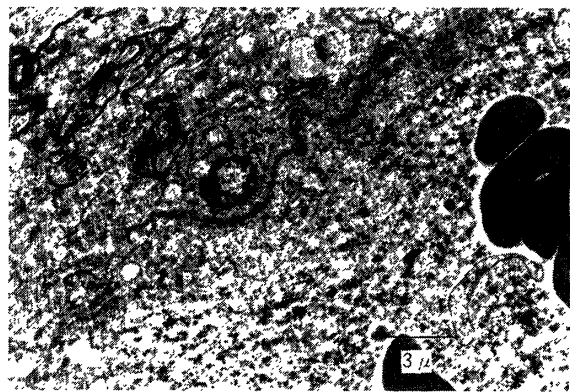
plete ischemic areaは14%で3時間後と変わらないが, complete ischemic areaは38%と最大に達し, 右中大脳動脈領域全体に及ぶ. CP (Fig. 2B)でもnon-filling areaは40%を占め中大脳動脈領域に一致した大きな虚血部を形成する. Microscopicには虚血部は皮質内に止まり, 皮質下髄質の血行は良く保たれている. 虚血部周辺には拡張蛇行した穿通枝が多数出現している. HE染色 (Fig. 2C)では浮腫性変化が著明である. 神経細胞は著明に縮小して角ばった形をしており, 細胞体は縮小しeosinophiliaとなり, 核はpyknoticあるいはhyperchromaticになっている. また縮小した神経細胞の周辺に少数の膨



A



B



C

Fig. 5 The boundary zone between the deep cortical layer on the subcortical white matter of 24 hrs after restoration of BP. A: The lumen of the arteriole is narrowed by the marked endothelial swelling but appears almost intact. B: The lumen of the capillary is severely reduced in size by the marked endothelial swelling and filled with tightly packed erythrocytes. C: The lumen of the venule contains numerous carbon granules and erythrocytes and massive carbon extravasation occur from disruption of periendothelial and endothelial cell membrane.

化した神経細胞をみとめ、細胞体は pale で、時に空胞化を示し、核も拡大しクロマチンの染色減少が見られる。

12時間後では、FAG (Fig. 3A) で incomplete ischemic area の面積は21%に拡大するが、complete ischemic area は逆に11%に著明に縮小し、虚血部周辺に不完全な血流増加が見られる。CP (Fig. 3B) でも non-filling area は6時間目の半分に縮小しており、皮質内でも虚血部周辺の血流は改善し、虚血部の皮髄境界に carbon の濃染が見られる。Microscopic には拡張蛇行した穿通枝の末端から carbon extravasation が、虚血部皮髄境界で見られ、これらの血管は皮質下動静脈の末端部と考えられる。HE 染色 (Fig. 3C) で、神経細胞の変化は6時間後の所見がより顕著となる。

24時間後では、FAG (Fig. 4A) で incomplete ischemic area は30%とさらに拡大するが、complete ischemic area は7%と進行性に縮小し、虚血部周辺の microcollateral circulation はさらに増加しており、静脈側ではフルオレスチンの extravasation が見られる。CP (Fig. 4B) では non-filling area は再び12時間目の2倍に拡大し、6時間目の広さにまで戻る。虚血部の皮髄境界に大量の carbon extravasation が生じ、壊死皮質は髄質から剥がされるように浮き上がっている。この時期にもなお、髄質の血行は良く保たれている。HE 染色 (Fig. 4C) で虚血部の浮腫はさらに増強しており、神経細胞は著明に縮小し、所々に脱落している像が見られ、いわゆる incrustation の像を呈し、神経細胞は完全に壊死化している。また膨化した神経細胞は見られず、すでに崩壊したものと思われる。

## 2. 微小血管の電顕的観察 (Fig. 5)

Restoration 24時間後の虚血部皮髄境界では、細動脈の内皮細胞は膨化して内腔は狭小化しており、一部欠損し連続性を失っているところもみとめられるが、しかしいまだ基底膜や内弾性板の破壊もなく、平滑筋細胞も空胞を伴っているが壊死に落ち入っておらず、脱落もみとめられない。血管周囲の astrocyte の foot は膨化し、限界膜の破壊もみとめられ、大きな extravascular space を形成しているが、赤血球や carbon 顆粒はみとめられない (Fig. 5A)。

