

大脳皮質電気活動の同期化における 視床腹外側核の関与について

——ヒトとネコにおける電気生理学的研究——

岡山大学脳神経外科教室（主任：西本詮教授）

別 宮 博 一

〔昭和48年8月30日受稿〕

第1章 緒 言

Morison, Dempsey^{1) 2)} 以来 thalamo-cortical relation に関連して膨大な研究が進められてきた³⁾ とくに大脳皮質電気活動の同期化現象については、recruiting response (漸増反応, RR), augmenting response (増強反応, AR), 紡錘波様後発射 (spindle-like afterdischarge, triggered spindle or evoked spindle) および自発紡錘波について研究が行われ、これらの波形の類似性から、その発生のメカニズムの類似性が古くより推測されている^{4) 5)} ことに近年微小電極法が導入されてより、視床を中心にその同期化のメカニズムが追求され、視床細胞の rhythmic activity のメカニズムを inhibitory interneuron による recurrent inhibition および postinhibitory rebound に求めた inhibitory phasing theory が Andersen, Eccles らの動物実験にもとづいて提唱され^{6) 7)} 大脳皮質電気活動の同期化を駆動する視床細胞の同期化のメカニズムの根底をなすものとして注目されている^{8) 9) 10)}

一方、Spiegel, Wycis¹¹⁾ によって定位脳手術が創始され、その術中にヒトの皮質下深部諸核の電気生理学的知見もえられるようになり、ヒトの thalamo-cortical relation に関する研究報告も近時散見されるようになった^{12) 13)}

最近、宮本²⁰⁾ はヒトの視床腹外側核 (VL) 刺激による皮質誘発反応について検討し、低頻度刺激による皮質誘発反応のパターンは、刺激強度と、先行刺激による誘発反応の later component に対して次刺激がはいるタイミングによって規定されることを見出した。すなわち、ARを生ずるためには、刺激強度としては、かれらの言う第Ⅱ、第Ⅲ陰性波

(Ⅱ-N・Ⅲ-N) の十分大きいものを誘発するものであることが必要であり、刺激頻度としては、VL刺激による先行誘発反応の要素波の中、Ⅲ-Nの下向脚とⅣ-Nの上向脚の間で刺激が与えられればARを生ずる。そして、Ⅲ-Nの下向脚で次刺激が与えられれば典型的なARを生じ、Ⅳ-N後の上向脚で次刺激が与えられれば、recruiting like ARを生ずる。したがって、同一症例で刺激の強さを一定に保ち、刺激頻度を増していくと recruiting-like AR から AR へとパターンが変化することを報告している (表1)²⁰⁾ このようなARとRRの連続性を示唆する所見はヒトにおいても^{17) 18)} ネコにおいても^{21) 22)} 報告されている。

そこで、本研究は、視床腹外側核刺激による皮質誘発反応の later component の性質を動物実験により追求し、さらにヒトにおける視床腹外側核破壊後の睡眠紡錘波の変化についての観察などから、大脳皮質電気活動ことに視床刺激による誘発反応ならびに紡錘波における同期化の機序を電気生理学的に解明せんと試みたものである。

第2章 実験方法

第1節 ヒトの場合

岡山大学医学部脳神経外科において視床腹外側核破壊術を行った不随意運動症の患者のうち、術前・術後の自然睡眠時の紡錘波を記録することができ、かつ術前の自然睡眠時の紡錘波に左右差が認められなかった21例について検討した。

術前術後の自然睡眠時の頭皮上脳波記録は10/20国際脳波学会標準電極配置法に従い、針電極を使用し、耳朶を不閉電極として誘導し、脳波計により紙に記録した。術中に行った視床腹外側核刺激による

誘発脳波については、刺激電極として直径1.8mm、電極間距離1.5mmの同芯円双極電極を用い、電気刺激装置として日本光電製MSE 3R型を使用し、duration 0.5m sec. の矩形波を用いて刺激した。記録は冠状縫合上で正中より4.0~4.5cm外側の burr hole のすぐ後方の premotor area に相当する頭皮上および burr hole 部の皮質から誘導した。記録電極は頭皮上脳波では針電極を、皮質上脳波では銀ボール電極を使用し、耳朶を不関電極として誘導し、時定数0.1秒で filter は使用せず、三栄測器製EG-900脳波計により増幅し、TEAC R-100 FMデータレコーダーにより磁気テープに記録し、ATAC 501-20を用いて平均加算し、XYレコーダーを用いて記録した。

第2節 ネコの場合

2.5~3.0kgの成猫15匹を用い、1mg/kgの succinylcholine chloride の筋注により無動化し、気管内挿管による調節呼吸を行い、頭部は東大脳研型脳定位固定装置に固定した。次いで、局麻下に小開頭を行い、Jasper, Ajmone-Marsan の図譜²⁴⁾によってVL (Fr11, L4, H1~2) に刺激電極(内径0.3mm, 外径0.8mmの同芯円双極電極)を挿入し、記録電極として anterior sigmoid gyrus 上の硬膜上に直径1.0mmの銀ボール電極を置いた。不関電極は鼻に置いた。刺激には日本光電製電気刺激装置MSE 3R型を使用し、duration 0.5m sec. の矩形波を用いた。記録には日本光電製オシロスコープVC-7を用いて増幅およびモニターを行い(時定数0.1秒, フィルターは使用せず), TEAC R-100 FMデータレコーダーを用いて磁気テープに記録した。また、必要に応じてATAC 501-20を用い on-line または off-line で平均加算を行い、XYレコーダーで描かせたり、あるいは、磁気テープを play back し、三栄測器製脳波計EG 900を用いて記録した。lesion の作製にはオイルワックスを使用し、約0.05ml注入し直径約2mmの lesion を作成した。実験後に灌流固定を行い target を組織学的に確認している。

なお、本稿の図表に示された誘発脳波および自発脳波の記録は、すべて上向きが陰性である。

第3章 実験成績

第1節 視床腹外側核破壊による紡錘波の変化

岡山大学医学部脳神経外科において不随意運動症の患者に対する視床腹外側核破壊術の術前、術後に、自然睡眠時の紡錘波を記録することができた症例は

現在までに21例あり、いずれも術前の紡錘波に左右差は認められなかったものであるが、このうち16例に術後手術側の紡錘波の減弱ないし消失が認められた。図1はその一例を示したものである。右視床腹外側核破壊後、破壊側の紡錘波の減弱が認められる。

