

〈ニセコ(札幌)カンファレンス〉

脳虚血の病態

—最近の知見を中心に—

帝京大学 脳神経外科 田村 晃

1. 脳はどこまで虚血に耐えられるか

脳は、神経細胞の活動を常時維持するために多くのエネルギーを必要とするが、エネルギー源であるグルコース・酸素の供給をすべて血流に依存しており、脳における貯蔵がほとんどないため、血流が完全に遮断されたり、酸素の供給が途絶えると脳の機能は短時間で停止してしまう。Rossen らは volunteer の頸部をカフで圧迫し脳への血流を完全に遮断すると、どの位の時間で神経症状が出現し意識がなくなるかというような研究を行なっている¹⁸⁾。その報告によれば、正常成人では平均6.8秒で意識消失し、脳波も平坦化する (Fig. 1)。このような全脳虚血 (無酸素) 状態が持続すると、約3~10分で脳は不可逆的損傷を受け、血流を再開させても回復しないといわれてきた。このような短時間で不可逆的となるが故に、脳死といった病態が生じることは良く知られている。

しかしながら、ドイツのマックス・プランク研究所のHossmann らは、ネコにおいて開胸により脳への血管を完全に閉塞する完全脳虚血モデルを作製し、1時間完全虚血後の再開通においても脳波の回復、代謝の改善がみられたことを報告し注目を集めた⁵⁾ (Fig. 2)。彼らの研究は、当初はなかなか信用されず、残存血流があるためであろうといった批判がなされた⁵⁾。これに対して、彼らは全脳完全虚血であることを証明するとともに、残存血流があるほうが回復が悪いことを明らかとし、彼らの実験結果は徐々に信頼されるようになった。その後も、脳波の回復は見られても高次機能は回復しないであろうとか、その動物が歩き出すようにはならないであろうといった批判が出されていた。ところが、最近、彼らは1時

Number of subjects

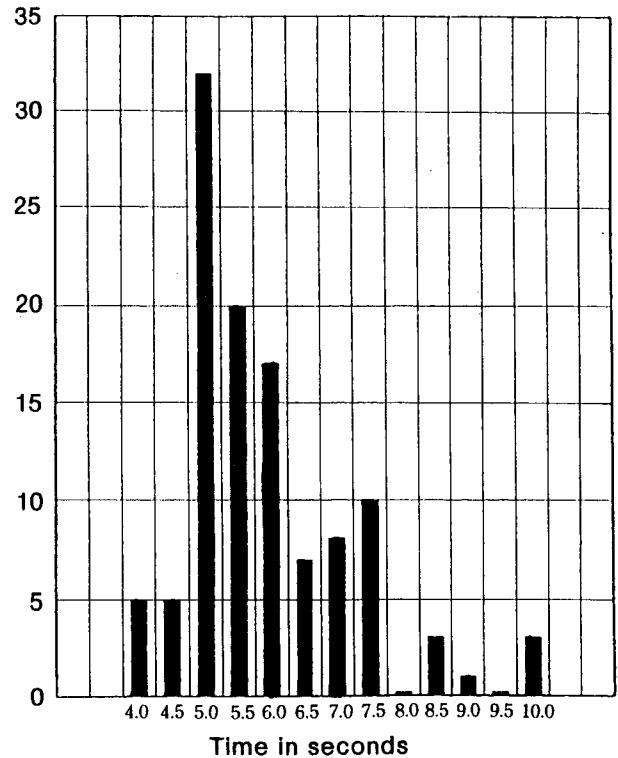


Fig. 1 正常人111名の頸部にカフを巻き、瞬間的に600 mmHgの圧をかけて脳虚血とした後の eyeball fixation までの時間(秒)。5~10秒で eyeball fixation, blurring of vision から意識消失、痙攣が認められた。(Rossen ら 1943¹⁸⁾)

間の完全虚血後に神経症状も回復し、1年間生存し得たネコの例を報告し、多くの人々を驚嘆させた⁶⁾ (Fig. 3)。

彼らはこのモデルにおいて多くの薬剤を試み、結局は血液ガスをはじめとする生理学的パラメーターを丹念に正常化することが最も重要であるとしている。彼らの実験およびその後の多くの実験結果は、脳の虚血に対する耐容性が従来の常識を上回ることを示している。

