原著

視床ペニシリンてんかんモデルにおける焦点成熟過程と伝播様式に関する検討

その 2. 短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP) と皮質誘発反応 (CR) に及ぼす影響

Experimental Studies on Development and Propagation of Epileptic Spikes in Penicillin-induced Thalamic Focus Model

Part 2. Effects on Somatosensory Evoked Potentials and Cortical Response

曾我哲朗*

要旨: 猫の視床後外腹側核 (VPL) に Pc 焦点を作成し、正中神経刺激による短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP) と VPL 刺激による皮質誘発反応 (CR) に及ぼす影響に関して検討した。第一体性感覚野 (SI) 記録での SSEP は、陽性波 (P_1) と陰性波 (N_1) から成り、ictal stage において両側 SI 記録とも大脳皮質由来と考えられる N_1 の正常波形は消失していたが、視床由来と考えられる P_1 の前半部は残存していた。このことから ictal stage においても正中神経刺激によるインパルスが視床 VPL ニューロンにまで到達していたのではないかと推察された。SI で記録した CR は、 n_1 , n_2 , n_3 の 3 陰性波から成り、ictal stage において n_3 が消失または逆転する傾向を示していたのに対し、 n_1 , n_2 は明らかに認められており、VPL 刺激によるインパルスが大脳皮質深層にまで到達していたことを示しているのではないかと考えられた。

てんかん研究 1989; 7: 179-188

Key Words: epilepsy, penicillin, thalamus, somatosensory evoked potentials, cortical response.

(受付: 1989年2月21日, 訂正: 1989年7月11日, 受理: 1989年7月13日)

はじめに

近年、皮質てんかん焦点と各種誘発電位との相関に関する報告が増加しつつあり、動物実験では岩山ら⁸⁾が猫の皮質知覚領野にペニシリンてんかん焦点を作成して体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials: SEP) の変化を検討し、発作波検知と同時に坐骨神経を刺激しても SEP と思われる成分は全くみられなかったとしてい

る。高橋¹³⁾は rat の皮質知覚領野に Pc 焦点を作成し、棘波が頻発している時期では SEP 成分の振幅の縮小傾向と各成分の潜時延長を認めている。これらの報告に対して鶴ら¹⁴⁾は、猫の扁桃核刺激による Kindling を用いて聴覚誘発電位の変化を検討し、Kindling の成立に伴い聴覚誘発電位の振幅の増大と短縮をきたしたと報告している。Mirsky ら¹¹⁾はサルの大脳皮質焦点モデルにおいて視覚誘発電位を検討し、棘徐波結合発現時には

* 徳島大学医学部脳神経外科
〒770 徳島市蔵本町 3-18-50]

Tetsuro Soga

Department of Neurological Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima

誘発電位が減弱あるいは消失するとしているが、これに反して Burchiel ら²⁾は猫を用いた Pc てんかんモデルにおいて視覚誘発電位の増大を観察している。このように、焦点部位や誘発電位の違いにより異なった結果が生じており、一定した見解が得られていないのが現状である。

そこでここでは、前編(その1)において報告した視床後外腹側核(ventral posterolateral nucleus; VPL) ペニシリンてんかんモデルを用いて SEP と皮質誘発反応(cortical response: CR)に及ぼす影響に関して検討したので、その結果を報告する。

実験方法

1. 対象および手術方法

前編において作成した視床ペニシリンてんかんモデル猫(2.5~4.5 kg)を使用した。実験方法の詳細は前編に譲るが、広範囲開頭時の麻酔には Ketamine chlorate (10 mg/kg) を用いた。カニューラ付き双極電極(電極間距離 3 mm)を定位的に両側 VPL に刺入した段階で脳波、SEP および CR を記録し control study を行った。また電極設置後は、体動が激しくない限り、Ketamine chlorate を追加せず、無麻酔に近い状態で実験を続行した。次に 10 μ l の Pc 溶液 (1×10^6 U/ml) をマイクロシリンジを用いて左 VPL に注入し連続脳波記録にて視床 Pc 焦点成熟過程, stage I (散発棘波期), stage II (頻発棘波期), stage III (発作発射期)を観察した。