M. M. 64 yrs. ♀ Parkinsonism

R-VL-thalamotomy

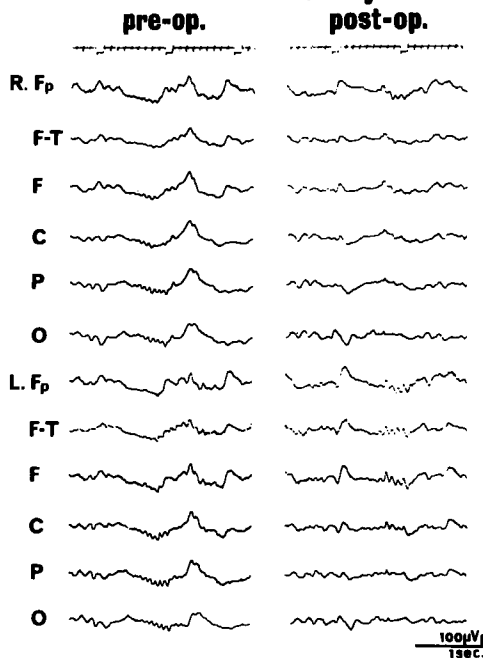


図1. ヒトの視床腹外側核破壊による紡錘波の減弱。術前の自然睡眠時の紡錘波に左右差は認められないが、術後破壊側の紡錘波の減弱が認められる。

CAT

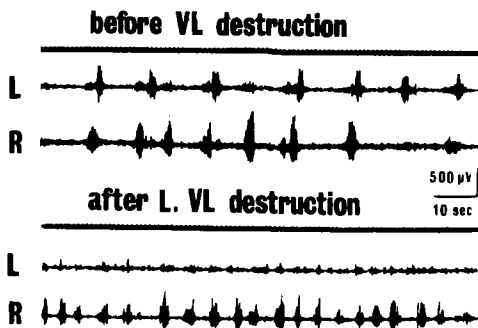


図2. ネコの視床腹外側核破壊による自発紡錘波の減弱。左視床腹外側核の破壊により、左側の自発紡錘波の減弱が認められる。

一方、ネコで視床腹外側核の破壊を行ったところ、全例においてヒトの場合と同様の破壊側の自発紡錘波の減弱を認めた。図2はその一例を示したもので、左視床腹外側核の破壊後、左側の自発紡錘波の減弱が認められる。

第2節 視床腹外側核単発刺激による紡錘波様後発射について

一定の条件下では、ネコの視床腹外側核単発刺激により刺激側に紡錘波様後発射が誘発されるのが認められた。図3はこれを示したもので、0.3Hz, 10V, 0.5msec.の左視床腹外側核の刺激により、左側に紡錘波様後発射が誘発されているのが認められる。

この紡錘波様後発射が誘発されるためには2つの条件が関係しており、1つは arousal level で、low voltage fast sleep の状態が最も良く、spindle stage でも誘発された。他の1つは刺激強度で、arousal level の条件の良い時でも刺激電圧が低いと誘発出来なかった。

紡錘波様後発射の誘発されない時と誘発される時とでは誘発反応のパターンに差が認められた。図4は各々の場合の誘発反応の加算波形を示したもので、上段は紡錘波様後発射が誘発されなかった時、下段は紡錘波様後発射が誘発された時のものである。便宜上、誘発反応の各要素波のうち、陽性波をP、陰性波をNで表し、図の如くI-P（第1陽性波）、I-N（第1陰性波）およびII-P（第II陽性波）と呼ぶことにすると、紡錘波様後発射が誘発されない時はII-Pのdurationは短く、その後60~130msec. 辺りに小さな陰-陽-陰性のpeakがあり、その後200msec. 辺りから小さな陰性波が数個続くのが認

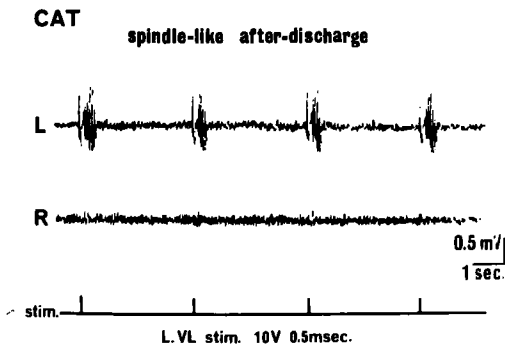


図3. 視床腹外側核単発刺激による紡錘波様後発射。左視床腹外側核の単発刺激により、左側に紡錘波様後発射が誘発されているのが認められる。

められた。これに対し、紡錘波様後発射が誘発される時は、II-Pのdurationは増大し、紡錘波様後発射が誘発されない時にII-P後に見られた陰-陽-陰性のcomponentは不明瞭となり、II-P後の最初のnegative peakは150~180msec.あたりに現われ、これを先頭にして高振幅の紡錘波様後発射が続く、しかも、II-P後の最初のnegative peakにはnotchが認められ、後続の各波にもnotchが認められた。

さて、次に紡錘波様後発射が誘発される状態における刺激電圧と誘発反応の関係について検討した。図5はその一例を示したものである。刺激電圧が4V~8Vでは、II-P以後のcomponentは上に凸のカーブを描きつつ後発射の最初のnegative peakに至り、刺激電圧の増強に伴い後発射の最初のnegative peakはそのlatencyを次第に増し、また後発射の波の数も次第に増えて行き、紡錘波様の形態に至ると同時にそれぞれの後発射の波にはnotchが認められた。刺激電圧を更に強くすると、後発射の最初の波のnotchは次第に著明となり、20Vでは新たな小さなnegative peakが60~70msec.に現われ、30Vでは、I-Pが大きくなり、I-Nは消失し、紡錘波様後発射までのcomponentは不明瞭となるのが認められた。

第3節 紡錘波様後発射と自発紡錘波の対比

VL刺激により誘発された紡錘波様後発射と自発紡錘波を対比してみた。図6上段に示されたものはVLを高い刺激電圧で刺激して誘発された紡錘波様後発射の典型例である。これと下段の同じネコの自

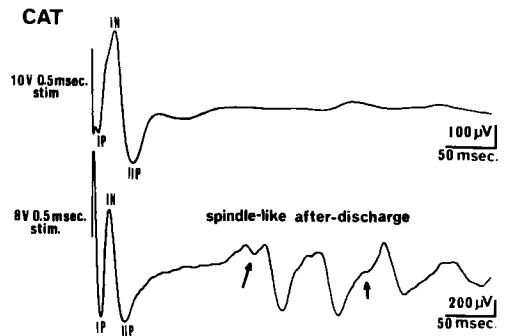


図4. arousal levelと皮質誘発反応のpattern。上段は紡錘波様後発射が誘発されない時、下段は紡錘波様後発射が誘発される時の皮質誘発反応のaveraged pattern (10回加算)で、矢印はnotchを指している (本文参照)。