毛細血管の内皮細胞は膨化し、赤血球が pack されており、対側とは対照的に内腔にはほとんど carbon 顆粒をみとめない。周囲の組織は、pericyte, astrocyte の判定が不可能なほどに破壊されたところが多く存在するが、この大きな extravascular space にも carbon 顆粒や赤血球はみとめられない (Fig. 5B)。



細静脈の内腔には赤血球や carbon 顆粒を多数認め、内皮細胞は脱落したところもあり、同部に carbon 顆粒の進入を認める。基底膜も一部で不明瞭となっており、periendothelial cell も空洞化し、扁平化を伴い、不明瞭になっている部分で、carbon 顆粒や赤血球が充満しているところがみとめられ、この部より出血したと考えられる (Fig. 5C)。詳細については別報にて述べる予定である。

3. 脳組織の水・電解質 (Fig. 6, Table 1)

Restoration 直後より、時間経過とともに虚血部の皮質で sodium は増加し、dry weight と potassium は減少す

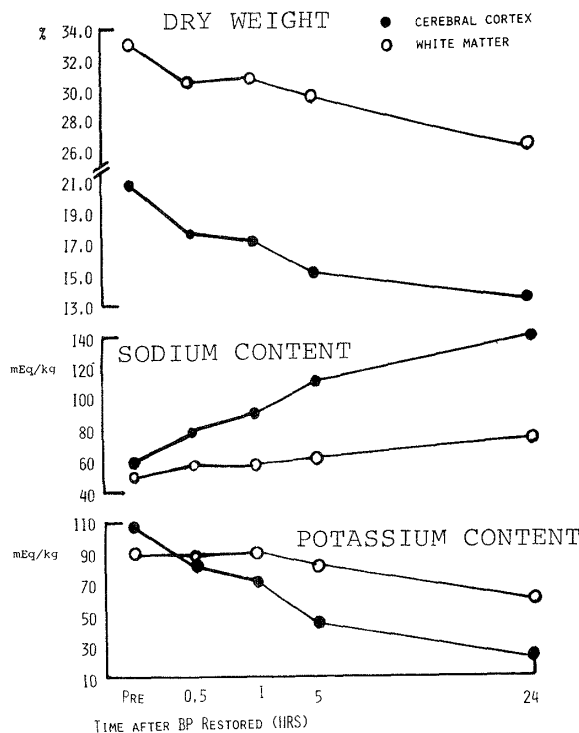


Fig. 6 Dry weight and electrolyte content of cerebral tissues of dogs with clipped right MCA subjected to hemorrhagic hypotension for 60 min.

Table 1 Water and electrolyte content of cerebral tissues of dogs with clipped right middle cerebral artery subjected to hemorrhagic hypotension for 60 min.

Time after BP Restored (hrs)	No. of Dogs	Cerebral Cortex			White Matter		
		Dry Wt. (%)	Sodium (mEq/kg)	Potassium (mEq/kg)	Dry Wt. (%)	Sodium (mEq/kg)	Potassium (mEq/kg)
Control	13	20.8 ± 1.20	58 ± 5	108 ± 4.5	33.3 ± 1.75	51 ± 4	89 ± 5
0.5	4	17.5 ± 0.2**	78 ± 9**	82 ± 5**	30.1 ± 2.7*	56 ± 11	87 ± 2
1	3	17.0 ± 0.4**	90 ± 12**	73 ± 9.5**	30.6 ± 2.7	46 ± 5	90 ± 3
5	3	15.0 ± 1.6**	109 ± 22**	45 ± 27**	29.2 ± 3.5*	59 ± 9*	82 ± 15
24	3	13.4 ± 1.45**	136 ± 12.5**	25 ± 12**	26.0 ± 4.8**	72 ± 15**	58 ± 7**

\*\*P < 0.01; \*P < 0.05; Statistically and significantly different from control

る。Sodium はコントロール 58 ± 5 mEq/kg から、24時間後には 136 ± 12.5 mEq/kg と血清レベルまで増加する。Potassium はコントロール 108 ± 4.5 mEq/kg から、5時間後で 45 ± 27 mEq/kg、24時間後で 25 ± 12 mEq/kg と著明に減少している。これら24時間後の所見は浮腫よりも壊死の発生が考えられる。

