

# Pressure Waves Induced by Hypothalamic Stimulation in Dogs with Experimental Subarachnoid Hemorrhage

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7770">http://hdl.handle.net/2297/7770</a>

## 実験的くも膜下出血における視床下部 電気刺激による圧波の発生

金沢大学医学部脳神経外科学教室 (主任：山本信二郎教授)

二 見 一 也

(昭和60年1月24日受付)

急性頭蓋内圧亢進における頭蓋内圧変動すなわち圧波の出現に対する視床下部の関与について研究した。イヌを用い、チアミラール静脈麻酔、非動化人工呼吸のもとに、溶血赤血球のくも膜下腔注入により、実験的くも膜下出血モデルを作製した。頭蓋内圧(intracranial pressure: ICP)と全身血圧(systemic blood pressure: SBP)を8-12時間連続的にポリグラフに記録すると、ICPは徐々に100 mm Hg以上まで上昇し動物は死亡した。種々の時期に視床下部を電気刺激し、その反応を検索した。正常の状態では、視床下部を刺激しても圧波は生じないか、生じても極めて小さい。これに対し、くも膜下腔に溶血赤血球を注入して二次的にICPが亢進すると、脳血管麻痺に至らない段階においては、刺激により著明な圧波を生じるようになった。刺激の強さを、0.1-0.15 mA, 1 msec とすると、50-100 Hzで最大の反応が得られた。視交叉より乳頭体前部の範囲において視床下部を刺激し、64箇所について、その刺激部位を確認し、反応の形を検索した。得られた反応は、速い圧波、遅い圧波、プラトウ波、およびリバウンド波の4種類に分類された。速い圧波は、持続が10秒-30秒で、ICPがSBPと同期して上昇する反応であり、視床下部外側野の6箇所を得られた。遅い圧波は、持続が30秒-3分で、SBPが無変化か、SBP下降とICP上昇が同時に生じるものであり、主として視床下部外側野、灰白隆起野の12箇所を得られた。プラトウ波は持続が3分以上で、SBPが無変化か、SBP下降とICP上昇が同時に生じるものであり、視床下部外側野の3箇所を得られた。リバウンド波は、刺激直後よりSBPが下降し、ICPはSBP下降に伴って一旦下降するか無変化でその後30秒以上の間上昇するもので、主として視床下部背内側核近傍、Forel野の14箇所を得られた。以上より、視床下部は遅い圧波、プラトウ波、リバウンド波の発生に重要な役割をもつが、速い圧波の発生への関与の程度は比較的少ないことが示唆された。

**Key words** intracranial pressure, 圧波, 電気刺激, 視床下部外側野, 灰白隆起野

くも膜下出血急性期において頭蓋内圧(intracranial pressure: ICP)を連続的に記録すると、出血直後に著しく増加した圧が、一旦下降しても再び増大の傾向を示す<sup>1)~3)</sup>。この二次的ICP亢進は予後を決定する最大の要因であり、主な原因は脳腫脹<sup>2)4)~9)</sup>あるいは髄液吸収系の障害<sup>10)~12)</sup>による水頭症による。急性ICP亢進の初期ないし中期においては上昇したICPに重なって、急激なICPの変動すなわち圧波の現象がみられる。しかし、末期には脳血管麻痺の状態となり、ICPは全身血圧(systemic blood pressure: SBP)依存性となって、もはや圧波の出現をみない<sup>3)9)13)~15)</sup>。圧波の現象は脳血管床の変化によるものであり<sup>13)</sup>、多くの場