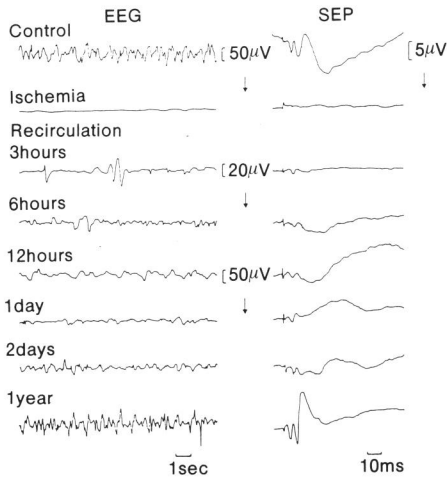


Fig. 2 1時間の完全虚血後の脳波の回復。2日間は脳波異常がみられるが、1年後の脳波は完全に回復している。(Hossmann ら 1987⁶⁾)



Fig. 3 1時間の完全虚血一年後のネコ。(Hossmann ら 1987⁶⁾)

2. 全脳虚血と神経細胞の選択的脆弱性

脳組織は、神経細胞、グリア細胞、血管などから成り立っているが、これらの構成成分のなかで最も虚血に弱いのは神経細胞である。その神経細胞の脆弱性も均一ではなく、部位により異なっている（選択的脆弱性：selective vulnerability）³⁾。心停止などの全脳虚血や無（低）酸素血症で、①大脳皮質の layer 3、5、6、② hippocampus の Sommer sector や endfolium、③ amygdaloid nucleus、④小脳のプルキンエ細胞や basket cell、⑤脳幹の一部などが傷害を受けることは以前より良く知られている（Fig. 4）。特に海馬の病変は、全脳虚血後の記憶障害や側頭葉てんかんの焦点となることでも良く知られている。

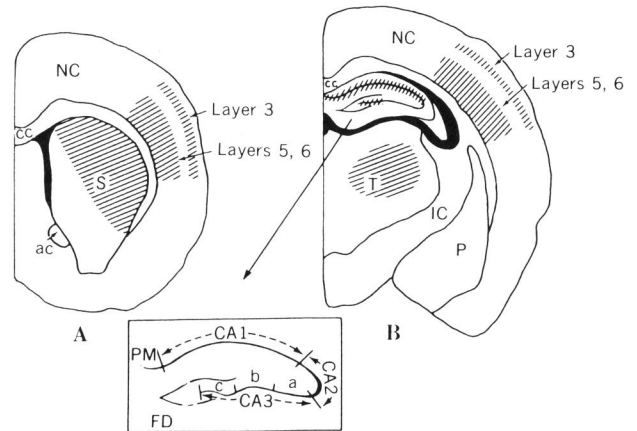


Fig. 4 Pulsinelli & Brierley の 4 vessel occlusion model では、30分虚血により selective neuronal necrosis が大脳皮質の layer 3,5,6、線条体、海馬、視床などの一部に認められる。(Plum による)

このような selective vulnerability が認められる原因としては、Spielmeyer ら (1925) の血管構築に起因するとした“vascular theory”と Vogt ら (1937) の細胞側に原因を考える“pathocllisis theory”とがあり、古くから論争されてきた¹⁹⁾。Vascular theory と関連して注目された現象として、虚血後に認められる灌流障害“no-reflow phenomenon”がある。No-reflow 現象は、脳幹・大脳基底核・視床などの選択的脆弱性の認められる部分に早期にかつ強く認められることから、vascular theory を裏づけるものとした考えもあった。しかし、その後の研究により no-reflow 現象が虚血性脳傷害の発生に一次的な役割を果たすとする考え方は否定的である²²⁾。

Selective cell vulnerability に関して、従来は、組織学的な面からのみ観察されてきたが、Rosner らは電気生理学的な機能においても個々の細胞により虚血に対する抵抗性（回復性）が異なることから、“selective functional vulnerability” という考え方を報結している¹⁷⁾。Selective cell vulnerability がなぜ生じるのかは、未だ明らかにはされていないが、最近では神経伝達物質やレセプターの違いというような面から研究されている。特にレセプターマッピングなどの最近の技術的進歩の寄与は大きく、この方面からのアプローチが期待されている。

3. 局所脳虚血と ischemic penumbra

全脳虚血に対して、局所脳虚血はある一定の血流領域のみが虚血に陥るもので、一般に虚血領域の全構成成分が傷害され、組織は梗塞に陥る。もちろん、虚血の程度が強く、かつ短時間で血流が再開されればその領域の神経細胞のみが傷害（選択的神経細胞壊死）される。このような状態が層状壊死（laminar necrosis）である。

