

---

---

原 著

---

---

開心術時における経頭蓋超音波検査による  
High Intensity Transient Signals (HITS)

— 特に HITS の周波数と微小気泡との関係についての研究 —

新潟大学医学部第二外科学教室（主任：林 純一教授）

劉 維

High Intensity Transient Signals (HITS) During Open Heart  
Surgery-Relationship Between HITS Frequency and Micro-Bubbles

Wei LIU

*Second Department of Surgery,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Jun-ichi HAYASHI)*

Purpose: High intensity transient signals (HITS) by transcranial Doppler (TCD) have been reported to reflect micro-embolus in cerebral artery. HITS are frequently detected during cardiopulmonary bypass (CPB), however the clinical significance of HITS during CPB is still unknown. In experiments, micro-bubble presented high frequency HITS more than 400 Hz. The present study is designed to elucidate how many HITS with more than 400 Hz were detected during CPB and whether CPB event is associated with the number of those HITS.

Methods: Subjects were 4 patients with mitral valve disease and 2 with left atrial myxoma. All the patients underwent open heart surgery with CPB. HITS were detected by TC2020 with 2.0 MHz pulsed Doppler at the middle cerebral artery. Transesophageal echocardiography was undertaken during the surgery and cardiac and aortic micro-

---

Reprint requests to: Wei LIU  
1-757, Asahimachi-dori,  
Niigata City, 951-8510 JAPAN  
Second Department of Surgery, Niigata  
University School of Medicine

別刷請求先：  
〒951-8510新潟市旭町通一番町757番地  
新潟大学医学部第二外科学教室  
劉 維

bubbles were observed.

Results: The number of HITS during CPB was  $1707 \pm 1392$  (mean  $\pm$  SD). 88.1% of the HITS during CPB had more than 400 Hz. The HITS count rate at the aortic unclamp ( $105 \pm 107/\text{min}$ ) and at the beginning of re-beating ( $117 \pm 139/\text{min}$ ) was significantly higher ( $p < 0.001$ ). When micro-bubbles were observed by TEE, HITS with high frequency were detected. The ratio of HITS with more than 400 Hz was 88% at the aortic unclamp, 88% at the beginning of re-beating, respectively.

Conclusion: Many HITS were detected during CPB. Most of them had more than 400 Hz which may reflect micro-bubbles. The ratio of HITS with more than 400 Hz increased after reperfusion from the heart. HITS frequency analysis may differentiate solid micro-embolus during which may occur cerebral embolism. Therefore HITS frequency analysis may be useful for detecting solid micro-embolus among many HITS during CPB.

Key words: HITS, TCD, CPB, frequency, micro-bubble  
HITS, 経頭蓋超音波, 体外循環, 周波数, 微小気泡

## 結 言

High Intensity Transient Signals (HITS) は経頭蓋超音波 (Transcranial Doppler : TCD) により検出されるシグナルで, 通常 2.0 MHz 以下のパルスドップラーを用いて検出する. HITS は TCD で検出される脳血流音によるバックグラウンドよりも音の強度が高く (high intensity), またシグナルの持続時間が短い (transient signals) ことからその名前がつけられた. HITS は 1965 年に Austen と Howry らによって人工心肺の動脈ラインのチューブにおいて最初に報告されたが<sup>1)</sup>, 1990 年に Spencer らが頸動脈内膜剥離術中の頸動脈切開前に同側の中大脳動脈において TCD による HITS が検出されたことを報告してから臨床的意義が再確認された<sup>2)</sup>. 以来 TCD による HITS が脳血管内の微小栓子を反映していることを示す実験的, 臨床的報告が数多くされた<sup>3)–7)</sup>. また, 無症候性頸動脈狭窄患者で HITS が高頻度に検出された場合に脳梗塞発症が有意に多いことが報告され<sup>6)7)</sup>, HITS は脳梗塞の危険因子であると考えられるようになってきた.

Austen らが最初の HITS を人工心肺で報告したように, 心臓手術時において多数の HITS が検出されることは以前から知られている<sup>12)–15)</sup>. しかし HITS が多数検出された心臓手術症例においても術後に神経症状を呈さないことも少なくない, 心臓手術時における HITS の臨床的意義はいまだ不明である. 開心術中では