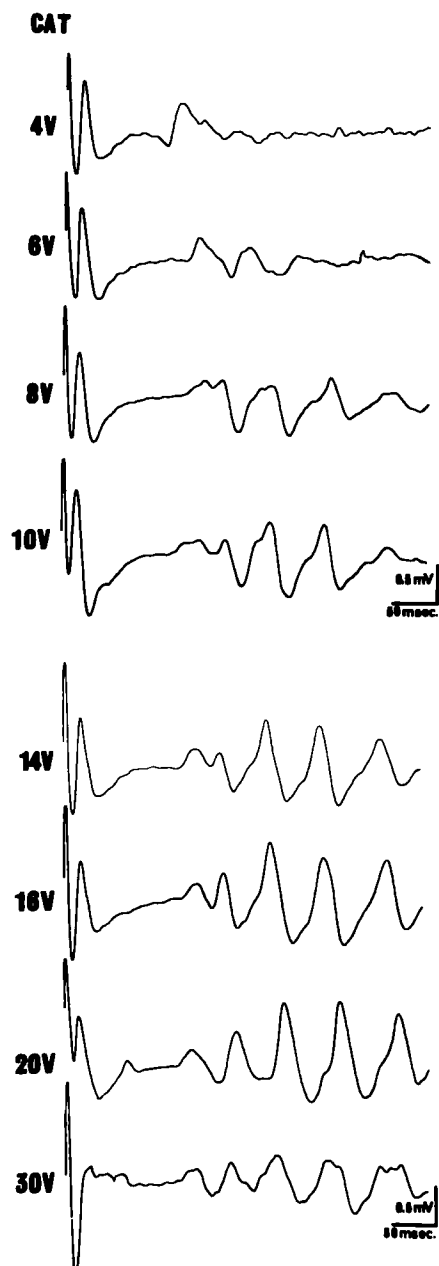


図5. 紡錘波様後発射と刺激強度. 図3に示した如く, 背景活動に比べ十分大きい反応であるが, notchに注目し, そのconstancyを示すため, 加算波形で示した(10発加算)。本文参照。

発紡錘波を比較すると, 両者は非常に類似したパターンを呈しているのが認められた. すなわち, 両者は周波数がほぼ等しく, waxing and waning を呈し, 各波には notch が認められ, しかも notch が最も不明瞭となるところが最大振幅に一致していることが認められた. このことから, 周波数のわずかに異なる2種類の activity の存在が想定され, 両者の同期化が最高の時に最大振幅に達するのではないかと考えられる. そこで, 図6の上段に示した如く, a と a', b と b' が対応すると仮定すると, 想定された2つの activity の周波数はそれぞれ10.6 Hz 11.6 Hz となり, 両者の差は1.0 Hz となる. これと, 図6上段に示された紡錘波様後発射の waxing and waning の1周期が丁度1.0秒であることから, この waxing and waning 現象は2種類の activity にもとづく波の“うなり”として理解しうることが示された.

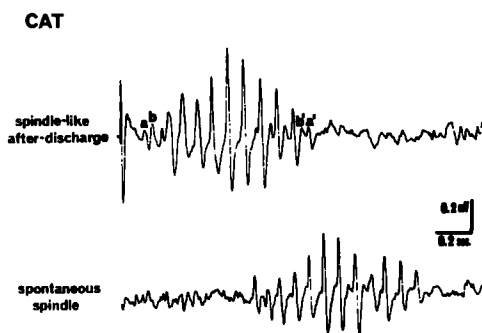


図6. 紡錘波様後発射と自発紡錘波(同一のネコでの記録). 上段は紡錘波様後発射, 下段は自発紡錘波を含む one sweep を記録したものである. 両者は周波数がほぼ等しく, waxing and waning を呈し, 各波には notch が認められ, notch が最も不明瞭となるところが最大振幅に一致している. このことから, waxing and waning は周波数のわずかに異なる2種類の activity の“うなり”として表現されたものと考えられ, 上段の紡錘波様後発射について計算を試みた(本文参照)。

第4章 考 按

第1節 視床腹外側核刺激による皮質誘発反応の要素波について

ネコの視床腹外側核刺激による皮質誘発反応に関

しては, Spencer ら²¹⁾ Creutzfeldt ら²⁵⁾の詳細な研究がある. この研究でネコの視床腹外側核刺激による皮質誘発反応の要素波につけた呼称は, 全く便宜上に付けたものであるが, これを Spencer の呼称と対比すれば, ここに言う 1-P は, 単発刺激を行った場合, Spencer の言う component 1 に, 1-N は component 2 および 3 に時間的に対応し, しかも低頻度刺激により AR をみる場合は, この component 3 に相当するものが増大し, Spencer はこれを component 5 としている.

また, 視床腹外側核刺激による皮質誘発反応のパターンは, early component ではネコとヒトを比較すると必ずしも同様ではないが, AR において augmentation を呈する negative component 以後の later component ではよく類似している. すなわち, ヒトの視床腹外側核刺激による皮質誘発反応の要素波に対する宮本らの呼称²⁰⁾と対比させると, 低頻度刺激により augmentation を呈する negative component の関係から, ヒトの視床腹外側核刺激で誘発される皮質誘発反応の II-N・III-N はネコの場合の 1-N に相当すると考えられる. さらにその後の component についても近似性がうかがわれるが, これは次節で述べる.