局所脳虚血モデルにより研究されてきたメインテマの一つは、脳がどの程度の虚血に耐え得るか、すなわち脳血流量がどの程度に低下するとどのような機能が障害され不可逆的傷害を受けるかということである。この問題は、臨床例における脳虚血（梗塞）の治療を考える上に重要であり、多くの研究があるが、主として電気生理学的機能の面からみたものと、組織学的な面からみたものがある。

(1) 脳波と ischemic threshold, ischemic penumbra

局所脳血流量と電気生理学的パラメーターとの対比では、局所血流量が16~17 ml/100 g/min 以下になると脳波が平坦化し、15 ml/100 g/min 以下では somatosensory evoked potential (SEP) が消失するといわれている²⁴⁾。Heiss らは、ネコの中大脳動脈閉塞モデルを用いて、18 ml/100 g/min 以下に血流が低下すると spontaneous neuronal spike activity が少なくなると報告している⁴⁾。これらの実験結果から、15~20 ml/100 g/min 以下で脳波に代表される電気生理学的機能が停止し、さらに10 ml/100 g/min 以下に低下すると、膜のイオンポンプが障害され、細胞内のカリウムが減少し細胞外カリウム濃度が急激に増加する²¹⁾²²⁾ (Fig. 5)。このようなイオンホメオスタシスの障害は、細胞の膜機能の崩壊を意味しており、細胞は死に至る。これらの実験結果から、電気生理学的パラメーターに影響を及ぼす血流

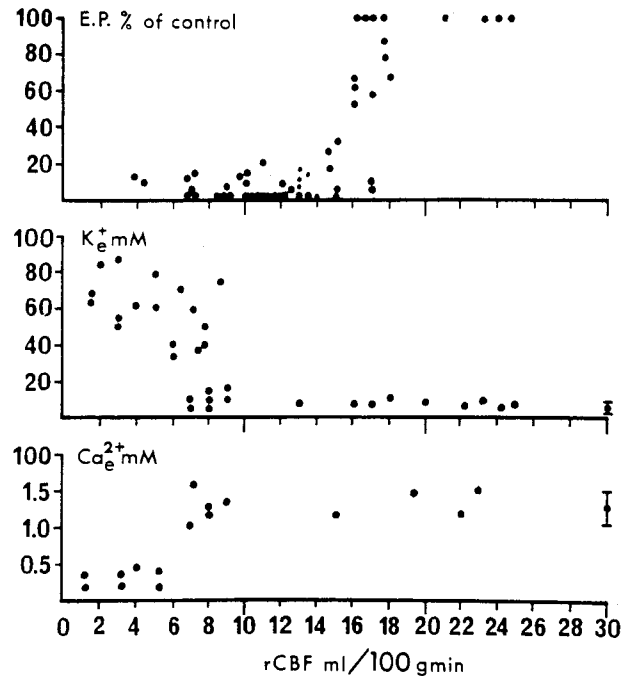


Fig. 5 サル中大脳動脈閉塞後の局所脳血流量と cortical evoked potential (E.P.), 細胞外カリウム (K^+e), 細胞外カルシウム ($Ca^{2+}e$) の関係。16 ml/100 g/min 以下で、evoked potential は消失し、10 ml/100 g/min 以下になると細胞外カリウムの増加がみられ、6 ml/100 g/min 程度で細胞外カルシウムが減少する。(Symon らの図を Lassen らが改変したもの¹³⁾)

量の threshold には、脳波などの停止する血流の threshold (15~20 ml/100 g/min) とエネルギーおよびイオンホメオスタシスが障害される threshold (10 ml/100 g/min) の二つがあり、この二つの threshold の間の部分では、機能は停止しているが可逆的であると考えられた。Astrup らはこの部分を“penumbra area”と名づけた²¹⁾²³⁾ (Fig. 6)。Penumbra area は局所脳虚血では虚血中心部 (central area) の周囲に ring 状に存在し、上記二つの threshold の差はただか 5 ml/100 g/min 程度であるので、少量の血流増加によっても機能回復が可能であると推定された。このことは、血管吻合術などの治療の意義を強く示唆するものである。

(2) 組織傷害と ischemic threshold

組織傷害を引起す限界血流量に関しても、同様の研究がなされてきた¹⁴⁾²²⁾。我々は、ネコの中大脳動脈を2時間閉塞した後に再開通させ、虚血中の局所血流量とそれに対応する部分の組織学的変化との関連を検討した。その結果、中大脳動脈閉塞中に局所血流量が12~15 ml/