合、SBP、呼吸、脈拍、瞳孔などの自律機能の変動や、脳波の変化を伴い<sup>16)17)</sup>、麻酔剤、殊にバルビタール剤によって抑制され<sup>2)18)</sup>、脳幹機能、殊に脳血管運動中枢の不安定状態あるいは障害によると考えられている。辻<sup>19)</sup>は、イヌのくも膜下腔に溶血赤血球を注入してICP亢進モデルを作製し、延髄の電気刺激を行い圧波発生機構を延髄との関連において検索した。視床下部は自律機能の上位中枢であり下位脳幹を統合する部位である<sup>20)~24)</sup>と共に、下位脳幹より発するモノアミン系神経線維の通路でもある<sup>25)</sup>。また視床下部の刺激あるいは破壊は脳血流やICPに影響を与える<sup>26)~28)</sup>。著者は、溶血赤血球のくも膜下腔注入によるICP亢進のモ

Abbreviations: CPP, cerebral perfusion pressure; ICP, intracranial pressure; SBP, systemic blood pressure; VIP, vasoactive intestinal polypeptide.

デルを用い、視床下部の電気刺激を行い、圧波の再現を試み、圧波発生機構を視床下部との関連において検索した。

#### 材料および方法

実験には体重7.2-13.3 kgの雑種成犬35頭を用いた。ソディウム・チアミラール5 mg/kg 静注による麻酔下に気管切開し、気管チューブを挿入した。股動脈及び股静脈を確保し、パンクロニウムブロマイド1 mg/hr 投与により非動化人工呼吸器に接続した。頭部は東大脳研式脳定位固定装置に固定した。生食ないしは乳酸リンゲル液を5 ml/kg/hrの速度で点滴し、保温パネルを用いて、動物の直腸温を37-39°Cに維持した。右頭頂部に径約9 mmの穿頭孔を穿ち、硬膜に圧トランスデューサー (Konigsberg Inst. p.3.5) を装着してICPを計測した。SBPは股動脈に径0.8 mmのポリエチレンチューブを挿入し圧トランスデューサー (日本光電 MP-4) に連結し測定した。2台の記録計 (東亜電波 PR-3T, CDR12-A) を並列に用い、1つは記録速度を6 cm/hr に設定して連続的に、SBP, ICPを記録し、他は2 cm/min に設定して、SBP, ICP, 脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure: CPP) を同時に記録した。CPPはSBP測定用増幅器とICP測定用増幅器との間に差動回路を設けて記録した。さらに脳波計 (日本光電 ME-82) を用い、SBP, ICP, CPP, 心電図、心拍数及び脳波を同時に記録した。心拍数は瞬時心拍計 (日本光電 AT-601 G) により測定した。脳波は両側頭頂部硬膜上に銀電極を装着し、不関電極は前頭部正中部に設定して記録した。これらの現象は総て同時に磁気記録 (SONY UFR-A) し、記録の再生を可能とした。

21ゲージ針を眼窩下縁より視神経孔を経て視交叉槽に留置し、30-50 mm Hgの圧にて溶血赤血球を脳底

部くも膜下腔に注入して、実験的くも膜下出血モデルを作製した。注入物質としては、イヌより採取したヘパリン加血液を5000 r. p. m.にて10分間遠心し、血漿、血小板ならびに白血球を取り除き、-20°Cに冷凍保存し、室温にて加温溶血させたものを用いた。溶血赤血球注入前後の各時期において電気刺激を行い、ICP, SBP反応を観察した。刺激電極には直径100  $\mu$ mのテフロンコーティングタングステン線の先端を電解研磨し、約200  $\mu$ m突出させたもの3本を各々の先端が1 mmずつずれるように並列にして密着させ、シアノアクリレートにて接着固定し、誘導針として外径径900  $\mu$ mのステンレスパイプを用いた。電極刺入通路の骨に径約9 mmの穿頭孔を穿ち、硬膜を切開し、上述の電極を電極保持器に固定し、Lim<sup>29)</sup>の定位脳坐標図を参考にして視床下部の種々の部位に刺入し、頭蓋孔を歯科用セメントで密閉した。不関電極は、頸部切開創の筋層内に皿電極を包埋して用いた。定電流刺激装置 (WPI anapulse stimulator model 301, stimulus isolation unit model 305-2) を用い、刺激電極を陰性として0.1-0.15 mA, 1 msec, 50 Hzの矩形波で、5秒間の刺激を標準とした。各々の刺激の強度、刺激頻度は、オッシロスコープ (岩通通信機 SS-5702) を用いて確認した。刺激実験終了後、刺激電極を陰性として0.2 mAの直流を数秒間通電し、電極先端部に壊死巣を作製した。実験終了後、直ちに脳を摘出し、血液の脳底部及び脳表への広がりを観察した。10%ホルマリンで固定後、連続切片を作製し、Nissl染色を行い、電極先端の刺激部位を確かめた。