第2節 大脳皮質電気活動の同期化と視床腹外側核刺激による皮質誘発反応の later component との関係について

Morison, Dempsey^{11) 2)}以来 AR と RR は区別され, その相違点は, 視床における刺激部位, 反応の distribution, early positive wave の有無, augmentation を呈する陰性波の latency の差にあったが, ネコの視床特殊核あるいは非特殊核の刺激による皮質誘発反応が AR, RR のいずれとも言い難い中間的な所見を示したという報告も見受けられる.^{21)~23)}すなわち, Schlag ら²¹⁾は, ネコの視床のどこを刺激しても, RR type および AR type の皮質誘発反応が同時に認められることを示し, orbitofrontal cortex の positive-negative response を中心とする anterior recruiting と suprasylvian gyrus の positive-negative response を中心とする posterior recruiting に分けられるとしている. そして彼は, AR も RR も本質的な差は無いとし, "incremental negative response" と呼ぶことを提唱している. また, Purpura ら^{10) 26)}はネコの視床内で刺激および記録を行い, 皮質において AR および RR

が誘発されている時には特殊核においても非特殊核においても全く同じような EPSP-IPSP sequence が生じていることを実験的に確認している. すなわち, ネコの視床非特殊核刺激を行い, 大脳皮質と視床内の種々の場所で同時記録を行い, 皮質で RR が誘発されている時には VL を含む多くの視床ニューロンにおいて EPSP-IPSP sequence が生じていることを観察している. また逆に VL 刺激を行い, 大脳皮質と視床非特殊核で同時記録を行い, 皮質で AR が誘発されている時には, 視床非特殊核のニューロンに RR の場合と全く同じような EPSP-IPSP sequence が生じていることを観察している. これらのことから, AR や RR を誘発しうる程度の強さの刺激が視床内に加えられれば, 刺激部位にかかわらず, 同様の neuronal event が視床内に生じると考えられる.

一方, ヒトの場合についても, 視床腹外側核の低頻度刺激により典型的 AR を呈することもあり, また recruiting-like response を呈することもあることはすでに知られ, その反応にかなり多様性を示唆する報告もみられる.^{17) 18)}ところで, 宮本²⁰⁾はヒトの視床腹外側核低頻度刺激による皮質誘発反応のパターンと刺激の強度および刺激のタイミングとの関係について検討した結果, このヒトにおける多様性は誘発反応の同期化の結果であって, AR あるいは recruiting-like AR であっても本質的には全く同じ反応であることを観察している. すなわち, 強い刺激が先行誘発反応の III-N 下向脚と IV-P 上向脚の間で加えられると II-N・III-N の融合した陰性波の

Cortical Evoked Response

Stimulation	Phase of preceding evoked activity at stimulation	Response	
Suprathreshold Stimulation			Augmenting
			Recruiting-like Augmenting
			Similar to single stim.
			attenuated
Subthreshold Stimulation	anywhere	no special responses	

表1. 先行誘発反応の要素波と刺激条件による誘発反応の pattern. 矢印と誘発反応上の縦線で刺激の与えられるタイミングが示されている(本文参照)。(これは, 宮本の表を著者が簡略化したものである。)

recruitment が認められるのであるが、これは先行刺激による誘発反応のIV-Nと次刺激による誘発反応のII-N・III-Nの同期化による結果にほかならない。このうち、先行誘発反応のIII-N下向脚で次刺激が与えられた場合は、先行誘発反応のVI-Pと次刺激による誘発反応のII-Pの同期化も起りARを呈し、先行誘発反応のIV-Pの上向脚で刺激が与えられると、先行誘発反応のIV-Nと次刺激による誘発反応のII-N・III-Nのみ同期化し、recruiting-like ARを呈するのである(表1)。

さて、Pollenがstable RRが誘発されるよりも強い刺激(8~12V)でintralaminar nucleusの単発刺激を行って来たネコの皮質誘発反応のパターンと、この研究でみられたネコのARが十分誘発される強さで行った視床腹外側核の単発刺激による皮質誘発反応のパターンとを比較するとほぼ同様である。すなわち、Pollenがintralaminar nucleusの単発刺激でえた皮質誘発反応は、component I~Vより成り、component Iは短潜時の小さな陽性波、component IIは低頻度刺激でrecruitmentを呈する陰性波、これに続く陽性波がcomponent III、component IVはcomponent IIIに続いてみられるlong durationの陰性波で、component Vで示される潜時150~250 msec.で出現する陰性波の前にみられる。したがって、本研究でみられた紡錘波様後発射が誘発されない時にII-P後に遅いlatencyで出現する陰性波は波形がよく類似している点から、一方は非特殊核刺激一方は特殊核刺激という差はあるが、Pollenの言うcomponent Vと近似した神経機構によっているものと考えられる。また、Lehtinenら²⁹⁾はネコのN. centralis medialisを刺激し、Pollenの言うcomponent Vの後に数個の波が続く、しかも、これがネコの状態と刺激のモードによって単一の陰性波からevoked spindle complexに至る種々の段階を示すことから、このcomponent Vをevoked spindleのprecursorと考えた。そしてcomponent Vに次の刺激によるcomponent II(本研究で示したI-Nに相当)を重ねることによりcomponent IIの増大を見、また紡錘波にcomponent IIを重ねることによりcomponent IIの増大することを観察し、component Vと紡錘波はcomponent IIに対する効果が同じであることから、component Vと紡錘波は神経生理学的機構に関して類似性が推測できるとしている。

ところで、このcomponent Vに対する次の刺激

によるcomponent IIの関係が、宮本がヒトの視床腹外側核刺激で示したARにおけるIV-NとII-N・III-Nの関係に極めて近いものであることから、ネコのevoked spindleのprecursor²⁸⁾(component V²⁹⁾)はヒトの視床腹外側核刺激による皮質誘発反応の中、宮本の言うVI-N²⁰⁾に相当すると考えられる(図7)。したがって、ヒトにおいてARでは先行刺激による誘発反応のVI-Nと次刺激によるII-N・III-Nの同期化が重要であると考え、²⁰⁾ARは先行刺激によるevoked spindleのprecursorすなわち紡錘波様後発射のprecursorをねらって次の刺激による反応をうまく同期化させたものと考えられる。この様にARと紡錘波様後発射はその発現機序において密接な関係にあることが理解される。

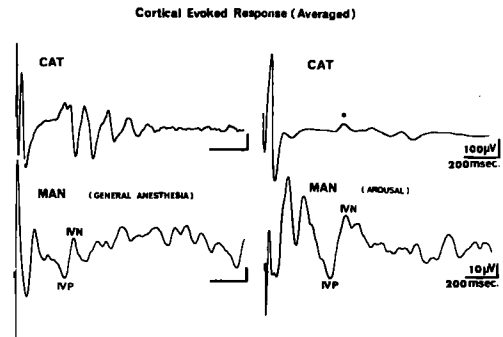


図7. 視床腹外側核刺激による皮質誘発反応。上段はネコについて示したもので、上段左は紡錘波様後発射が誘発される時、上段右は誘発されない時の波形である。下段はヒトについて示したもので、左は全身麻酔下、右は覚醒安静時の波形である。*印で示した陰性波と紡錘波様後発射の最初の陰性波およびヒトのIV-Nとの対応が考えられる(本文参照)。