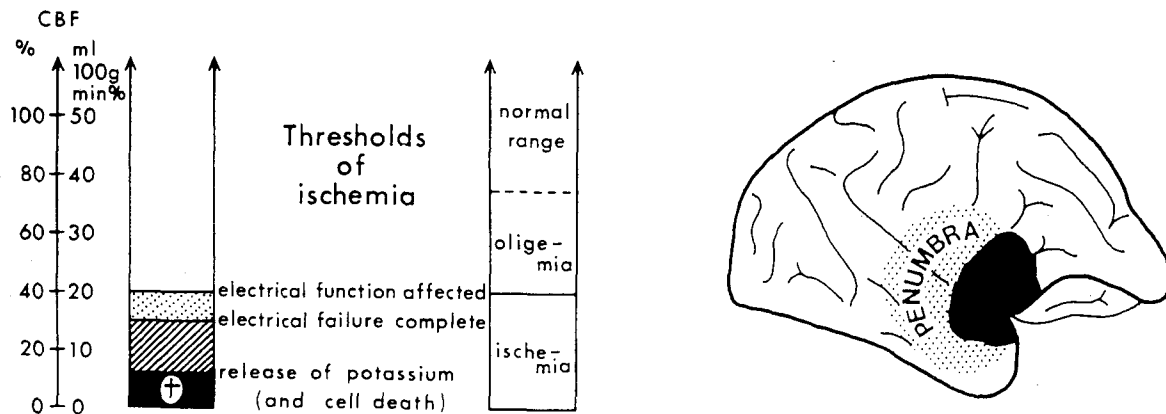


Fig. 6 Ischemic threshold と ischemic penumbra。脳局所血流量が20 ml/100 g /min 以下になると脳波の変化が生じ、7 ml/100 g /min 以下ではカリウムの細胞外漏出により細胞死となる。この間の血流領域が ischemic penumbra で、虚血中心部の周囲にリング状に存在すると考えられている。(Astrup らの図を田村改変²¹⁾²²⁾)

100 g /min 以下に低下した部分では、2 時間後に血流を再開させても強い虚血性神経細胞傷害が認められ、血液脳関門障害や虚血性脳浮腫が引き起こされることが明らかとなった。Morawetz らは、サルの中大脳動脈を2～3 時間閉塞した後に再開通させ、2 週間後の組織学的所見と虚血中の局所血流量との対比をおこない、脳梗塞を起こす血流域値は12 ml/100 g /min と報告した。Jones らは、やはりサルの中大脳動脈を15分～3 時間閉塞した後に再開通させ、血流量と神経学的所見および組織学的所見との対比をおこなった。15～30分の閉塞では、組織学的変化は認められないが、23 ml/100 g /min 以下では可逆性の麻痺が出現し、17～18 ml/100 g /min 以下が2 週間永続するか、10～12ml/100 g /min 以下の血流低下

が2～3 時間続くと梗塞となった¹³⁾²²⁾ (Fig. 7)。このように、組織傷害を引き起こす血流の threshold も前述した電気生理学的機能を停止させる threshold とほぼ同様の値で、10～15ml/100 g /min 以下の血流低下が2～3 時間続くと組織学的に不可逆的となる事が示されている。

(3) 代謝と ischemic threshold

近年、代謝と血流量の関係も検討されているが、特に、神経細胞の不可逆性は蛋白代謝の回復にあるということから、蛋白代謝と flow threshold の研究もなされ始めている。Xie らは砂ネズミの一侧総頸動脈閉塞による局所脳虚血モデルを用い、局所血流量と¹⁴C ロイシンによる蛋白代謝との相関を検討した結果、局所血流量が100 ml/100 g /min 以下に低下すると(正常値180～220ml/100 g /min) 蛋白合成の低下が認められ、40以下で蛋白合成が停止することを報告した²³⁾。

(4) 臨床例における ischemic threshold

臨床例においても、方法論上の問題はあるが、ischemic threshold に関する研究がなされている。臨床例における脳血流の正常値は50ml/100 g /min 位であるが、25～30ml/100 g /min 以下に低下すると意識障害や精神症状が出現し、18ml/100 g /min 以下で脳波変化をきたすとされている²²⁾。先に述べた動物実験における測定値と測定条件(種差、麻酔など)、測定方法などが異なるにもかかわらず大きな差はない。

(5) “ischemic penumbra” は存在するのか?