心臓内腔と大気が通じ, 手術中に脱気を行うが微小気泡が人工心肺 (CPB) 回路へ混入する可能性があり得る. また心臓手術中における経食道心エコー検査において心臓内腔や大動脈内にしばしば気泡と考えられる像が観察される. したがって開心術中においては脳血管内に微小気泡が混入する可能性が高い. 微小気泡の脳への影響については今だ不明であるが, 固形の塞栓子より脳梗塞の危険性は低いと考えられる. よって開心術時に検出される HITS が血栓等の固体の塞栓子によるものか, 微小気泡によるものかの区別は心臓手術中の脳保護に重要であると考えられる. 最近, HITS の周波数や流速などによってシグナルが気体が固体かを区別できる可能性が示されている<sup>16)17)</sup>. それによれば動物実験においては微小気泡による HITS の周波数は 400 Hz 以上であるとされている<sup>16)</sup>. そこで開心術中の HITS の周波数を分析して微小気泡によると推定される 400 Hz 以上の高い周波数の HITS とそうでないものがどれくらいの率で含まれているのか, さらに心臓手術におけるカニキュレーションや大動脈遮断などの体外循環操作がどのような影響を与えているかを検討した.

## 対象と方法

対象は開心術を行った 6 例 (男 : 女は 2 : 4, 23–76 才, 平均年齢 43.7 才) とした (表 1). 手術は心内膜炎による僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁置換術 2 例, 僧帽弁の形成術 1 例, 大動脈弁置換術 1 例, 左房粘液腫の

表 1

	年齢, 性別	疾 患	手 術	体外循環時間	大動脈遮断時間
1	76F	僧帽弁閉鎖不全	僧帽弁形成術	171 分	110 分
2	23F	心内膜炎, 僧帽弁閉鎖不全	僧帽弁置換術	106 分	69 分
3	26F	心内膜炎, 僧帽弁閉鎖不全	僧帽弁置換術	118 分	73 分
4	37M	大動脈閉鎖不全	大動脈弁置換術	138 分	89 分
5	46M	左房粘液腫	腫瘍摘除術	147 分	80 分
6	54F	左房粘液腫	腫瘍摘除術	120 分	70 分

摘除術 2 例とした。手術は全例胸骨正中切開で行い、体外循環は上下大静脈脱血上行大動脈送血、ローラーポンプと膜型人工肺を用い、動脈側に  $40\mu\text{m}$  のエアフィルターを挿入した。灌流量は体表面積当たり  $2.2 - 2.4\text{ l}/\text{分}$  とし、灌流圧は  $70 - 90\text{ mmHg}$  を保持した。大動脈遮断解除時は左房ベントチューブと上行大動脈に挿入した心筋保護液注入用のカニューラから左心房、左心室及び大動脈基部に貯留した空気を脱気した。また体外循環中の抗凝固療法はヘパリンを用い、activating clotting time (ACT, ヘモクロン) を 400 秒以上に保持した。手術中は全例で経食道心エコープローブを食道に挿入し連続的に心腔内及び大動脈内を観察した。

TCD は麻酔導入後に側頭部にプローブをヘッドバンドで固定して中大脳動脈の脳血流速度をモニターし、麻酔導入時から人工心肺離脱するまで連続的に HITS を検出した。TCD は TC 2020, PIONEER (Nicolet/EME),  $2.0\text{ MHz}$  バルスドップラープローブを用いた。HITS の検出場所はプローブから深さ  $50 - 65\text{ mm}$  の中大脳動脈にサンプルボリュームを置いて測定した。また HITS はダブルサンプルボリューム法を用いた自動検出を使用し、検査後に波形等を再検討した。サンプルボリュームの大きさはゲートの長さを  $5\text{ mm}$  とし、2 つのサンプルボリューム間の距離は  $6\text{ mm}$  以上離れた。HITS 音と脳血流音であるバックグラウンドとの intensity の差としての threshold level は  $9 - 12\text{ dB}$  とした。TC 2020 による FFT (fast Fourier transform) は 256 ポイントで行い、FFT の計算における time overlap window は 60% 以上に設定した。自動検出による HITS 音は前後約 2 秒間ハードディスクに保存し、検査後に HITS の波形と 2 つのサンプルボリューム間を通過する時間差を検討し、さらに HITS の波形から周波数を計算した。HITS は波形の凹凸が規則正しくあるもののみとし、さらにダブルサンプルボリューム

法による時間差が機械上で区別できる  $0.1\text{ msec}$  以上認められるものとした。周波数は HITS の波形のなかで  $10\text{ msec}$  以上の時間間隔で一定となっている最も密な場所 で時間を波数で除して算出した。また麻酔導入後から人工心肺離脱までの全 HITS の周波数の分布を調べ、周波数の高い  $400\text{ Hz}$  以上の HITS の割合について検討した。さらに上行大動脈カニューレーション時、人工心肺スタート時、大動脈遮断時、完全体外循環中、大動脈遮断解除時、心拍動再開時、大動脈カニューレ抜去時等の各操作時における 1 分間の HITS の頻度、及びこれらの各種体外循環操作時における HITS のうち周波数の高い  $400\text{ Hz}$  以上の HITS の割合について検討した。