対照的に、皮質下白質における変動は軽度であり、sodium はコントロール 51 ± 4 mEq/kg から24時間後で 72 ± 15 mEq/kg に増加し、potassium は 89 ± 5 mEq/kg から 58 ± 7 mEq/kg に減少し、24時間後においても緩徐に進行しつつある vasogenic edema の特徴を示していると考えられる。

IV 考 察

1. 微小血管障害について

出血性脳梗塞の発生機序として、著者らは第1報および本報の実験結果から次のごとく考えている。まず虚血部の毛細血管に、内皮細胞および血管周囲の浮腫による狭小化がおこり、stasisと相俟って赤血球や血小板のpackが生じる。一方、虚血は皮質表面より内部により高度に生じることと、虚血部周辺の microcollateral circulation の発達により生じた余分の血流が、虚血部周辺の皮質下動脈に流入し、皮髄境界で動静脈短絡を通り静脈側に流れ込む。細静脈の血管壁は血流の停止や脳浮腫の進行とともに、内外両側から圧迫障害されており、この脆弱部より閉塞後12時間目で漏出性出血を、24時間後には破綻性出血をひきおこす。なお、restoration 24時間後に閉塞を解除しその直後の群と、recanalization の影響をみるため、restoration 4時間後に解除を行い24時間後まで再循環させた群で、虚血部内および周辺の微小血管障害について本報告と同様の検討を行い、すでに結果を得ているので、次報に報告する予定である<sup>4)5)6)8)20)23)</sup>。

脳梗塞患者の急性期における CT scan でも、contrast

Table 2 Summary

After resto- ration of BP	FAG & CP	Histological findings	Cerebral cortex			White matter		
			Water	Na	K	Water	Na	K
Immediately	Patchy non-filling in complete ischemic cortex	Capillary collapse	↑ 16%*	↑ 35%	↓ 24%	↑ 10%	↑ 10%	↓ 2%
3 hrs	Patchy non-filling in complete and incomplete ischemic cortex	Edematous change	↑ 18	↑ 55	↓ 32	↑ 8	→ 0	↓ 1
6 hrs	Large non-filling area in distribution of right MCA Dilated vasculature around non-filling area	Development of edema	↑ 28	↑ 88	↓ 58	↑ 12	↑ 16	↓ 8
12 hrs	Carbon extravasation from dilated vasculature (Diapedesis)	Shrunken angular neurons with pyknotic nuclei (Anemic infarction)						
24 hrs	Massive carbon extravasation in gray and white junction (Hemorrhage)	Incrustations (Hemorrhagic infarction)	↑ 36	↑ 135	↓ 77	↑ 22	↑ 41	↓ 35

\* % change

enhancement (CE) および出血は、虚血部で皮髄境界部を中心として見られ、さらに病変が進行するものはここを中心として皮質内に向かって進行しており、前述の実験成績とよく一致する。また、急性期脳梗塞の CT scan で、出血や CE の所見を、「cortical ribbon」, 「皮質を舐めるような」, 「火焰型」などと表現する報告がみられるが、これらはすべて、著者が言うところの「CE や出血は虚血部の皮髄境界を中心として見られる」と同一所見を、異なる表現で報告しているにすぎない。もちろん大脳基底核穿通動脈や皮質末梢動脈の閉塞による小梗塞では上記のこととは関係なく、梗塞部周辺に ring CE がみられることがある<sup>24)</sup>。

## 2. 神経細胞障害について

虚血部の神経細胞の大多数は angularity, cytoplasmic eosinophilia, nuclear pyknosis を特徴とする縮小をしめし、虚血部周辺の少数が膨化をしめす。これらの異常所見は restoration 6 時間後で明白となり、24 時間後にはいわゆる incrustation の像をしめし、神経細胞は完全に壊死化している。Restoration 6 時間後には、神経細胞はすでに不可逆性の変化が生じていると考えられ、このことは、前述のごとく、restoration 4 時間後に閉塞を解除しておいて、24 時間後まで再循環させた群でも、神経細胞は同様に完全に壊死に落ち入っていることから裏付けされる。しかし神経細胞の reversibility を論ずることは実験脳梗塞研究の中でも最大の難問であり、今後の一層の研究がまたれる<sup>9)10)12)15)16)17)18)19)28)</sup>。

## 3. 虚血性脳浮腫について

虚血部の皮質と髄質では浮腫の形成に明らかな相違がみられる。皮質では時間経過とともに dry weight は減少し、それに伴って sodium の増加, potassium の減少が著明である。