このような ischemic threshold, ischemic penumbra という概念は、「血流の低下とともに電気生理学的機能が停止し、残存血流により供給されるエネルギーは細胞構築

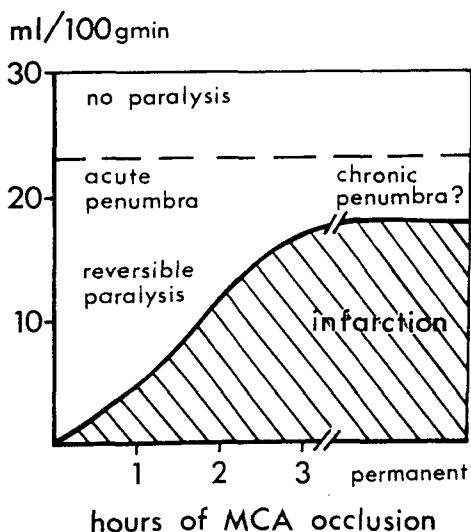


Fig. 7 どの程度の血流量がどの位の時間続いたら麻痺または梗塞が生じるかをまとめた図。(Jones らの図を Lassen らが改変したもの¹³⁾)

を維持するためにのみ使用される。それ以下に血流量が低下すると、細胞膜のイオンホメオスタシスが崩れ、細胞死に至る」というもので、極めて明解で説得力のある概念である。従って、閉塞性脳血管障害に対する血行再建術の妥当性を示す理論的根拠として、しばしば引用されてきた。しかしながら、この ischemic threshold, ischemic penumbra という概念にいくつかの問題点があることが最近の実験的研究により明らかとなっており、「ischemic penumbra」という状態が、一過性のものではなく、長期的に存在するものであろうかという疑問がだされている。第一には、Kirino が発見した砂ネズミの5分間前脳虚血モデルにおいて、エネルギー代謝や脳波が回復しても数日の経過で海馬神経細胞が崩壊してゆく「遅発性神経細胞壊死 (delayed neuronal death)」という現象であり、これにより従来の可逆性に関する仮定がくつがえされた。第二には、神経細胞がどこで傷害されるかという問題である。第三に、血流量が、8 ml/100 g/min、12 ml/100 g/min などというほど厳密に測定できるかという血流量絶対値の信頼性の問題である。次の項では、ischemic threshold, ischemic penumbra という概念に対して重要な問題を提起した「遅発性神経細胞壊死」を中心として述べ、虚血研究における最近の問題点に触れたい。

4. 遅発性神経細胞壊死

(1) 従来の虚血性細胞傷害とは

急性期における虚血性または低酸素性の神経細胞の傷害は、Brierley らによれば、① microvacuolation, ② simple ischemic cell change, ③ ischemic cell change with incrustations と進行し、この過程は虚血の方法や程度によって影響されるものではなく量的な変化が異なるのみというものである³⁾。すなわち、従来の病理組織学的な虚血性細胞壊死の概念では a. 虚血による神経細胞の傷害は個々の細胞単位では常に一定の経過とスピードで進行し、b. 虚血の方法や程度には影響されず、虚血が強ければ傷害を受ける細胞の数が増えるのみであり、c. その神経細胞が死に至るか否かは数時間の単位で決定できる、というものであった。従って、虚血負荷後、数時間の光顕所見で神経細胞の可逆性を論じてきた。しかしながら、Kirino の報告した遅発性神経細胞壊死は、このような古典的な虚血性神経細胞傷害の概念を崩してしまった。

(2) 遅発性神経細胞壊死の特徴

Kirino は、砂ネズミの両側総頸動脈を5分間というきわめて短時間結紮した後に再開通させ、経時的に海馬の組織学的観察をおこなった⁹⁾。その結果、5分間虚血負荷1日後では、海馬 CA1 神経細胞には光顕では異常はみとめられず、電顕ではむしろ粗面小胞体の増殖性的変化がみられ、2日目になると錐体細胞中にスリット状の構造がみられるようになり、3日目から4日目にかけて CA1 神経細胞は崩壊していった (Fig. 8)。このように、海馬の CA1 領域に起こる神経細胞傷害は、これま