さて、この研究におけるネコの実験で、視床腹外側核の単発刺激により、紡錘波様後発射が誘発されることを示したが、紡錘波様後発射は視床非特殊核⁴⁾尾状核、^{29)~31)}内包³⁰⁾のみならず大脳皮質³²⁾や視床特殊核^{7) 33) 34)}の単発刺激によっても誘発されることはすでによく知られている。

自発紡錘波と紡錘波様後発射は、著者も示した如く、そのパターンは非常によく似ている⁴⁾(図6)。Purpuraらは、大脳皮質の細胞外誘導と視床細胞の細胞内誘導による同時記録を行いRR・紡錘波様後

発射・自発紡錘波のいずれにおいても、視床細胞活動を同期化させる同様の EPSP-IPSP sequence が生じており、これが皮質ニューロンに rhythmically recurring synaptic activity を起こさせることに関係していると述べている。^{10) 26)}

一方、Andersen らはネコの自発紡錘波について実験を行い、大脳皮質灰白質の完全除去によっても視床の紡錘波は消失しないこと、全視床の除去により同側大脳半球の紡錘波が消失すること、neuronal isolated cortical area では紡錘波はほとんど認められないこと、視床の前1/3の破壊によっても、内側寄りの核の破壊によっても紡錘波は変化しないが、外側寄りの核の破壊により紡錘波の消失することなどを観察し、紡錘波は視床で形成されるとしている。³⁵⁾ また三宅は、ネコにおいては紡錘波の一側性 lazy は視床腹外側核以外の破壊でも観察されるが、視床腹外側核の破壊で最も著明であると述べている。³⁶⁾ 著者もネコの視床腹外側核破壊により自発紡錘波が破壊側で減弱することを示した(図2)が、同様の臨床報告も散見され^{37) 38)} 著者が示した例の如く、不随意運動症に対する定位的視床腹外側核破壊術後、同側半球に紡錘波の減弱を認めている(図1)。

AR と紡錘波様後発射との密接な関係、紡錘波様後発射と紡錘波の類似性および紡錘波と視床腹外側核との密接な関係などからみると、AR・紡錘波様後発射および紡錘波というこれら3つの大脳皮質の synchronized activity はニューロンのレベルでみれば類似のメカニズムによる現象であり、しかも、これに視床腹外側核が大きく関与していると考えられる。そして、これらの大脳皮質で観察される synchronized activity は皮質神経細胞の活動によるものではあるが、このような細胞活動を駆動させるのは視床で形成される rhythmic activity であると考えられる。

第3節 大脳皮質電気活動の同期化と arousal level の関係について

著者の行ったネコの実験では、紡錘波様後発射は low voltage fast sleep で誘発されたが、Kitskiss ら³¹⁾ は皮質の状態が spontaneously aroused の時には誘発されず、また alerting noise は自発紡錘波を中断し、紡錘波様後発射を block すると述べている。Horovath ら³⁴⁾ は紡錘波様後発射の latency は barbiturate の投与、中脳網様体の破壊 (MRF lesion)、過呼吸あるいは Flaxedil の多量投与によ

り短縮するが、とくに MRF lesion で著明に短縮し、また MRF lesion により紡錘波様後発射を誘発する刺激の threshold が低下することを観察している。

紡錘波様後発射の latency の中、early potential に続く部分は Pollen らの言う component IV²⁷⁾ に相当する部分で、皮質の unit firing の inhibitory period に一致しており^{39) 40)}、視床内の細胞外記録では陽性波として認められ、この陽性波は多数の細胞の hyperpolarization に際し記録されるもので^{39) 40)}、視床細胞内記録での IPSP の時間経過と一致している。⁴¹⁾ また、Bremer¹¹⁾ は induction of sleep が Andersen, Eccles の言う recurrent axonal type の intrathalamic inhibition の増加によるものであるかどうかネコで検討し、ascending reticular formation の energizing action を抑えることによる intrathalamic inhibition の増加がネコの slow wave sleep において重要であると述べている。

一方、RR と arousal level の関係について報告されているものを挙げれば、arousal level により pattern が異っている⁴²⁾ 同時に MRF が刺激されると減弱または消失する⁴³⁾ 動物が attentively awake であると消失または減弱する^{44) 45)} RR と REM は同時に生じない⁴⁶⁾ 等である。

これらのことから、大脳皮質電気活動の同期化には arousal level が関係しており、AR・RR・紡錘波様後発射および紡錘波は、既以前節で述べたごとく同種の現象とも考えられ、arousal level の差により intrathalamic inhibition による視床ニューロンの同期化傾向に差が生じ、同期化傾向の少ない時には、低頻度刺激により人為的に視床ニューロンの同期化を強制することにより AR や RR が誘発され、同期化傾向が強まるにしたがい、単発刺激により紡錘波様後発射が誘発されたり、自発紡錘波が発現するものと考えられる。

第4節 紡錘波の waxing and waning 現象について

紡錘波の waxing and waning 現象に触れた文献は散見されるが、その神経生理学的機転に言及したものは少ない^{3) 36) 47)}。

著者は本研究において、大脳皮質電気活動の同期化に関連して類似した2種類の activity による波を想定し、これらが“うなり”を生じたものが waxing and waning 現象であるとして、その根拠を示した。

大脳皮質電気活動の様相を視床と関連して大きな

2つのグループに分けるという試みは Spencer ら⁴⁸⁾ Schlag ら²⁹⁾ Sterman ら⁴⁹⁾ および Horovath ら³³⁾³⁴⁾ により行われている。すなわち、Spencer らは自発紡錘波を Type 1 (augmenting type), Type 2 (recruiting type) および混合型に分類し、混合型が最も多いとしている⁴⁸⁾。Schlag らは視床刺激に対する皮質発応のパターンにおける early positive focus との関連から anterior recruiting と posterior recruiting の2つの同期化のグループを見出しており、Sterman らも自発紡錘波を anterior spindle と posterior spindle に分けている⁴⁹⁾。Horovath らは、視床・尾状核・大脳皮質などの種々の場所の刺激を行い、紡錘波様後発射を誘発して検討し、これらの structure を同期化傾向を強く示す2つのグループに分け、それぞれを dorsal spindle system および ventral spindle system と名付けている³³⁾³⁴⁾。また、Lorente de No は解剖学的に2種類の thalamo-cortical afferents の存在を証明している⁵⁰⁾。