#### 成 績

##### I. 血液物質注入による自発性ICP変動

図1は溶血赤血球0.13 ml/kg (1.4 ml/10.5 kg) 注入後の経過の一例を示す。2時間40分後よりICP基

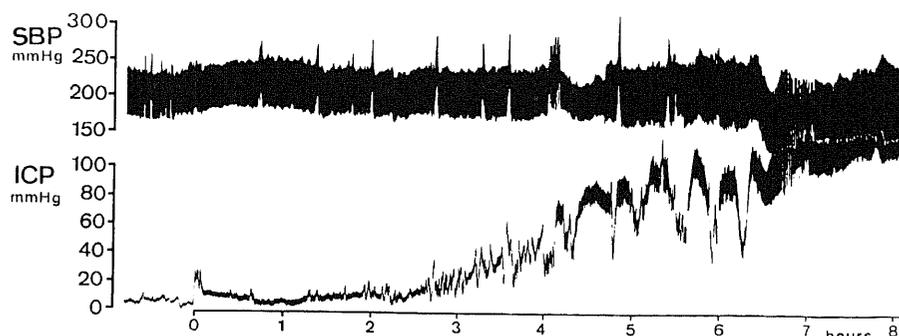


Fig. 1. Systemic blood pressure (SBP) and intracranial pressure (ICP) following sub-arachnoid infusion of hemolysed red blood cells. The ICP occasionally showed a transient rise called as slow waves and plateau waves. The former appeared from 2hr and 40 min to 4hr after the infusion, while the latter appeared 4hr after the infusion.

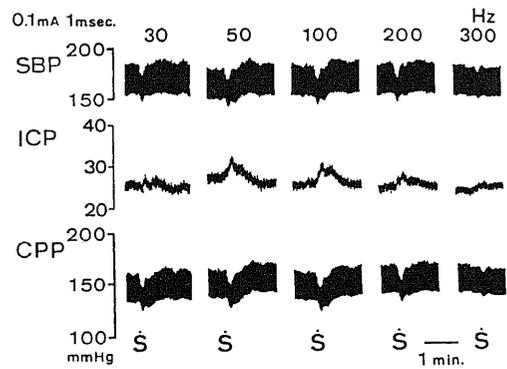
本圧の上昇に重畳して圧波が頻発し4時間後よりICPは、振幅30-40 mm Hg、持続時間10-30分の著明な変動をくりかえした。6時間20分後には、平均ICPは90 mm Hg以上に上昇し、この時期にはICP変動はSBP依存性となり、脳血管麻痺の現象を呈した。溶血赤血球注入によるICP亢進のパターンは、注入量および動物の状態によりかなりの変化がある。注入量が過少の場合はICPに変化を来たさず、過多の場合はICPは急速に高まり動物は死亡する。本実験では適量として0.1-0.15 ml/kgの量を用いた。ICPの波状の変動(圧波)は、持続、波形ならびにSBP変化のパターンから、3種類に分類された。速い圧波は、持続が10-30秒で、同期するSBPの上昇を伴う。遅い圧波は、持続が30秒-3分、プラトウ波は3分以上であり、SBPは変化しないか、あるいは逆位相に下降した。図1において溶血赤血球注入後2時間40分-4時間に見られる圧波は、振幅15-20 mm Hg、持続1-3分の遅い圧波であり、注入後4時間-6時間20分に見られる圧波はプラトウ波である。この例では速い圧波は出現しなかった。上記3種類の圧波の頻度は、速い圧波は35例中10例、遅い圧波は35例中22例、プラトウ波は35例中9例であった。速い圧波は血液注入早期から末期までみられたが、ICP基本圧の上昇につれて振幅を増し著明となった。遅い圧波は頻発するにつれてICP基本圧が亢進する傾向を示した。プラトウ波は遅い圧波と混在して生じるか、より末期に生じた。