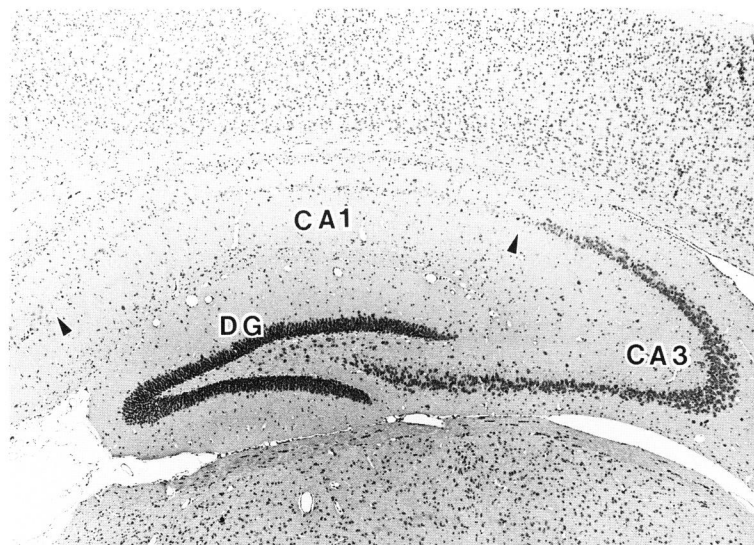


Fig. 8 砂ネズミ前脳虚血後の海馬の変化。5分間の虚血後海馬 CA1 領域の大部分の神経細胞は崩壊するが、CA3 領域や歯状回 (DG) には変化がない。

で記載されたいかなる虚血性変化とも異なり、虚血負荷後にきわめて緩やかに進行するものであることが判った。それでは、組織学的に変化が見られるまで、その細胞は生きているのであろうか？その後、このモデルで電気生理学的パラメーターや生化学的パラメーターの測定が行なわれた。

(3) 脳波とエネルギー代謝

Suzuki らは、このモデルで海馬 CA1 の細胞外自発活動電位 (spontaneous action potential) を経時的に記録した²⁰⁾。その結果、海馬の活動電位は、虚血負荷後60秒以内に消失したが、5分間虚血負荷の10~60分後に回復し、その後は活動電位の有意な増加が見られ、2日後になって消失した。すなわち、5分間脳虚血後の海馬 CA1 神経細胞は、電気生理学的に1日間は生存しているが2日後には機能死 (functional death) となることが示された。このような事実は、生化学的分析によっても裏付けられている。Arai らは、やはり同じモデルで海馬および皮質の部位別エネルギー代謝物の測定を行ない、5分間の虚血負荷後に ATP などの高エネルギーリン酸化合物のレベルは完全に回復し、48~96時間後になって CA1 領域でのみエネルギー代謝の低下が生じることを報告した¹⁾。すなわち、この緩やかに進行する虚血性病変の特徴は、変化が形態学的に明らかになるまでの間、局所エネルギー代謝は維持され、ニューロンの電気活動も保たれていることにあり、虚血後のエネルギー代謝の回復や電気生理学的活動の回復は必ずしもニューロンの回復を意味せず、虚血直後の形態学的所見が正常であっても、その神経細胞のたどるべき長期的な変化の推移を予想することはできないことにある¹⁰⁾¹²⁾ (Fig. 9)。

(4) 遅発性神経細胞壊死の普遍性

遅発性神経細胞壊死は、砂ネズミの海馬の CA1 という限られた動物の限られた部位にのみ認められる特異な変化なのであろうか？その後の研究により、この現象はかなり普遍的なものであることが明らかとなってきている。Pulsinelli らはラットの4血管閉塞モデルで、Smith らはラットの両側頸動脈結紮に低血圧を組合せたモデルで遅発性神経細胞壊死が起こることを確認した¹⁰⁾¹²⁾¹⁶⁾。また、彼らは、この現象が海馬のみに生じる特異な現象ではなく、より広い範囲の大脳皮質の神経細胞にも発生していることを示した。また、Petito らは、ヒトの剖検例における検索から臨床例の海馬においても認められることを報告している¹⁵⁾。このように、遅発性神経細胞

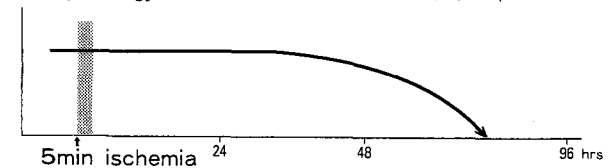
壊死は種を問わず、広範な領域に生じ得る普遍的な現象であることが明らかとなってきた。また、小暮らは、遅発性神経細胞壊死は、従来の急性虚血性細胞壊死 (選択的脆弱性) と全く次元の異なった現象ではなく、両者は連続的に変化しているもので、最も軽い変化と最も重い変化とを見ているものであると報告している。