経食道心エコー検査は、SSA 380 (TOSHIBA),  $5.0 - 7.0\text{ MHz}$  マルチプレーンプローブを用い、麻酔導入後にプローブを食道内に挿入し、連続的に心腔内及び大動脈内を観察した。

## 結 果

開心手術 6 例における手術時間の平均は  $5.2 \pm 1.3$  時間 ( $3.7 - 7.0$ ,  $n = 6$ )、体外循環時間の平均は  $133 \pm 23.6$  分 ( $118 - 171$ ,  $n = 6$ )、大動脈遮断時間の平均は  $81.8 \pm 15.7$  分 ( $69 - 110$ ,  $n = 6$ ) であった。体外循環中の HITS の頻度は平均  $1706.7 \pm 1391.7$  ( $355 - 3838$ ,  $n = 6$ ) であったが、手術時間と HITS 数、体外循環時間と HITS 数、大動脈遮断時間と HITS 数とは関連を認めなかった。各症例における HITS の平均周波数は症例 1 では  $413.6 \pm 109.1\text{ Hz}$  (範囲  $200 - 1400\text{ Hz}$ ,  $n = 2761$ )、症例 2 では  $884.9 \pm 427.0\text{ Hz}$  ( $75 - 3000$ ,  $n = 3838$ )、症例 3 では  $842.0 \pm 369.3\text{ Hz}$  ( $140 - 2000\text{ Hz}$ ,  $n = 591$ )、症例 4 では  $721.6 \pm 395.8\text{ Hz}$  ( $75 - 3000\text{ Hz}$ ,  $n = 756$ )、症例 5 では  $677.0 \pm 241.9\text{ Hz}$  ( $250 - 3000$ ,  $n = 1939$ )、症例 6 では  $572.7 \pm 240.8\text{ Hz}$  ( $100 - 1600$ ,  $n = 355$ ) であった (表 2)。また体外循環時の

表 2

症例	HITS 数	HITS の平均周波数(Hz)	400 Hz 以上の割合 (%)
1.	2761	413.6 ± 109.1	76.0
2.	3838	884.9 ± 427.0	92.7
3.	591	842.0 ± 369.3	86.3
4.	756	721.6 ± 395.8	91.0
5.	1939	677.0 ± 241.9	95.1
6.	355	572.7 ± 240.8	87.5

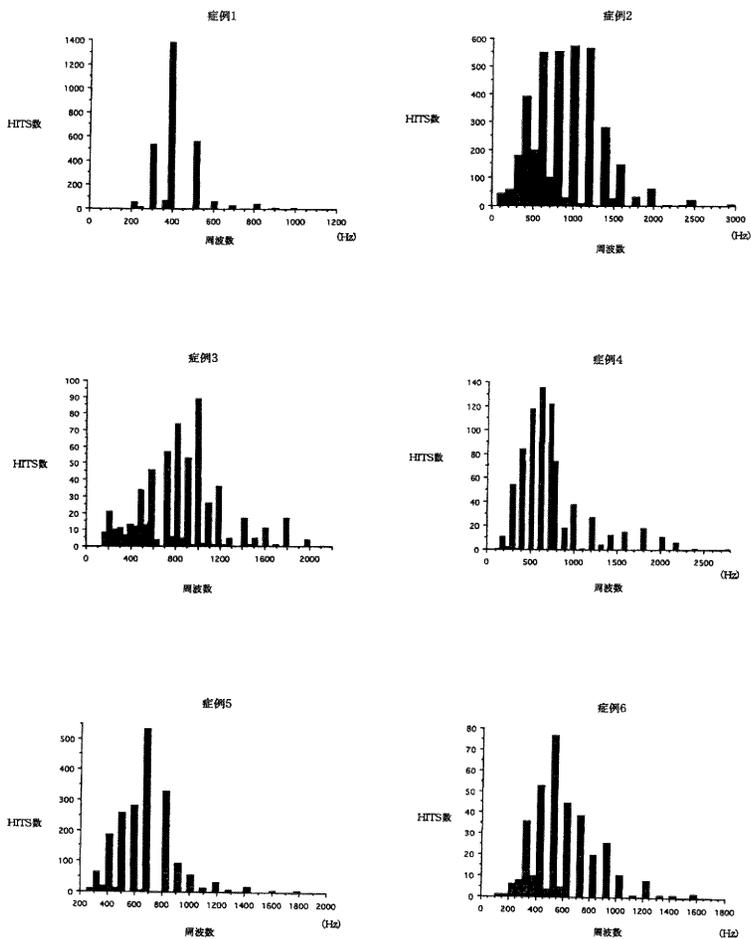


図 1 各症例における HITS の周波数分布

HITS の周波数は正規分布する傾向を認めたが、症例ごとに分布の仕方に違いを認めた (図 1)。また高い周波数では飛び飛びの値をとり、低い周波数では連続的な値で分布し低い周波数に平均値とは別のピークを持つ傾向