一方、第2節および第3節で述べた Andersen, Eccles^{51) 52) 32) 35)}, Purpura ら^{10) 26) 41)}, Schlag ら²⁹⁾の研究から、視床およびこれと afferent または efferent connection を持つ部位のどこを刺激しても、刺激の強さと arousal level が適当であれば、視床内に EPSP-IPSP sequence を生ずる性質があると考えられる。

これらのことは、著者が想定した2種類の activity を支持するものであると考えられる。すなわち、視床において rhythmic activity が形成されるが、それぞれの視床核または視床の部分ほぼ同じ性質を持つてはいるが、その同期化によるリズムの生成には僅かながらの差があり、これが皮質投射との関連から、同期化のグループとして観察されたり、“うなり”を生じて waxing and waning 現象として観察されるのではないかと推測される。

ところで、Andersen ら^{61) 62)}は紡錘波の waxing and waning は、視床細胞1つ1つについての post-anodal exaltation による僅かの差をもった rhythmic activity の集合により生ずるとし、この考えに基づいてコンピューターによるシミュレーション・モデルを試みている⁶¹⁾ Andersen と著者の立場は、Andersen が waxing and waning の根源を個々の視床細胞の IPSP の duration の差に求めているのに対し、著者は IPSP の比較的均一な細胞集団同志の間の IPSP の duration の差に求めて

いる点で異っている。

第5節 視床腹外側核刺激による大脳皮質誘発反応と SER および VER との関係について

医用電子計算機の普及により、体知覚性誘発反応 (SER) および視覚性誘発反応 (VER) に関する多くの研究が行われ、臨床診断にも使用されるに至っている^{51) 55)}。大脳皮質誘発電位という観点から、これらと視床腹外側核刺激による誘発反応の関係について触れてみたい。

SER および VER は、いずれも末梢で加えられた刺激が視床における thalamo-cortical relay nucleus に afferent volley として入ってくる^{7) 51)} わけであるから、これらの誘発反応は視床腹外側核刺激の場合と同様に理解しようと考えられる。この観点から、これらの波形を比較してみると、パターンの類似性が認められる。すなわち、SER においても3相の陰性波が認められ、peak latency も大まかには宮本が視床腹外側核刺激について示した値²⁰⁾ と類似していると言えよう。一方、VER では SER 以上に類似したパターンを呈し、Ciganek の言う wave VII⁵¹⁾ は、第2節で述べたネコの evoked spindle の precursor に相当するヒト視床腹外側核刺激による IV-N に相当すると考えられる。また、Ellingson ら⁶⁰⁾ は、VER の要素波に PO, NO から P 3, N 3 までの名称をつけ、sensory after-discharge は P 3 に続いて現われ、N 3 は slow wave sleep で認められるとし、N 3 は sensory after-discharge の最初の波と思われると述べているが、この N 3 はヒト視床腹外側核刺激による IV-N に相当すると考えられる。したがって、SER や VER のパターンは arousal level あるいは attention などによって、とくに later component に変化が認められると考えられ、また、そのような報告が散見される^{51) 52) 56) 60)}。

なお、最近、大脳皮質誘発反応の加算波形における rhythmic after activity に関連して、これは背景脳波律動を加算したもので真の反応ではないとする批判もあり^{57) 58)}。また、この批判に対する反論も見られる⁵⁹⁾。一定時間間隔で与えられた刺激により誘発された皮質誘発反応を加算することにより、背景律動の amplitude が著明となって現われてくる可能性は理解されるが、すべての rhythmic after activity を真の反応ではないと決めつけるのは行き過ぎで、頭皮上で誘発反応として観察される電気活動の背景

に存在する neuronal event をかえりみない意見と考えられる。

第5章 結 語

大脳皮質電気活動の同期化の機序を追求するために、視床腹外側核刺激による紡錘波様後発射および自発紡錘波について実験的に検討した。

視床腹外側核刺激による皮質誘発反応の later component についてネコで実験的に検討した結果、遅い latency (約200 msec.前後) で出現する陰性波は Lehtinen らの言う evoked spindle の precursor に相当すると思われ、また、これはヒトの視床腹外側核刺激による皮質誘発反応の要素波のうち、宮本の言う第IV陰性波に相当すると思われた。また、ヒトにおいて増強反応では先行刺激による誘発反応の第IV陰性波と次刺激による第II・第III陰性波の同期化が重要であることから、増強反応と紡錘波様後発射はその発現機序において密接な関係にあることがうかがわれた。また紡錘波様後発射と自発紡錘波が減弱することも認められた。これらのことから、増強反応、紡錘波様後発射および自発紡錘波

という3つの皮質電気活動の発現には、視床腹外側核が関与しており、これらはニューロン生理学上は同種現象の arousal level の差による同期化の程度の差の表現されたものと考えられる。

また、紡錘波の waxing and waning 現象について波形分析の立場から検討したところ、紡錘波様後発射および自発紡錘波はいずれも各波に notch が認められることと、notch が最も不明瞭となるところが最大振幅に一致していることから、紡錘波の waxing and waning 現象は2種類の activity による波のうなりとして理解されることを示した。

また、視床腹外側核刺激による皮質誘発反応と SER および VER との関係についても若干の考察を加えた。

なお、本論文の要旨は第11回日本定位脳手術研究会および第14回日本神経学会において既に報告した。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御校閲を賜った恩師西本栓教授に衷心より感謝を捧げるとともに、たえず直接の御指導と御助言をいただいた当教室松本主蔵助教授に深甚なる謝意を表す。また、本学脳神経外科教室の諸代の御厚意にも心から感謝いたします。

文 献

- 1) Morison, R.S. and Dempsey, E.W. : A study of thalamo-cortical relations. *Amer. J. Physiol.*, **135** : 281—292, 1942.
- 2) Dempsey, E.W. and Morison, R.S. : The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Amer. J. Physiol.*, **135** : 293—300, 1942.
- 3) Buser, P. : Thalamic influences on the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **16** : 18—26, 1964.
- 4) Jasper, H.H. : Unspecific thalamo-cortical relations. In J. Field and H.W. Magoun (Eds.), *Handbook of physiology Section 1 : Neurophysiology vol. II*. American Physiological Society, Washington, D.C., 1960, p. 1307—1321.
- 5) Andersen, P. and Eccles, J. : Inhibitory phasing of neuronal discharge. *Nature*, **196** : 645—647, 1962.
- 6) Andersen, P. : Rhythmic 10/sec. Activity in the Thalamus. In D.P. Purpura and M.D. Yahr (Eds.), *The Thalamus*, Columbia Univ. Press, New York, 1966, p. 143—151.
- 7) Eccles, J. : Properties and Functional Organization of Cells in the Ventrobasal Complex of the Thalamus. In D.P. Purpura and M.D. Yahr (Eds.), *The Thalamus*, Columbia Univ. Press, New York, 1966, p. 129—141.
- 8) Andersen, P. and Andersson, S.A. : Physiological Mechanism of the Alpha Waves. In P. Kellaway and I. Petersen (Eds.), *Clinical Electroencephalography of Children*. Grune & Stratton, New York & London, 1968, p. 31—48.
- 9) Bennett, M.V.L. : A Comparative Study of Neuronal Synchronization. In D.P. Purpura and