Restoration 24 時間後には sodium は血清レベルまで増加し、potassium は 77% もの減少率をしめし、浮腫よりも壊死の発生が考えられる。対照的に、髄質における水・電解質の変化率は軽度であり、24 時間後で sodium は 41% の増加率, potassium は 33% の減少率をしめし、緩徐に進行しつつある vasogenic edema の特徴を示している<sup>1)3)14)21)26)27)</sup>。

Evans blue による虚血部の着色は restoration 直後、1 時間後では見られず、5 時間後に皮髄境界部を中心として軽度に見られ、24 時間後には著明であった。また CP における extravasation も 6 時間後で虚血部皮髄境界に軽度に出現し、12 時間後で顕著になるところから、cytotoxic edema が vasogenic edema に先行しているものと考えられる。さらに、restoration 3 時間後に閉塞を解除すると evans blue の漏出がみられるようになることから、一定時間虚血後の急激な血流再開は vasogenic edema の招来を早めると考えられる<sup>2)7)11)13)29)</sup>。

脳梗塞患者で follow up CT を行くと、重症例では、CE 陽性が発症後 2 ~ 3 週の間集中して出現する type と、precontrast scan で少量の出血を示す high-density area があり、発症当日 ~ 3 日目にすでに著明な CE 陽性



がみとめられる type の2つがある。前者では、実験動物では完全虚血であるのに対しヒトの場合は症状が発現しても不完全虚血の場合が多いため、cytotoxic edemaの時期がより遷延し、2週目より vasogenic edema が著明となり CE 陽性になると考えられる。このことは後者のごとく、出血と考えられる high-density area をみとめ、すでに vasogenic edema に進行している場合は、発症当日～3日目でも著明な CE 陽性がみとめられることから推測される<sup>25)</sup>。

## V 結 語

Table 2 に要約したごとく、restoration 24 時間後では、虚血部の皮質は壊死性変化を示すが、髄質は緩徐に進行する vasogenic edema が見られる。一方虚血部は皮質内に止まり、皮髄境界部で出血が見られるが、髄質の血行は良く保たれている。