を認めた。さらに HITS 全体の平均周波数は年齢が高くなる程低くなる傾向を認めた (相関係数  $r^2 = 0.98$ ,  $p < 0.001$ ) (図 2)。検出された HITS のうち 400 Hz 以上の高い周波数のものの全体に占める割合は症例 1 で

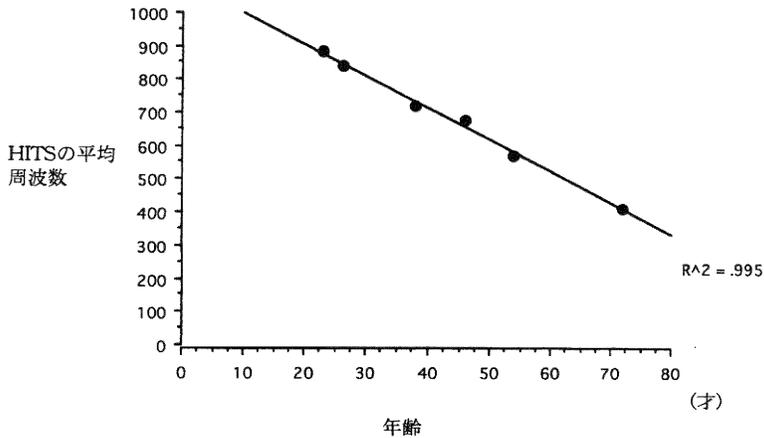


図2 体外循環における HITS の平均周波数と年齢

表3 各体外循環操作による中大脳動脈の最高血流速度と最低血流速度

症例	大動脈カニューレーション (cm/sec)	人工心肺開始 (cm/sec)	大動脈遮断 (cm/sec)	完全体外循環 (cm/sec)	大動脈遮断解除 (cm/sec)	心拍動再開 (cm/sec)	大動脈カニューレ抜去 (cm/sec)
1.	44/13	45/15	22/22	18/13	38/31	62/27	72/15
2.	89/15	74/11	22/22	23/20	59/44	108/49	105/38
3.	69/20	69/12	29/22	24/17	30/28	59/26	59/23
4.	55/19	67/31	39/28	26/20	32/21	77/31	122/20
5.	65/21	119/20	20/20	22/20	35/30	58/27	65/27
6.	34/17	40/11	30/23	24/19	32/21	41/18	47/16

は 76.0%，症例 2 では 92.7%，症例 3 では 86.3%，症例 4 では 91.0%，症例 5 では 95.1%，症例 6 では 87.5% で，6 症例全体における 400 Hz 以上の HITS の割合の平均は  $88.1 \pm 6.8\%$  であった（表 2）。体外循環中の中大脳動脈の血流速度は，各操作時において症例 1 と症例 6 で低い傾向を認めたが有意差は無かった（表 3）。また，HITS の周波数と HITS が検出された時の脳血流の最高速度との関連については，相関係数は 0.52 ( $n=90$ ) の正相関を認めた（図 3）。

体外循環操作による HITS の頻度は大動脈カニューレーション時  $7.8 \pm 6.9$  個/分 ( $n=6$ )，人工心肺開始時  $3.2 \pm 2.2$  個/分 ( $n=6$ )，大動脈遮断時  $2.7 \pm 2.0$  個/分 ( $n=6$ )，完全体外循環中  $12.7 \pm 23.4$  個/分 ( $n=6$ )，大動脈遮断解除時  $105.3 \pm 106.7$  個/分 ( $n=6$ )，心拍動再開時  $117.0 \pm 138.5$  個/分 ( $n=6$ )，大動脈カニューレ

抜去時  $24.7 \pm 42.1$  個/分 ( $n=6$ ) であった（図 4）。大動脈遮断解除時と心拍動再開時に HITS の頻度が有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。体外循環操作時において HITS の周波数が 400 Hz を越える割合は大動脈カニューレーション時では  $77.5 \pm 3.8\%$  ( $n=6$ )，人工心肺開始時では  $62.6 \pm 30.4\%$  ( $n=6$ )，大動脈遮断時  $73.3 \pm 35.7\%$  ( $n=6$ )，完全体外循環中では  $92.5 \pm 8.7\%$  ( $n=6$ )，大動脈遮断解除時  $88.3 \pm 10.8\%$  ( $n=6$ )，心拍動再開時  $87.8 \pm 8.8\%$  ( $n=6$ )，大動脈カニューレ抜去時  $77.0 \pm 32.5\%$  ( $n=6$ ) であった（図 5）。大動脈遮断解除時及び心拍動再開時，完全体外循環中に 400 Hz 以上の HITS が多く認められた。また，経食道心エコーで心腔内に気泡が認められた時に検出された HITS は 400 Hz 以上の周波数の高いものであった。逆に，400 Hz 未満の HITS は大動脈カニューレ挿入時，