- M. D. Yahr (Eds.), *The Thalamus*, Columbia Univ. Press, New York, 1966, p. 173—181.
- 10) Purpura, D.P., Frigyesi, T.L., McMurtry, J.G. and Scarff, T. : Synaptic Mechanisms in Thalamic Regulation of Cerebello-Cortical Projection Activity. In D. P. Purpura and M. D. Yahr (Eds.), *Thalamus*, Columbia Univ. Press, New York, 1966, p. 153—172.
 - 11) Bremer, F. : Inhibitions intrathalamiques recurrentielles et physiologie du sommeil. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **28** : 1—16, 1970.
 - 12) Striade, M., Apostol, V. and Oakson, G. : Control of Unitary Activities in Cerebellothalamic Pathway During Wakefulness and Synchronized Sleep. *J. Neurophysiol.*, **34** : 389—413, 1971.
 - 13) Spiegel, E.A., Wycis, H.T., Marks, M. and Lee, A.J. : Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*, **106** : 349—350, 1947.
 - 14) Hassler, R., Riechert, T., Mundinger, F., Umbach, W. and Ganglberger, J.A. : Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain*, **83** : 337—350, 1960.
 - 15) Walter, R.D., Rand, R.W., Crandall, P.H., Markham, C. and Adey, W.R. : Depth electrode studies of thalamus and basal ganglia. *Arch. Neurol.*, **8** : 388—397, 1963.
 - 16) Housepian, E.M. and Purpura, D.P. : Electrophysiological studies of subcortical-cortical relations in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **15** : 20—28, 1963.
 - 17) Yoshida, M., Yanagisawa, N., Shimazu, H., Givre, A. Narabayashi, H. : Physiological identification of the thalamic nucleus. *Arch. Neurol.*, **11** : 435—443, 1964.
 - 18) Larson, S.J. and Sances, A.Jr. : Averaged evoked potentials in stereotaxic surgery. *J. Neurosurgery.*, **28** : 227—232, 1968.
 - 19) Nishimoto, A. and Matsumoto, K. : Bilateral three negative cortical evoked potentials after unilateral stimulation of the thalamic VL nucleus in man. *Confin. Neurol.*, **32**, 349—366, 1970.
 - 20) 宮本俊彦 : Thalamo-cortical Relation に関する電気生理学的研究—ヒト視床腹外側核刺激による皮質誘発反応の分析—岡山医学会雑誌, **84** : 247—266, 1972.
 - 21) Spencer, W.A. and Brookhart, J.M. : Electrical patterns of augmenting and recruiting waves in depth of sensorimotor cortex of cat. *J. Neurophysiol.*, **24** : 26—49, 1961.
 - 22) Hanbery, J. and Jasper, H. : Independence of diffuse thalamo-cortical projection system show by specific nuclear destructions. *J. Neurophysiol.*, **16** : 252—271, 1963.
 - 23) Schlag, J. and Villablanca, J. : Cortical incremental responses to thalamic stimulation. *Brain Research*, **6** : 119—142, 1967.
 - 24) Jasper, H. and Ajmone-Marsan, C. : A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat. Nat. Res. Council of Canada, Ottawa, 1954.
 - 25) Creutzfeldt, O.D., Watanabe, S. and Lux, H.D. : Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. 1. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **20** : 1—18, 1966.
 - 26) Desiraiu, T. and Purpura, D.P. : Organization of specific-nonspecific thalamic internuclear synaptic pathways. *Brain Research*, **21** : 169—181, 1970.
 - 27) Pollen, D.A., Reid, K.H. and Perot, P.P. : Microelectrode studies of experimental 3/sec. wave and spike in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **17** : 57—67, 1964.
 - 28) Lehtinen, I. and Valleala, P. : The precursor of the evoked spindle activity during low voltage fast sleep. *Brain Research*, **15** : 281—283, 1969.
 - 29) Buchwald, N.A., Wyers, E.J., Okuma, J. and Heuser, G. : The "Caudatespindle" 1. Electrophysiological properties. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **13** : 509—518, 1961.