## II. 視床下部電気刺激の効果

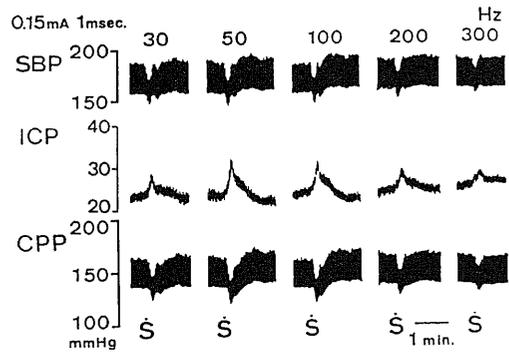
### 1. 刺激のパラメーター

図2は溶血赤血球注入後ICPが20-30 mm Hgに上昇した二次的ICP亢進の初期での灰白隆起野の刺激条件と、SBP、ICPおよびCPPの変化を示す。図2aは、0.1 mA、1 msec、5秒間の刺激で刺激頻度を変化させた場合の反応である。30 Hz、50 Hz、100 Hz、200 Hz、および300 Hzでの刺激で、ICPは各々2 mm Hg、4 mm Hg、4 mm Hg、3 mm Hgおよび1 mm Hgの上昇を生じた。図2bは同じ部位を0.15 mAの強さで刺激した場合である。30 Hz、50 Hz、100 Hz、200 Hz、および300 Hzの刺激で、ICPは各々4 mm Hg、8 mm Hg、7 mm Hg、4 mm Hgおよび3 mm Hgの上昇を生じた。図2cは、0.15 mA、1 msec、50 Hzの条件での刺激時間を変化させた場合の反応である。5秒間、10秒間、20秒間および30秒間の刺激で、ICPの反応持続時間はいずれも、60-70秒間であり、刺激時間を延長しても、ICPの反応パターンに変化はみられなかった。

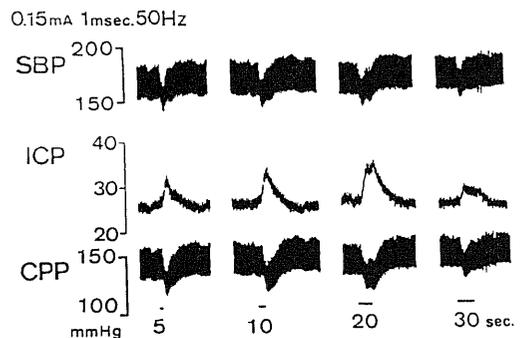
図3は溶血赤血球注入後平均ICPが45-50 mm Hgに上昇した時期での視床下部前核の刺激条件とSBP、ICPおよびCPPの変化を示す。0.1 mA、1 msec



a



b



c

Fig. 2. Effects of electrical stimulation of area of the tuber cinereum. Stimulation parameters. a: 0.1 mA, 1 msec, 30-300 Hz, 5 sec. b: 0.15 mA, 1 msec, 30-300 Hz, 5 sec. c: 0.15 mA, 1 msec, 50 Hz, 5-30 sec. CPP: cerebral perfusion pressure.