5. 何が障害されたら不可逆的となるのか？

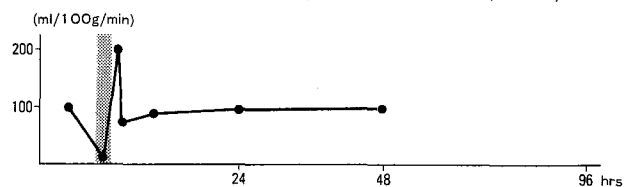
遅発性神経細胞壊死から提起された問題は、何が障害されたら神経細胞は不可逆的となるのかということにあるが、この点に関しては未だ解明されていない。

最近、虚血性細胞傷害の発生機序に、興奮性アミノ酸の関与が注目されている¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。グルタミン酸やアスパラギン酸は脳内に豊富に存在するアミノ酸であるが、その役割ははっきりしなかった。Hayashi が初めてグルタミン酸の神経細胞に対する興奮作用を発見して以後、グルタミン酸やアスパラギン酸が中枢神経系における重要な興奮性神経伝達物質であることが明かされてきた。グルタミン酸が中枢毒作用を持つことは古くから知られ

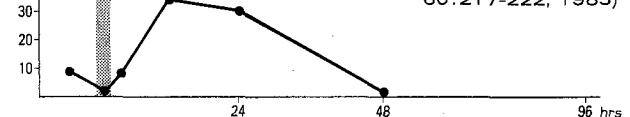
Neuropathology (Kirino, Brain Res 239:57-69, 1982)



CBF (Suzuki et al, Acta Neuropathol 60:207-216, 1983)



Spontaneous electric activity (Suzuki et al, Acta Neuropathol 60:217-222, 1983)



ATP (Arai et al, Metabolic Brain Disease 1:263-278, 1986)

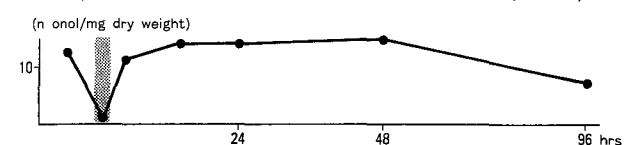


Fig. 9 砂ネズミの両側総頸動脈5分間閉塞後の海馬 CA1 に生じる遅発性神経細胞壊死。海馬 CA1 の血流は完全に回復し、電気生理学的活動、エネルギー代謝も回復するが、CA1 神経細胞は48~96時間にかけて崩壊してゆく。

文 献

ているが、Olney らはグルタミン酸の興奮性が神経細胞傷害を引起すと考え、これを興奮毒性 (excitotoxicity) と呼んだ。その後、興奮性アミノ酸とその受容体に関する研究は多くの成果を生み、てんかん・無酸素・虚血などにおける興奮性アミノ酸の役割の重要性が認識されるようになった。海馬 CA1 神経細胞の虚血性傷害に関しても、この部への興奮性入力を除去 (興奮性入力の連鎖の切断) することにより軽減されることが示されており、海馬の神経細胞壊死に興奮性シナプス伝達が深く関わっていることが明かとなってきた。それでは興奮性アミノ酸はどのようなメカニズムで神経細胞を崩壊に導くのであろうか? これにはカルシウムイオンの細胞内への流入が想定されているが、細胞内へのカルシウムの流入がどのような過程で最終的な細胞死を引起すのかということに関しては、多くの研究が現在進行している。

遅発性神経細胞壊死においては、脳波やエネルギー代謝など多くのパラメーターが虚血後に回復するなかで、蛋白代謝が回復しないことが報告されており、蛋白代謝が不可逆性の鍵を握っていると推定されている⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾。このことから、興奮性アミノ酸、特にグルタミン酸の存在下にカルシウムが過剰に細胞内に流入し、その結果蛋白代謝が障害されることが細胞死の原因であるという仮説が出されている。Thilmann らは、砂ネズミの5分間前脳虚血モデルにおいてアミノ酸の取込み実験を行ない、海馬 CA1 神経細胞では蛋白代謝は虚血後ほとんど回復せずに細胞死に至ることを報告した。ラットの脳における蛋白の half life は約3日と想定されるため、彼らは蛋白代謝の障害が神経細胞の不可逆性を決定する要因であると推定した。Kiessling らは、ラットの前脳虚血モデルにおいて、正常の構成蛋白の生合成は抑制され、ストレス蛋白 (stress protein, heat shock protein) などの異常蛋白の合成が亢進し、この亢進が海馬では長時間続くことを明らかにした。また、Wieloch らは、虚血後にユビキチンの合成障害が海馬 CA1 でのみ持続することを報告した。