- 30) Horovath, F.E., Soltysik, S. and Buchwald, N.A. : Spindles elicited by stimulation of the caudate nucleus and internal capsule. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **17** : 670—676, 1964.
- 31) Kitsikis, A., Horevath, F.E. and Rougeul, E. : Synchronized spindle activity elicited in the cortex of the monkey by basal ganglia stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **25** : 160—169, 1968.
- 32) Andersen, P., Olsen, L., Skrede, K. and Sveen, O. : Mechanism of thalamo-cortical rhythmic activity with special reference to the motor system. In F.J. Gillingham and I.M.L. Danaldson (Eds.), *Third Symposium on Parkinsons Disease*, E. & S. Livingstone Ltd. Edinburg and London, 1969. p. 112—118.
- 33) Horovath, F.E. and Buser, P. : Thalamo-caudate-cortical relationships in synchronized activity. I. Differentiation between ventral and dorsal spindle systems. *Brain Research*, **39** : 21—41, 1972.
- 34) Buser, P. and Horovath, F.E. : Thalamo-Caudate-cortical relationships in synchronized activity. II. Further differentiation between spindle systems by cooling and lesions in the mesencephalon. *Brain Research*, **39** : 43—60, 1972.
- 35) Andersen, P., Andersson, S.A. and Lømo, T. : Some factors involved in the thalamic control of spontaneous barbiturate spindles. *J. Physiol. (Lond.)*, **192** : 257—281, 1967.
- 36) 三宅康三 : 乳幼児における睡眠紡錘波の出現異常に関する臨床脳波の研究, *奈良医学雑誌*, **21** : 122—138, 1970.
- 37) Webster, C.L., Jurko, M.F. and Andy, O.J. : Spindling Alterations Following Diencephalotomy. 2nd Int. Symp. Stereoccephalotomy, Copenhagen 1965. *Confin. neurol.*, **26** : 269—271, 1965.
- 38) 松岡成明, 寺田近義 : 不随意運動症患者の定位的視床破壊術前後の睡眠周期, *福岡医学雑誌*, **61** : 785—794, 1970.
- 39) Buchwald, N.A., Hull, C.D. and Trachtenberg, M.C. : Concomitant behavioral and neural inhibition and disinhibition in response to subcortical stimulation. *Exp. Brain Res.*, **4** : 58—72, 1967.
- 40) Li, C., Cullen, C. and Jasper, H.H. : Laminar microelectrode analysis of cortical unspecific recruiting responses and spontaneous rhythms. *J. Neurophysiol.*, **19** : 131—143, 1956.
- 41) Purpura, D.P. and Cohen, B. : Intracellular recording from thalamic neurons during recruiting responses. *J. Neurophysiol.*, **25** : 621—635, 1962.
- 42) Yamaguchi, N., Ling, G.M. and Marczynski, T.J. : Recruiting responses observed during wakefulness and sleep in unanesthetized chronic cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **17** : 246—254, 1964.
- 43) Moruzzi, G. and Magoun, H. : Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **1** : 455—473, 1949.
- 44) Evarts, E.V. and Magoun, H.W. : Some characteristics of cortical recruiting response in unanesthetized cats. *Science*, **125** : 1147—1148, 1957.
- 45) Weinberger, N.M., Nakayama, K. and Lindsley, D.B. : Electroocortical recruiting responses during classical conditioning. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **24** : 16—24, 1968.
- 46) Lehtinen, I. and Valleala, P. : Thalamo-cortical recruiting responses during sleep characterized by a low voltage fast EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **27** : 412—421, 1969.
- 47) Velasco, M., Skinner, J.E., Asaro, K.D. and Lindsley, D.B. : Thalamo-cortical systems regulating spindle bursts and recruiting responses. 1. Effects of cortical ablations. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **25** : 463—470, 1968.

- 48) Spencer, W.A. and Brookhart, J.K. : A study of spontaneous spindle waves in sensorimotor cortex of cat. *J. Neurophysiol.*, **24** : 50—65, 1961.
- 49) Sterman, M.B. and Wyrwicka, W. : EEG correlates of sleep. Evidence for separate forebrain substrates. *Brain Research*, **6** : 143—163, 1967.
- 50) Lorente de No, R. : Cerebral cortex : Architectures, intracortical connections and motor projection. In Fulton, J.F., *Physiology of the Nervous System*. Oxford Univ. Press, **19**, p. 276—313.
- 51) Ciganek, L. : The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **13** : 165—172, 1961.
- 52) 黒岩義五郎, 加藤之博 : 大脳誘発電位とその臨床的応用, *神経進歩*, **12** : 437—447, 1968.
- 53) Larson, S.J., Sances, A.Jr. and Christenson, P.C. : Evoked Somatosensory potentials in man. *Arch. Neurol.*, **15** : 88—93, 1966.
- 54) Larsson, L.E. and Prevec, T.S. : Somatosensory response to mechanical stimulation as recorded in the human EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **28** : 162—172, 1970.
- 55) 坪川孝志 : SER の遅電位, *臨床脳波*, **14** : 63—70, 1972.
- 56) Schwartzbaum, J.S., Kreinick, C.J. and Mello, W.F. : Cortical evoked potentials and synchronization of electrocortical activity during consummatory behavior, *Brain Research*, **36** : 171—182, 1972.
- 57) Peacock, S.M.Jr. : Averaged "after-activity" and the alpha regeneration cycle. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **28** : 287—295, 1970.
- 58) 野川徳二, 片山尅行, 田畑吉雄, 高岡忠雄, 荒井正雄 : W.F 法による視覚誘発電位について, *臨床脳波*, **15** : 108—114, 1973.
- 59) Lansing, R.W. and Barlow, J.S. : Rhythmic after-activity to flashes in relation to the background alpha which precedes and follows the photic stimuli. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **32** : 149—160, 1972.
- 60) Ellingson, R.J., Lathrop, G.H., Danahy, T. and Nelson, B. : Variability of visual evoked potentials in human infants and adults. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **34** : 113—124, 1973.

**Mechanism of Cortical Synchronized Activities with Special
Reference to the Ventrolateral Thalamic Nucleus**

Hiroichi BECK, M. D.

Department of Neurological Surgery, Okayama University
Medical School (Director : Prof. Akira Nishimoto, M. D.)

Spindle-like afterdischarges evoked by stimulation of ventrolateral thalamic nucleus and spontaneous spindle waves were analyzed to investigate the electrophysiological mechanism of cortical synchronized activities in man as well as in cat.

In man, three positive and three negative waves, namely I -P, I -N, II -P, II -N, III -P and III -N, were observed as cortical evoked responses after single stimulation of the ventrolateral thalamic nucleus. And IV -P and IV -N were observed after the stronger stimulation which could provoke augmenting response with the repetitive volley.

Later components of evoked cortical responses were investigated in cat immobilized under local anasthesia. Recording electrode was located on the anterior sigmoid gyrus.

As the intensity of the thalamic stimulation was increased, afterdischarges of the negative waves, which appeared with long latency (about 200 msec.), increased in number and developed into spindle-like pattern with notches on afterdischarges.

The long latencied negative wave in cat and IV -N in man were considered to correspond to Lehtinen's "precursor of the evoked spindle activity." It has been already reported by Miyamoto that IV -N was supposed to play an important role in augmenting response in man. Close relationship was indicated between augmenting response and spindle-like afterdischarges. Furthermore, the similarities of the pattern between spindle-like afterdischarges following thalamic stimulation and spontaneous spindle waves in cat, and attenuation of ipsilateral spontaneous spindle waves after destruction of the ventrolateral thalamic nucleus in cat as well as in man were also observed.

From these facts these cortical synchronized activities, namely AR, spindle-like afterdischarges and spontaneous spindle waves were considered to be brought by similar neuronal mechanism with some varieties of synchronization ascribed to arousal levels under influences of activities of the ventrolateral thalamic nucleus.

On the other hand, spindle-like afterdischarges and spontaneous spindle waves in cat were analyzed for investigating their waxing and waning phenomena. Notches were observed on each waves. When the wave grew with maximal amplitude in a train of spindle, the notch of the wave became obscure. The phenomenon was considered that the notch was synchronized with the wave, forming maximal amplitude of the wave in a train of spindle. In other words, mechanism of this phenomenon was supposed to be explained as a beat of two rhythmic activities slightly different in frequency.