、5秒間の刺激で、30 Hz および 50 Hz では SBP の一過性の下降と ICP の上昇を生じた。100 Hz では ICP が SBP と同期して著明に上昇する反応が得られた。この事実は刺激頻度の変化により、反応パターンが変化するもののあることを示す。しかしこの様な例は1例のみで、一般には刺激のパラメーターにより反応の基本パターンに変化を来すことはなかった。一般に 50 Hz で最も著明な反応が得られたことより、刺激には 0.1-0.15 mA, 1 msec, 50 Hz, 5 秒間を標準とし、

場合により 5-30 秒間で刺激時間を変えて、反応の変化を観察した。

2. 刺激による SBP, ICP 反応の種類

血液注入前後の各時期に視床下部電気刺激を行い SBP, ICP, CPP 反応を観察した。電気刺激による SBP, ICP 反応は次の 4 種類に分類された。i) 持続が 10-30 秒で同期した SBP 上昇を伴う反応 (速い圧波)、ii) 持続が 30 秒-3 分で、SBP が無変化か、SBP 下降と ICP 上昇が同時に生じるもの (遅い圧波)、図 2 の反応はこれに属する。iii) 持続が 3 分以上で、SBP が無変化か、SBP 下降と ICP 上昇が同時に生じるもの (プラトウ波)、iv) 刺激直後より SBP が約 10 秒間下降し、ICP は SBP 下降に伴って一旦下降するか無変化でその後 30 秒以上の間上昇する反応 (リバウンド波) である。

i) 速い圧波

図 4 は溶血赤血球 0.14 ml/kg (1.9 ml/13.3 kg) 注入による SBP, ICP 変動の経過であり、図 5 は血液注入前の A および注入後の B-E の各時点において、視床下部外側野の刺激による SBP, ICP 反応を示す。血液注入前 (A) においては、SBP は 7 mm Hg の下降後 6 mm Hg 上昇する二相性変化を示し、ICP は 1 mm Hg 上昇した。血液注入 1 時間半後、基本圧が 13 mm Hg に上昇した時点 (B) では、SBP は二相性に 10 mm Hg 下降後 10 mm Hg 上昇し、ICP は SBP 上昇相に同期して 2 mm Hg 上昇した。注入 2 時間 40 分後の時点 (C) でも、SBP は下降および上昇の二相性の反応であり、ICP は SBP 上昇相に同期して上昇した。注入 4 時間後、基本圧は 50 mm Hg に上昇し自発的に速い圧波の頻発をみる時点 (D) では、約 20 秒の持続で

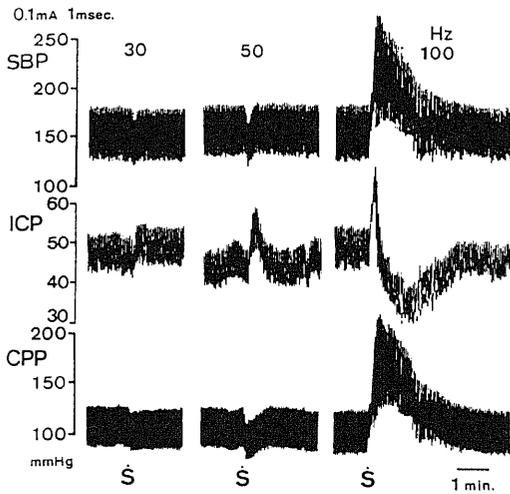


Fig. 3. Effects of electrical stimulation of anterior hypothalamic nucleus. Stimulation parameters: 0.1 mA, 1 msec, 30-100 Hz, 5 sec.