2. SEP 記録

日本三栄製電気刺激装置 7 F 46 を用いて一側手関節部正中神経を電極間距離 1 cm で矩形波により刺激した(持続時間 100 μ s, 頻度 10 Hz)。刺激強度は、運動閾値の3倍とした(電圧10~15 V)。SEP 記録は、日本電気三栄製 Signal processor 7 T 17 (周波数帯域 30~3,000 Hz, 200 回加算平均)を用いた。分析時間は 20 msec として短潜時体性感覚誘発電位(short latency somatosensory evoked potentials: SSEP)を記録した。記録部位は対側 VPL, 第一体性感覚野(SI), 第一運動野(MI)の3箇所とした。Control study における VPL での記録は、カニューラ付き双極

電極が VPL に到達する数mm 手前から 1 mm 毎に記録しつつ、VPL における典型的な SSEP 波形が得られるまで電極を刺入した後、実験終了までこの位置で電極を固定した。

3. CR 記録

CR 記録は SSEP 記録と同様に電気刺激装置を用いて一側 VPL を矩形波により刺激した(持続時間 100 μ s, 電圧 3 V, 頻度 10 Hz)。CR 記録は、Signal processor 7 T 17 (周波数帯域 30~3,000 Hz, 分析時間 20 msec, 100回加算平均)を用いて同側の SI と MI にて記録した。

視床 Pc 焦点成熟過程の各 stage での SSEP および CR 記録は20匹の猫において行い、それぞれの変化に関して検討した。

結果

1. Control study における SSEP および CR (1) SI の部位決定

MI, SI の周辺に 5 mm 間隔で計20箇所電極を配置し SSEP を同時記録し、陰性成分の最も高振幅な波形が得られたところを SI とした(Fig. 1 a)。同様にして VPL 刺激による CR を同時記録すると SSEP で陰性成分の高振幅の波形が得られたところに一致して陰性成分の高振幅な CR が得られ、SI の正確な位置が決定できた(Fig. 1 b)。また MI で記録した波形は、SI での最も高振幅な陰性成分に対して位相の逆転傾向が見られた(Fig. 2)。

(2) SSEP と CR の基本波形

VPL で記録した典型的な SSEP は、潜時 5.0 $\pm$ 0.5 msec, 最大頂点潜時 7.1 $\pm$ 0.6 msec (n=18) の多峰性陽性波であり(Fig. 3 a), VPL に近づくにつれ陽性成分がその振幅を増し、VPL 通過後は速やかに陰性成分への逆転を示していた(Fig. 3 b)。SI で記録した SSEP は、小さな peak を伴う陽性波(P₁)と大きな振幅を持つ陰性波(N₁)によって構成されており、P₁ 潜時が 9.4 $\pm$ 0.9 msec, N₁ 潜時が 14.1 $\pm$ 0.8 msec (n=20)であった。SI で記録した CR は、連続した小さな陰性波(n₁, n₂)と高振幅の陰性波(n₃)から成り、それぞれの潜時は 1.3 $\pm$ 0.4 msec, 3.2 $\pm$ 0.4 msec, 6.8 $\pm$ 0.8 msec (n=20)であっ

Fig. 1 Topographical analysis of short latency somatosensory evoked potentials (SSEP) and cortical response (CR)

The star indicates the primary somatosensory area obtained the best recording of SSEP (Fig. 1 a) and CR (Fig. 1 b) recorded from the cortical surface.

Fig. 2 Comparison with components of SSEP and CR recorded from the primary motor area (MI) and primary somatosensory area (SI)

Each components showing a phase-reversal between MI and SI.

Fig. 3 a

Fig. 3 SSEP recorded from the ventral posterolateral nucleus (VPL) elicited by the median nerve stimulation

The mean latency and standard deviation of each point area shown in the right part of Fig. 3 a. Serial recordings of SSEP from the thalamus show that positive deflections are reversed to negative at VPL (Fig. 3 b). Zero is set in VPL (circle) and depth in mm at which records were made are given at left of each trace and correspond to those in the right atlas of Fig. 3 b.

Fig. 4 Typical SSEP and CR recorded from SI
SSEP recorded from SI consists of P₁ and N₁. CR consists of two small negative waves (n₁, n₂) followed by a large negative wave (n₃). The mean latency and standard deviation of each component are shown in the right part of Fig. 4.