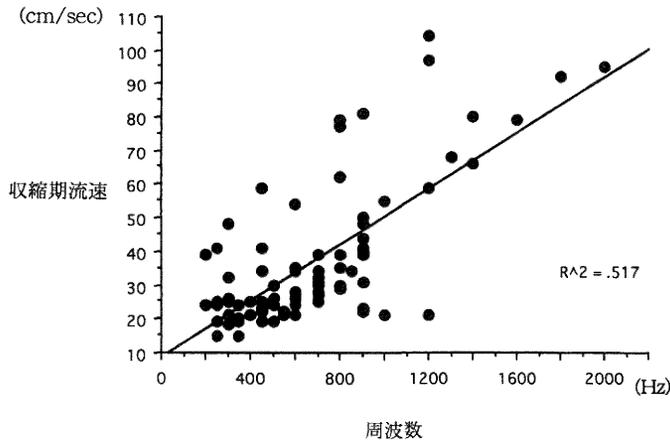


図 3 HITS の周波数と収縮期流速

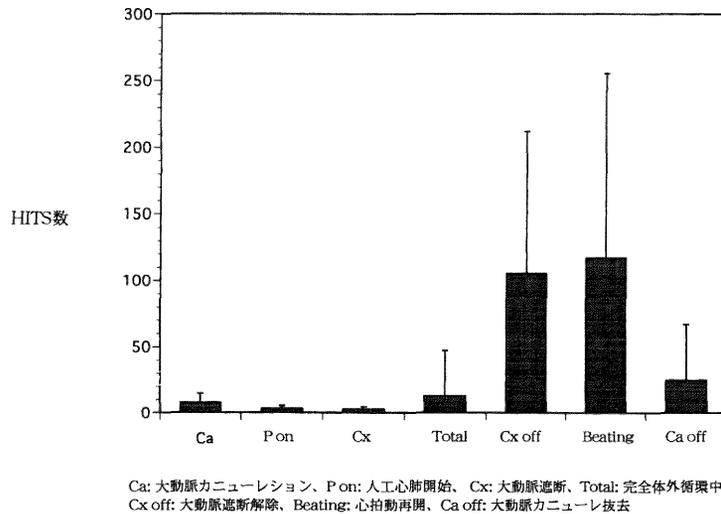


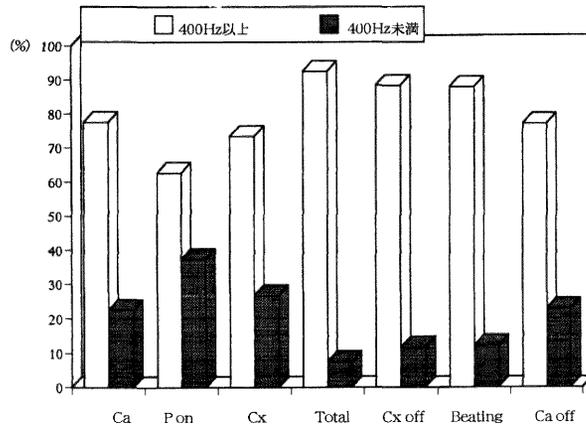
図 4 体外循環操作と HITS 数

大動脈遮断時，大動脈カニューレ抜去時に多い傾向が見られた。また検討したすべての症例の術後経過は順調で ICU における麻酔覚醒の遅延なく，また術後に明らかな神経症状を呈した例はなかった。

### 考 察

TCD が開発されて以来，開心術における TCD による HITS 検出の報告は多数されてきたが，体外循環操作と HITS の頻度についての関連も報告されている<sup>18) - 20)</sup>。しかし，開心術中の HITS の周波数につい

て分析した報告はこれまでに無い。HITS の定義は 1995 年の International Neurosonology Research Group の Consensus Meeting によれば①バックグラウンドよりも 4 - 9 dB 以上高い，②プローブに向かって一方向性である，③シグナルの持続時間が 300 msec 以下である，④特徴的な音，charp, morn などに伴うなどとされている<sup>21)</sup>。最近では自動的に HITS が検出できるプログラムも開発され，さらにパルスドップラーのサンプルボリュームを同一血管に 2 つ設定することでシグナルの時間差を検出するダブルサンプルボリューム