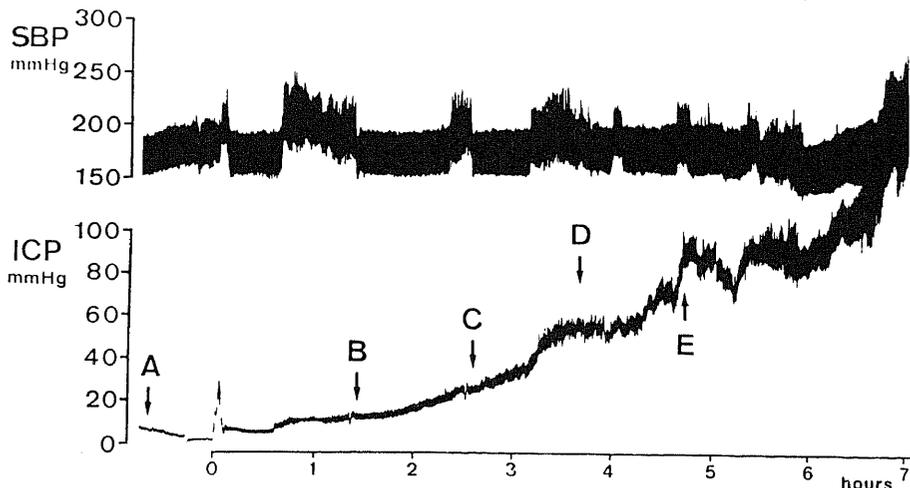


Fig. 4. SBP and ICP following subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells. Electrical stimulations were made at A, B, C, D and E, respectively.

SBP と ICP は同期して各々 36 mm Hg および 12 mm Hg 上昇した。5 時間後の時点(E)では、基本圧は 90 mm Hg となり、刺激により SBP の変化は少なく ICP は 6 mm Hg 上昇している。これらの反応のうち、D での反応は典型的な速い圧波であるが、その他は SBP の下降と上昇の二相性変化のうち上昇相にのみ同期して ICP が上昇することより、前記 4 種類の圧波には該当しない。

### ii) 遅い圧波

図 6 と 7 は溶血血赤血球 0.13 ml/kg (1.2 ml/9.6 kg) 注入による SBP, ICP 変動の経過と、血液注入 4 時間後、基本圧が 32 mm Hg に上昇した時期 (図 6 の下線部) における視床下部外側野の刺激による SBP, ICP 反応を示す。5 秒間の刺激では、SBP は変化せず、ICP は一旦下降後 10 mm Hg 上昇し、持続時間は 2 分 20 秒であった。15 秒間の刺激では、SBP は変化せず、ICP は 17 mm Hg 上昇し、台形部は 2 分 10 秒持続した後下降し、全体の持続時間は 4 分 30 秒であった。30 秒間の刺激では、SBP は変化せず、ICP は 17 mm Hg 上昇し、台形部は 3 分持続した後下降し、全体の持続時間は 6 分間であった。5 秒間の刺激で得られた反応は遅い圧波であるが、15 秒間、30 秒間の刺激での反応はむしろプラトウ波に属するものである。しかし、刺激時間の延長により遅い圧波よりプラトウ波への移行がみられたのは、この 1 例のみであった。

### iii) プラトウ波

図 8 と 9 a は溶血赤血球 0.1 ml/kg (0.8 ml/8.1 kg) 注入による SBP, ICP 変動の経過と、血液注入前の A から注入 6 時間後の D の各時点における視床下部外側野の刺激による SBP, ICP 反応を示す。血液注入前(A)および注入 2 時間後の時点(B)では、明らかな反

応は得られなかった。注入 5 時間後、基本圧が 42 mm Hg に上昇した時点(C)では、刺激により SBP は一過性に 6 mm Hg 下降し、それと同期して ICP は 27 mm Hg 上昇して持続し、6 分 30 秒後下降しはじめ、全体の持続時間は 10 分であった。注入 6 時間後の時点(D)では、SBP は 4 mm Hg 下降し、ICP は 3 mm Hg 下降した後 13 mm Hg リバウンド状に上昇した。これ