た (Fig. 4)。また5匹には、control study としてカニューレ付き両極電極の先端電極を用い単極誘導で記録した SI での SSEP と CR の皮質層分析を行った。この両者を比較すると皮質深層に行くに従い N₁ と n₃ の振幅がともに減少し、逆転していく傾向を認めた (Fig. 5)。

2. 視床 Pc 焦点成熟過程における SSEP および CR の変化

(1) Pc 注入側での変化

脳海上 Pc 注入側 VPL に散発的な棘波の出現をみる stage I, 頻発する棘波や時に後発射を認める stage II において SI で記録した SSEP は、ほとんど変化を認めないかあるいは軽度の振幅低下を示すのみであった (Fig. 6 a)。VPL で記録した SSEP や SI で記録した CR も同様の傾向を認めた (Fig. 6 a, 6 b)。これに対して Pc 焦点が充分成熟したと考えられる stage III において

Fig. 5 Laminography of SSEP and CR recorded from SI

N₁ of SSEP and n₃ of CR are not clear in the lowest leads recorded at depth 3mm from the cortical surface.

ictal discharge が全誘導に認められる時期 (ictal stage) に SSEP を SI で記録すると正常波形を示さず、P₁ 潜時は延長し N₁ は確認できなかった (Fig. 6 a)。SI で記録した CR でも n₃ の正常波形は消失し時に逆転する傾向を認めたが、n₁, n₂ にはほとんど変化を認めなかった (Fig. 6 a)。また interictal stage では、SI で記録した SSEP, CR ともに stage II における波形に復していた (Fig. 6 a)。Ictal stage において VPL で記録した SSEP をみると振幅の低下と持続時間の延長を認めたが、波形が消失するに至らなかった (Fig. 6 b)。

(2) Pc 非注入側での変化

各 stage における SSEP は、SI での記録、VPL での記録ともに Pc 注入側での変化と類似していた。特に stage III の ictal stage における SI での記録をみると、Pc 非注入側においても正

Fig. 6 Changes in SSEP and CR recorded from Pc injection side during the development of thalamic focus from stage I to III

The latency of P_1 prolongs and N_1 disappears at ictal stage of stage III. The latencies and amplitudes of n_1 and n_2 reveal no remarkable changes but n_3 is reversed to positive at ictal stage of stage III. In interictal stage, SSEP and CR return normal patterns (Fig. 6 a). The amplitude of positive wave of SSEP recorded from VPL decreases but not disappear at ictal stage Fig. 6 b).

常波形の消失が観察された (Fig. 7 a)。SI で記録した CR では, interictal stage においてもほぼ正常波形が保たれていたが, ictal stage では Pc 注入側と同様に n_3 の消失または逆転傾向が見られた (Fig. 7 b)。

考 察

1. SI で記録した SSEP 並びに CR における構成成分の起源に関して

Brooks ら¹⁾によると, 猫の SEP にみられる最

Fig. 7 Changes in SSEP and CR recorded from Pc non-injection side during the development of thalamic focus from stage I to III

Changes of SSEP from Pc non-injection side (Fig. 7 a) are the same as that from Pc injection side. Changes of CR in stage III are obtained by both recordings of Pc injection and non-injection sides, similarly (Fig. 7 b).

初の陽性成分は、皮質Ⅲ、Ⅳ層に生じた興奮性シナプス後電位起源であり、これに続く陰性成分は、皮質深層の大錐体細胞の先端樹状突起自体の興奮、もしくは、そのシナプス後電位起源であるとしている。Iragui-Madoz ら⁷⁾は猫 SEP において component I からⅣまでの far field potentials を記録しており、これらの起源として component I は頸髄、Ⅱは楔状核あるいは内側毛帯、Ⅲは小脳経路および視床 VP 核、Ⅳは視床から皮質感

覚領野間が考えられると述べている。最近では、Dong ら⁵⁾の報告にあるように P₁ に相当する成分が視床あるいは thalamocortical projection 由来であり、N₁ に相当する成分が皮質感覚領野由来であろうと考えられている。Cracco ら³⁾や Desmedt ら⁴⁾による臨床研究においてもこれとほぼ一致した見解が得られつつある。

一方、各成分の振幅は動物実験例が臨床例よりも著しく高振幅な場合があり^{5,8,13)}、これは SEP

Fig. 8 Comparison of SSEP recorded from VPL and SI and CR recorded from SI

記録部位の違いや刺激強度の差によるものと思われる。本実験においても運動閾値の3倍の刺激強度を用いることにより皮質表面から200 μ V以上のSEP波形を記録しているが、各猫において振幅にかなりのばらつきを認めた。

VPLで記録したSSEPは多峰性陽性波であり、VPL通過後は速やかに陽性成分から陰性成分への逆転を示しGotoら⁹⁾の報告とも一致していた。本実験では電極間距離3mmでの記録であり、VPL独自の誘発電位とするには疑問の残るところであるが、VPLにおける電位変化をほぼ正確に反映しているものと考えられた。