Ca: 大動脈カニューレ挿入, Pon: 人工心肺開始, Cx: 大動脈遮断, Total: 完全体外循環中, Cx off: 大動脈遮断解除, Beating: 心拍動再開, Ca off: 大動脈カニューレ抜去

図5 体外循環操作による400 Hz以上のHITSの割合

法なども開発されている<sup>22)–24)</sup>。こうした技術の進歩によりHITSの定義はわかりつつあり、最近ではダブルサンプルボリュームを用いれば特徴的な音は必ずしも必要ないとされている<sup>25)</sup>。HITSのシグナル性状と塞栓子との関連についてはHITSの音の大きさ(intensity)と関連が報告されており、それによれば微小気泡の方が血液凝固塊や血小板の凝集塊などの固形のシグナルよりも大きいことが報告されている。しかしHITSの周波数と塞栓子の性状との関連についての報告はこれまでにされていない。

今回の結果では開心術中において脳血管に飛来する塞栓子が微小気泡である可能性が高いと考えられる400 Hz以上のHITSの割合が全体の約90%近くを占めていた。開心術中においてHITSが多く検出されたのはこれまでに報告があるように<sup>18)–20)</sup>、大動脈遮断解除時、心拍動再開時であったが、これらのHITSの周波数についてもその85%以上が400 Hz以上であった。逆に固形の塞栓子を反映している可能性が高い400 Hz未満のHITSの割合が高いのは大動脈カニューレ挿入時、人工心肺開始時、大動脈遮断時及び大動脈カニューレ抜去時であった。

微小気泡による超音波の反射または拡散は非線形的に起きるために、規則的な飛び飛びの値を持つ、いわゆる共振周波数(ハーモニック)を持った反射波または散乱波を生じると報告されている<sup>26)</sup>。したがって、今回の結果において400 Hz以上の高い周波数におけるHITS

の分布が飛び飛びになっていることは、これらが微小気泡による共振であることを示している可能性があると考えられた。一方、固形の塞栓子から反射または散乱は線形的に生じるために連続的な周波数分布をするものと考えられる。今回の検討におけるHITSの周波数分布について症例1、症例4を除けば約300–400 Hz付近に中央値とは別のピークを持つ連続的に分布をもった周波数の低い別の群を認め、固形の栓子を反映している可能性があるものと思われた(図1)。その他の症例についてははっきりしないが、低い周波数をもつ群が高い群に隠されている可能性もあると考えられた。また、循環する血液すべてが人工肺内面と接触する完全体外循環中では予想よりHITS数は少なかった。これは最近の人工肺の技術の進歩により、抗凝固性が良くなったためと考えられた。

今回の検討ではこれまでに実験で報告されている結果をもとに400 Hz以上のHITSが微小気泡を反映していると仮定して検討したが、開心術中のHITSの平均周波数は年齢とともに低下する結果が得られ、また、HITSの周波数とそのときの脳血流最高速度が正相関する結果が得られた。中大脳動脈の血流速度は年齢とともに低下することはこれまでに報告されており<sup>27)</sup>、またドップラー効果の原理によりHITSの周波数は塞栓子の動く速度が大きいほど高くなることなどから、同じ塞栓子が存在しても年齢が上がり脳動脈の流速が低下するとHITSの周波数は低くなる可能性が示唆された。し

たがって高齢者や脳血流速度が低い場合は微小気泡を表わす HITS の周波数は 400 Hz よりも低い場合もあると考えられた。HITS に対する脳血流速度の影響については報告があり<sup>28)</sup>、HITS 検出においては血流速度に注意すべきである。今後は実験的に脳血流速度と微小気泡による HITS の周波数との関連についての検討も必要であると考えられた。

開心術中に多数の HITS が検出された症例でも術後に神経症状を呈さない場合も少なくないため、HITS の臨床的意義について否定的な意見も少なくない。しかし今回の検討で明らかになったように開心術における HITS の大部分は微小気泡によると考えられ、そのために術中に HITS が多く検出された場合でも術後に明らかな神経症状が認められない可能性があると考えられた。しかし実験による微小気泡の脳障害の可能性についての報告もあり<sup>29)30)</sup>、また開心術直後に剖検となった症例において、脳に多数の微小血栓を示唆する所見が見つかったという報告もある<sup>31)32)</sup>。さらに開心術中の HITS 数と神経細胞障害を反映するマーカーとが関連するという報告や術後の脳の高次機能障害と関連するという報告もある<sup>33)34)</sup>。したがって開心術において検出される HITS はそれが気泡によるものであるとしても、脳の高次機能障害を含む術後脳障害と関連している可能性も否定できないと考えられた。これまでの報告では開心術中に検出された HITS の性状について検討した報告は無く、周波数によって性状を検討した報告は本研究が初めてである。今後は開心術中において周波数の高い HITS が多い場合や低い周波数の HITS が多い場合などに分けて脳の高次機能を含めた術後脳障害について検討する必要があるものと思われた。