このように、虚血に対する海馬の脆弱性は蛋白合成の障害と深く関わっていることが明らかとなっている。また、ある種の癌遺伝子が神経細胞の分化に関わっていることが明らかとなってきており、虚血においても遺伝子発現の面からの研究もなされ始めようとしている。

- 1) Arai H, Passonneau JV, Lust WD : Energy metabolism in delayed neuronal death of CA1 neurons of the hippocampus following transient ischemia in the gerbil. *Metabolic Brain Disease* 1 : 263-278, 1986.
- 2) Astrup J, Siesjo BK, Symon L : Thresholds in cerebral ischemia—The ischemic penumbra. *Stroke* 12 : 723-725, 1981.
- 3) Brierley JB, Graham DI : Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system. In : Adams JH, Corsellis JAN, Duchen LW (eds), *Greenfield's Neuropathology*. Edward Arnold, London, pp125-207, 1984.
- 4) Heiss W-D : Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 14 : 329-331, 1983.
- 5) Hossmann K-A, Kleihues P : Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* 29 : 375-384, 1973.
- 6) Hossmann K-A, Schmidt-Kastner R, Ophoff BG : Recovery of integrative central nervous function after one hour global cerebro-circulatory arrest in normothermic cat. *J Neurol Sci* 77 : 305-320, 1987.
- 7) Jacewicz M, Kiessling M, Pulsinelli WA : Selective gene expression in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metabol* 6 : 263-272, 1986.
- 8) Kiessling M, Dienel GA, Jacewicz M, Pulsinelli WA : Protein synthesis in postischemic rat brain : A two-dimensional electrophoretic analysis. *J Cereb Blood Flow Metabol* 6 : 642-649, 1986.
- 9) Kirino T : Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res* 239 : 57-69, 1982.
- 10) 桐野高明 : 脳虚血における遅発性神経細胞壊死. *神経科学レビュー* 2 : 173-199, 1988.
- 11) 桐野高明 : 脳虚血による神経細胞壊死と興奮性 Neurotransmitter. *医学のあゆみ* 146 : 470-472, 1988.
- 12) 桐野高明 : 遅発性神経細胞壊死. *神経進歩* 32 : 271-283, 1988.
- 13) Lassen NA, Astrup J : Ischemic penumbra. in Wood JH (ed) *Cerebral blood flow*. McGraw-Hill, New York, pp458-466, 1987.
- 14) Petitto CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F : Delayed hippocampal damage in humans following cardiopulmonary arrest. *Neurol* 37 : 1281-1286, 1987.
- 15) 中川 翼 : 虚血脳. *脳神経外科* 8 : 409-422, 1980.
- 16) Pulsinelli WA : Selective neuronal vulnerability : morphological and molecular characteristics. in Kogure K, Hossmann K-A, Siesjo BK, Welsh FA (eds) *Molecular Mechanisms of Ischemic Brain Damage*. Elsevier, Amsterdam, *Progress in Brain Research* 63 : 29-37, 1985.
- 17) Rosner G, Graf R, Kataoka K, Heiss W-D : Selective

- functional vulnerability of cortical neurons following transient MCA-occlusion in the cat. *Stroke* 17 : 76-82, 1986.
- 18) Rossen LR, Kabat H, Anderson JP : Acute arrest of cerebral circulation in man. *Arch Neurol Psychiat* 50 : 510-528, 1943.
 - 19) Schmidt-Kastner R : 神経病理学における選択的脆弱性 (Selective Vulnerability) の問題—最近の研究から見た C. Vogt, O.Vogt と W. Spielmeye との間の歴史的論争—。 *脳外* 17 : 109-116, 1989.
 - 20) Suzuki R, Yamaguchi T, Choh-Luh Li, 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 Neuro-pathol (Berl)* 60 : 217-222, 1983.
 - 21) 田村 晃 : Ischemic penumbra と delayed neuronal death. *循環科学* 8 : 984-987, 1988.
 - 22) 田村 晃 : 脳虚血の病態の基礎—特に Ischemic Threshold と Ischemic Penumbra 中川翼編 脳虚血の病態—基礎的並びに臨床的研究—にゆゑろん社 pp17-37, 1989.
 - 23) Xie Y, Mies G, Hossmann K-A : Ischemic threshold of brain protein synthesis after unilateral carotid artery occlusion in gerbils. *Stroke* 20 : 620-626, 1989.