視床VPL刺激を行ってSIで記録したCRは、純粹に大脳皮質起源の電位変化を示しているものと考えられ、連続した小さな陰性波 n_1 , n_2 がpresynaptic componentつまり求心性線維のスパイク発射と皮質深層の錐体細胞自体の興奮であり、高振幅の陰性波 n_3 がpostsynaptic componentつまり尖端樹状突起のシナプス後電位起源であると思われる^{10, 12)}。

本実験においてSSEPとCRの相関をみると、ictal stageではSIで記録したCRの n_3 と同部位で記録したSSEPの N_1 が同様な変化を示し、control studyにおける皮質層分析の結果とも一致しており、 n_3 と N_1 とは同一起源であるものと推測される。Fig. 8はこの n_3 と N_1 を同一潜時上に配置し、VPLとSIで記録したSSEPとCRを比較したものである。この図からSIで記録したSSEPにおける P_1 の起源を見ると、 P_1 の後半部は n_1 , n_2 と同潜時で、解剖学的立場から同一の神経路によるものと思われる、thalamocortical projection由来と思われた。しかし P_1 の前半部はさらに早い潜時を持っており、VPLに起源が求められることが示唆された。

2. Interictal stageでのSSEPとCRの変化に関して

高橋¹³⁾はratの皮質感覚領野にPc焦点を作成した実験において、高振幅棘波が規則的に出現している時期ではSEP成分の振幅増大を示したとしている。岩山ら⁸⁾は、猫の一侧皮質感覚領野にPc焦点を作成し、同部で記録したSEPの変化を報告している。それによるとinterictal stageにおいて P_1 に相当する成分の潜時の延長と振幅の増大を認め、これは皮質Ⅲ, Ⅳ層におけるニューロン活動の増加に関係していると述べている。またこれに続く高振幅の陰性成分を認めており、この陰性成分が発作波そのものではないかとしている。本実験におけるinterictal stageでのSSEPおよびCRでは、stage I, IIと同様に正常波形が保たれており、はたしてVPL焦点部においてもニューロン活動の増加や発作波の誘発が起こり得るものかどうかについて、明らかな現象を捉えることはできなかった。

3. Ictal stageでのSSEPとCRの変化に関して

岩山ら⁸⁾の報告では、持続性発作波の発現時にはSEPが認められず、発作時におけるニューロンの持続性脱分極により知覚刺激に対して全く反応しなくなったためと述べている。また鏡焦点においても原焦点部と同様な持続性発作波を認めるictal stageではSEPが消失したとしている⁹⁾。

本実験では、原焦点部 VPL においても、また対側 VPL においても、SEP は消失しておらず振幅の低下と持続時間の延長を認め、岩山らの interictal stage における SEP 変化と類似していた。この所見から見ると視床 Pc 焦点部周辺の VPL ニューロンに反応性が多少なりとも残存していた可能性も示唆され、本実験における ictal stage を本当の意味での generalized convulsion seizure と考え得るかどうか疑問の残るところであり、今後の検討が必要である。SI で記録した SSEP においても ictal stage では両側とも大脳皮質由来と考えられる N_1 の正常波形は消失していたが、視床 VPL 由来と考えられる P_1 の前半部は残存しており、ictal stage においても正中神経刺激によるインパルスが視床の VPL ニューロンにまで到達していたのではないかと考えられた。Ictal stage 中どの伝導路を介してインパルスが視床にまで到達し得るのかその詳細は不明であるが、Iragui-Madoz らの猫 SEP における component は、人とかかなり異なったパターンを示しており、猫では楔状核などの脳幹部ニューロンを介さず直接または小脳経路から視床に到達する伝導路の発達している可能性が推測された。

Ictal stage に SI で記録した CR では、尖端樹状突起のシナプス後電位起源と思われる n_3 が消失または逆転する傾向を示していたのに対し、求心性線維のスパイク発射と皮質深層の錐体細胞自体の興奮と思われる n_1 , n_2 は明らかに認められた。このことは VPL 刺激が直接 thalamocortical projection における求心性線維のスパイク発射を促し、そのインパルスが大脳皮質深層にまで到達していたのではないかと推察された。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました松本圭蔵教授に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第25回日本定位脳手術研究会(1986年9月、東京)と第16回日本脳波・筋電図学会学術大会(1986年10月、筑波)にて発表した。

文 献

- 1) Brooks, V.B., Rudomin, P., Slayman, C.L. (1961) Sensory activation of neurons in the cat cerebral cortex. *J Neurophysiol* **24**, 286-301
- 2) Burchiel, K.J., Myers, R.R., Bickford, R.G.