微小気泡による HITS と固形の塞栓子による HITS を区別する方法としては最近、2つの周波数の超音波を同時に入射し反射してくるドップラー波のドップラーシフトの大きさの差を検出し HITS の原因となる栓子を区別できる方法が報告されている<sup>35)</sup>。また、HITS のシグナル持続時間と平均速度を乗じた値の違いにより区別できる可能性も報告されている<sup>17)</sup>。今後は今回検討した周波数による方法とこれらの方法とを比較することも必要であると考えられた。

## 結 論

1. 開心術中では多数の HITS が検出され、その大部分の周波数は微小気泡を反映すると考えられる 400 Hz 以上のものであった。

2. また、HITS の頻度と高い周波数のものの割合は体外循環操作と関連が認められた。したがって開心術中の HITS の周波数を分析することで、より脳塞栓症の原因となる危険性の高い固形の塞栓子を反映する HITS を区別することができる。

## 参 考 文 献

- 1) Austen, W.G. and Howry, D.H.: Ultrasound as a method to detect bubbles or particulate matter in the arterial line during cardiopulmonary bypass. *J. Surg. Res.*, 5: 283~284, 1965.
- 2) Spencer, M.P., Thomas, G.I., Nicholls, S.C. and Sauvage, L.R.: Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke.*, 21: 415~423, 1990.
- 3) Russell, D., Madden, K.P., Clark, W.M., Sandset, P.M. and Zivin, J.A.: Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke.*, 22: 253~258, 1991.
- 4) Seiber, M., Sitzer, M. and Steinmetz, H.: Detection of intracranial emboli in patients with symptomatic extracranial carotid stenosis. *Stroke.*, 23: 1652~1654, 1992.
- 5) Markus, H.S., Loh, A. and Brown, M.M.: Computerized detection of cerebral emboli and discrimination from artifact using Doppler ultrasound. *Stroke.*, 24: 1667~1672, 1993.
- 6) Markus, H.S., Droste, D.W. and Brown, M.M.: Detection asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. *Lancet.*, 343: 1011~1012, 1994.
- 7) Grosset, D.G., Cowburn, P., Georgiadis, D., Dargie, H.J., Faichney, A. and Lees, K.R.: Ultrasound detection of cerebral emboli in patients with prosthetic valve. *J. Heart. Valve. Dis.*, 3: 128~132, 1994.
- 8) Anzola, G.P., Costa, A., Gindani, M. and Cobeli, M.: Clinical correlation of silent embolism. *J. Neuroimaging.*, suppl 2: s64, 1995.
- 9) Koennecke, H.C., Msst, H., Trocio, S., Sacco, M.R.L., Mohr J.P. and Thompson, J.L.P.: Association of high intensity transient signals with carotid artery disease, cardiac sources of embolism,