すなわち、虚血時の脳浮腫と神経細胞、微小血管障害の経時的変化は良く一致した。

本論文の要旨は第20回日本神経学会総会（1979年5月11日、於東京）および第9回国際脳循環代謝会議（1979年5月29日、於東京）において発表した。

## 文 献

- 1) BARTKO, D., REULEN, H. J., KOCH, H. & SCHÜRMAN, K.: Effect of dexamethasone on the early edema following occlusion of the middle cerebral artery in cats. pp 127-137, In Reulen, H. J. & Schürmann, K. (eds): Steroid and Brain Edema. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1972
- 2) BREMER, A. M., WEST, C. R. & YAMADA, K.: Alterations in the distribution of water, sodium, potassium and chloride in brain during the evolution of ischemic cerebral edema. *Neurosurgery* 3: 187-195, 1978
- 3) BREMER, A. M., YAMADA, K. & WEST, C. R.: Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 3: Effects on brain water and electrolytes in the late phase of acute MCA stroke. *Stroke* 9: 387-391, 1978
- 4) DODSON, R. F. & KAWAMURA, Y.: Perivascular hemorrhagic lesions in temporal cortex following cerebral infarction (A morphological study). *Exp Mol Pathol* 20: 24-32, 1974
- 5) DODSON, R. F., CHU, L. W-F., WELCH, K. M. A. & ACHAR, V. S.: Acute tissue response to cerebral ischemia in the gerbil. An ultrastructural study. *J Neurol Sci* 33: 161-170, 1977
- 6) DODSON, R. F., MIYAKAWA, Y., CHU, L. W-F., ISHIHARA, N., NARITOMI, H., HSU, M-C. & DESHMUKH, V. D.: An ultrastructural assessment of an embolic method of producing cerebral ischemia. *Stroke* 8: 337-341, 1977
- 7) FUJIMOTO, T., WALKER, J. T., SPATZ, M. & KLATZO, I.: 1. Pathophysiologic aspects of ischemic edema. pp 171-180, In Pappius, H.M. & Feindel, W. (eds): Dynamics of Brain Edema. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976
- 8) GARCIA, J. H., COX, J. V. & HUDGINS, W. R.: Ultrastructure of the microvasculature in experimental cerebral infarction. *Acta Neuropathol* 18: 273-285, 1971
- 9) GARCIA, J. H. & KAMIJO, Y.: Cerebral infarction, evolution of histopathological changes after occlusion of a middle cerebral artery in primates. *J Neuropathol Exp Neurol* 33: 408-421, 1974
- 10) GARCIA, J. H., KALIMO, H., KAMIJO, Y. & TRUMP, B. F.: Cellular events during partial cerebral ischemia. 1. Electron microscopy of feline cerebral cortex after middle cerebral artery occlusion. *Virchows Archiv [Cell Pathol]* 25: 191-206, 1977
- 11) GILBOE, D. D., DREWES, L. R. & KINTNER, D.: 8. Edema formation in the isolated canine brain edema. Anoxia vs. ischemia. pp 228-235, In Pappius, H.M. & Feindel, W. (eds): Dynamics of Brain Edema. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976
- 12) HOSSMANN, K-A. & KLEIHUES, P.: Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* 29: 375-384, 1973
- 13) 伊藤梅男, 大野喜久郎, 富田博樹, 稲葉 穰: Mongolian Gerbil における一時的脳虚血後の脳障害に関する研究. *神経外科*16(II): 313-322, 1976
- 14) KATZMAN, R., CLASEN, R., KLATZO, I., MYER, J. S., PAPPUS, H. M. & WALTZ, A. G.: Report of joint committee for stroke resources. IV. Brain edema in stroke. *Stroke* 8: 510-540, 1977
- 15) LITTLE, J. R., SUNDT, T. M. & KERR, F. W. L.: Neuronal alterations in developing cortical infarction. An experimental study in monkeys. *J Neurosurg* 39: 186-198, 1974
- 16) LITTLE, J. R., KERR, F. W. L. & SUNDT, T. M.: Significance of neuronal alterations in developing cortical infarction. *Mayo Clinic Proc* 49: 827-837, 1974
- 17) LITTLE, J. R., KERR, F. W. L. & SUNDT, T. M.: Microcirculatory obstruction in focal cerebral ischemia. Relationship to neuronal alterations. *Mayo Clinic Proc* 50: 264-270, 1975

- 18) LITTLE, J. R., KERR, F. W. L. & SUNDT, T. M.: Microcirculatory obstruction in focal cerebral ischemia: An electron microscopic investigation in monkeys. *Stroke* 7: 25-30, 1976
- 19) LITTLE, J. R.: 9. Microvascular alteration and edema in focal cerebral ischemia. pp 236-243, In Pappius, H.M. & Feindel, W. (eds): Dynamics of Brain Edema. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976
- 20) PETIO, C. K.: Platelet thrombi in experimental cerebral infarction. *Stroke* 10: 192-196, 1979
- 21) SHIBATA, S., HODGE, C. P. & PAPPUS, H. M.: Effect of experimental ischemia on cerebral water and electrolytes. *J Neurosurg* 41: 146-159, 1974
- 22) 柴田尚武, 森 和夫: Fluorescein angiographyによる脳表微小循環動態の観察. 脳外4 : 679-684, 1976
- 23) 柴田尚武, 安永暁生, 森 和夫: 脳梗塞に関する実験的研究(第1報) —出血性梗塞の発生機序について—. 神経外科18(II) : 377-383, 1978
- 24) 柴田尚武, 安永暁生, 森 和夫: 急性期脳梗塞のCT所見. CT研究1 : 171-182, 1978
- 25) 柴田尚武, 安永暁生, 森 和夫: 出血性脳梗塞の follow up CT. CT研究2(3), 掲載予定
- 26) SYMON, L., BRANSTON, N. M. & CHIKOVANI, O.: Ischemic brain edema following middle cerebral artery occlusion in baboons: Relationship between regional cerebral water content and blood flow at 1 to 2 hours. *Stroke* 10: 184-191, 1979
- 27) WATANABE, O., WEST, C. R. & BREMER, A.: Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke. *Stroke* 8: 71-76, 1977
- 28) 渡辺孝男, 吉本高志, 田中 悟, 嘉山孝正, 坂本哲也, 鈴木二郎: 脳梗塞の形成過程—実験的, 電顕的研究—, 第一報 神経細胞の変化. 神経外科19 : 279-285, 1979
- 29) 吉田伸一: 虚血性脳浮腫. 脳神経30 : 415-423, 1978