- (1976) Visual and auditory evoked responses during penicillin-induced generalized spike-and-wave activity in cats. *Epilepsia* **17**, 293-311
- 3) Cracco, R.Q., Cracco, J.B. (1976) Somatosensory evoked potentials in man: far field potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **41**, 460-466
- 4) Desmedt, J.E., Cheron, G. (1980) Central somatosensory conduction in man: Neuronal generators and interpeak latencies of the far-field components from neck and right or left scalp and earlobes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **50**, 382-403
- 5) Dong, W.K., Harkins, S.W., Ashleman, B. (1982) Origins of cat somatosensory far-field and early near-field evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **53**, 143-164
- 6) Goto, A., Kosaka, K., Kubota, K., Nakamura, R., Narabayashi, H. (1968) Thalamic potentials from muscle afferents in the human. *Arch Neurol* **19**, 302-309
- 7) Iragui-Madoz, W.J., Wiederholt, W.C. (1977) Far field somatosensory evoked potentials in the cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **43**, 646-657
- 8) 岩山 馨, 森 和夫, 山城勝美, 馬場啓至(1978) 発作波と体性知覚誘発電位(第1報) —ネコの皮質知覚領焦点部における変動—. *脳神経* **30**, 1001-1008
- 9) 岩山 馨, 森 和夫, 山城勝美, 上之郷真木雄(1979) 発作波と体性知覚誘発電位(第2報) —ネコの皮質知覚領鏡焦点部における変動—. *脳神経* **31**, 501-507
- 10) 松本圭蔵, 大本堯史, 難波真平, 宮本俊彦(1971) 視床核刺激と皮質誘発反応—とくにヒトと動物の差異について—. *脳神経* **23**, 41-51
- 11) Mirsky, A.F., Bloch, S., Tecce, J.J., Lessell, S., Marcus, E. (1973) Visual evoked potentials during experimentally induced spike-wave-activity in monkeys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **35**, 25-37
- 12) 岡 宏(1979) 大脳皮質誘発電位の成因. *神経進歩* **23**, 234-248
- 13) 高橋 宏(1980) 焦点性棘波の感覚性誘発電位に対する影響—ネズミてんかんモデルにおける検討—. *脳神経* **32**, 1207-1213
- 14) 鶴 紀子, 二宮英彰, 福岡 寛, 池田暉親(1980) 猫・扁桃核刺激による Kindling の聴覚ならびに視覚誘発電位に及ぼす影響. *脳神経* **32**, 191-198

Summary

Experimental Studies on Development and Propagation of Epileptic Spikes in Penicillin-induced Thalamic Focus Model

Part 2. Effects on Somatosensory Evoked Potentials and Cortical Response

Tetsuro Soga

The present study was especially undertaken to investigate the effects of penicillin (Pc) induced thalamic focus on short latency somatosensory evoked potentials (SSEP) by the median nerve stimulation and cortical response (CR) by stimulation of the ventral posterolateral nucleus (VPL) of the thalamus. Details of the model should be referred to part 1. Changes of EEG recorded from VPL after the application of Pc were classified as Stage I (phage of sporadic spike discharges), II (frequent spikes and polyspikes) and III (volley of ictal discharges). SSEP normally consisted of a large positive (P) wave (the maximal peak latency: 7.1 ± 0.6 msec) in VPL and P_1 (9.4 ± 0.9 msec) and N_1 (14.1 ± 0.8 msec) in the primary somatosensory cortex (SI). CR normally consisted of two small negative waves (n_1 : 1.3 ± 0.4 msec, n_2 : 3.2 ± 0.4 msec), followed by a large negative wave (n_3 : 6.8 ± 0.8 msec). The components of SSEP and CR at stage I and II revealed no remarkable changes. On the other hand, the latency of P_1 had prolonged and N_1 disappeared at ictal stage of stage III. The latency and amplitude of n_1 and n_2 revealed no remarkable changes but n_3 was disappeared or reversed to positive at ictal stage of stage III. The amplitude of P-wave decreased but not disappeared at ictal stage. In interictal stage, SSEP and CR returned to normal patterns. These findings of SSEP and CR were similarly obtained either in the hemisphere of Pc injection or non-injection sides. It is suggested that the finding of disappearance of N_1 may be due to a block of the thalamocortical projection.

J. Jpn. Epil. Soc. 1989; 7: 179-188

(received: February, 21, 1989, revised: July, 11, 1989, accepted: July, 13, 1989)