- and stroke subtype in acute cerebral ischemia. *J. Neuroimaging*, suppl 2: s66, 1995.
- 10) **Siebler, M., Kleinschmidt, A., Sitzer, M., Steinmets, H. and Freund, H.J.:** Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology*, 44: 615~618, 1994.
  - 11) **Padayachee, T.S., Parsons, S., Theobald, R., Linley, J., Gosling, R.G. and Deverall, P.B.:** The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. *Ann. Thorac. Surg.*, 44: 298~302, 1987.
  - 12) **Padayachee, T.S., Parsons, S., Theobald, R., Gosling, R.G. and Deverall, P.B.:** The effect of arterial filtration on reduction of gaseous microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 45: 647~649, 1988.
  - 13) **Pugsley, W.:** The use of Doppler ultrasound in the assessment of microemboli during cardiac surgery. *Perfusion*, 4: 115~122, 1989.
  - 14) **Stump, D.A., Moody, D.M., Brown, W.R., Kon, N.A., Rogers, A.T. and Hammon, J.W.:** Emboli and brain function after cardiopulmonary bypass. *The American Academy of Cardiovascular Perfusion*, 17: January 1996.
  - 15) **Stump, D.A. and Newman, S.P.:** Emboli detection during cardiopulmonary bypass. In Tegeller, C.H. Babikian, V.H. Gomez, C.R. eds: *Neurosonology*, 252~255, St. Louis: Mosby, 1996.
  - 16) **Hanzawa, K., Furui, E., Ohzeki, H., Ryu, W., Hayashi, J., Nakajima, T. and Fukuhara, H. Naritomi.:** Frequency analysis of high intensity transient signals can differentiate solid embolic signals from gaseous signals. *Cerebrovasc. Dis.*, suppl 3: 2, 1998.
  - 17) **Smith, J.L., Evans, D.H., Bell, P.R.F. and Naylor, A.R.:** A comparison of four methods for distinguishing Doppler signals from gaseous and particulate emboli. *Stroke*, 29: 1133~1138.
  - 18) **Brakken, S.K., Russell, D., Brucher, R., Abdelnoor, M. and Svennevig, J.L.:** Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass: frequency, time of occurrence, and association with patient and surgical characteristics. *Stroke*, 28: 1988~1992, 1997.
  - 19) **Barbut, D., Hinton, R.B., Szatrowski, T.P., Hartman, G.S., Bruefach, M., Williams-Russo, P., Charlson, M.E. and Gold, J.P.:** Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke*, 25: 2398~2402, 1994
  - 20) **Clark, R.E., Brillma, J., David, D.A., Lovell, M.R., Price, T.R.P. and Magovern, G.J.:** Microemboli during coronary artery bypass grafting: genesis and effect on outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 109: 249~258, 1995.
  - 21) **The member of the consensus committee of the Ninth international cerebral hemodynamic symposium: Basic identification criteria of Doppler microembolic signals.** *Stroke*, 26: 1121~1122, 1995.
  - 22) **Georgiadis, D., Goeke, J., Nabavi, D.G., Stögbauer, F., Zunker, P. and Ringelstein, E.B.:** A novel technique for identification of Doppler microembolic signals based on the coincidence method. *Stroke*, 27: 683~686, 1996.
  - 23) **Molloy, J. and Markus, H. S.:** Multigated Doppler ultrasound in the detection of emboli in a flow model and embolic signals in patients. *Stroke*, 27: 1548~1552, 1996.
  - 24) **Droste, D.W., Hangedorn, G., Notzold, A., Siemens, H.J., Sievers, H.H. and Kaps, M.:** Bigated transcranial Doppler for the Detection of clinically silent circulating emboli in normal persons and patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke*, 28: 588~592, 1997.
  - 25) **Detection of Doppler microembolic signals: Consensus meeting at the 10th international symposium on cerebral hemodynamics in association with the 1th meeting of the European Society of Neurosonology and cerebral hemodynamics.** Munich, August 31st 1996.
  - 26) **Kawan, S.:** Recent progress of the medical ultrasound contrast imaging technology. *J. Japanese Clinical Medicine*, 56: 854~859, 1998.
  - 27) **Arnolds, B.J. von Reutern, G.M.:** Transcranial Doppler sonography: examination technique and

- normal referece values. *Ultrasound Med Biol.*, **12**: 115~123, 1986.
- 28) **Droste, D.W., Markus, H.S., Nassiri, D. and Brown, M.M.**: The effect of velocity on the appearance of embolic signals studied in transcranial Doppler models. *Stroke.*, **25**: 986~991, 1994.
- 29) **Helps, S.C., Meyer-Witting, M., Reilly, P.L. and Gorman, D.F.**: Increasing doses of intracarotid air and cerebral blood flow in rabbits. *Stroke.*, **21**: 1340~1345, 1990.
- 30) **Helps, S.C., Parsons, D.W., Reilly, P.L. and Gorman, D.F.**: The effect of gas emboli on rabbit cerebral blood flow. *Stroke.*, **21**: 94~99, 1990.
- 31) **Moody, D.M., Brown, W.R., Challa, V.R., Stump, D.A., Reboussin, D.M. and Legault, C.**: Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: A histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann. Thorac. Surg.*, **59**: 1304~1307, 1995.
- 32) **Moody, D.M., Bue, M.A. and Challa, V.R.**: Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann. Neurol.*, **28**: 477~486, 1990.
- 33) **Pugslet, Klinger, L., Paschalis, C., Treasure, T., Harrison, M. and Newman, D.P.**: The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke.* **25**: 1393~1399, 1994.
- 34) **Stump, D.A., Moody, D.M., Brown, W.R., Kon, N.A., Rogers, A.T. and Hammon, J.W.**: Emboli and brain function after cardiopulmonary bypass. *The American Academy of Cardiovascular Perfusion.*, **17**: 37~43, 1996.
- 35) **Brucher, R. and Russel, D.**: Multifrequency Doppler discriminated between gaseous and solid microemboli. *Cerebrovasc. Dis., suppl 3*: 3, 1998.

(平成10年7月14日受付)