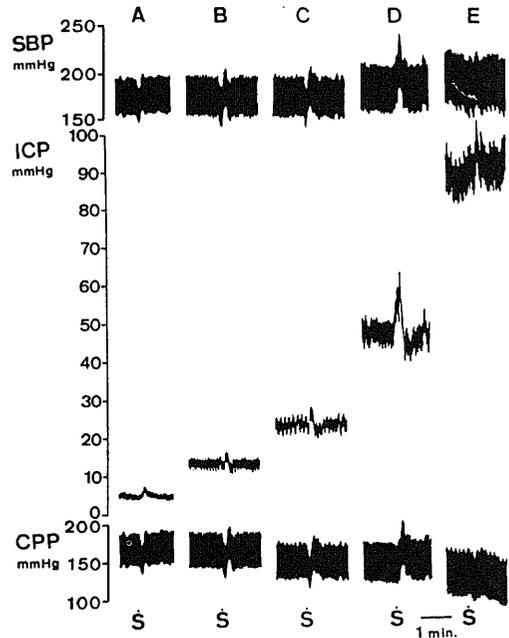


Fig. 5. Effects of electrical stimulation of lateral hypothalamic area at A, B, C, D and E shown in Fig. 4. A fast wave was induced at D, and atypical small changes were induced at the other points.

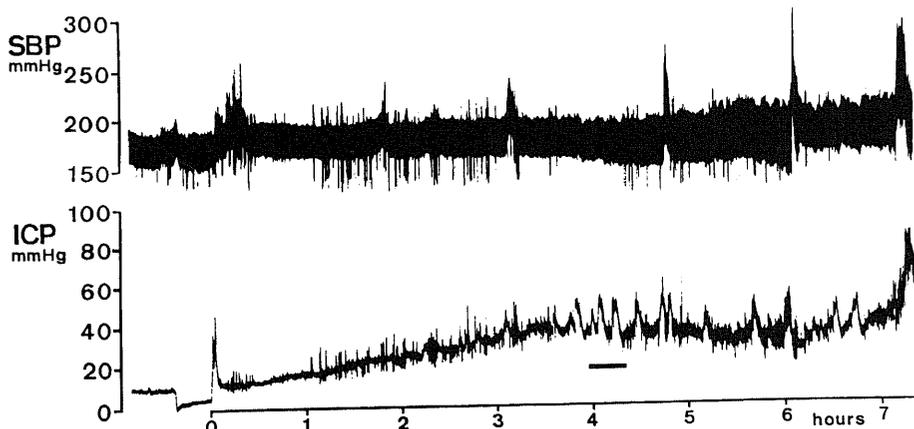


Fig. 6. SBP and ICP following subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells. Electrical stimulations were made at the underlined stage.

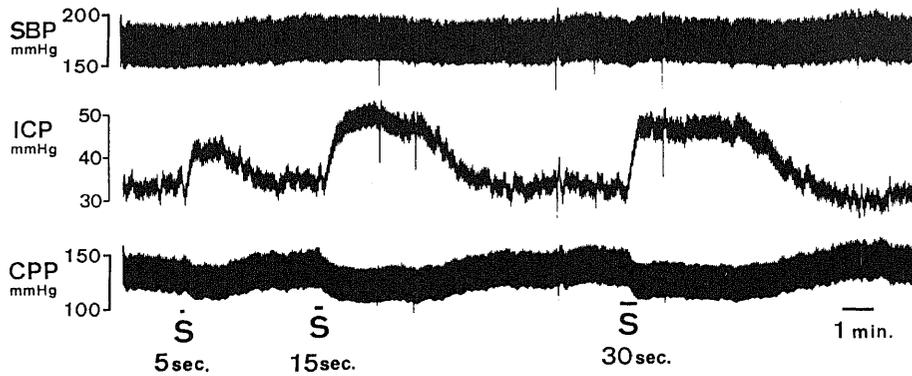


Fig. 7. Effects of electrical stimulation of lateral hypothalamic area with different durations, at the underlined stage shown in Fig 6. A slow wave was induced by the stimulation of 5 sec, while plateau waves were induced by the stimulation of both 15 and 30 sec.

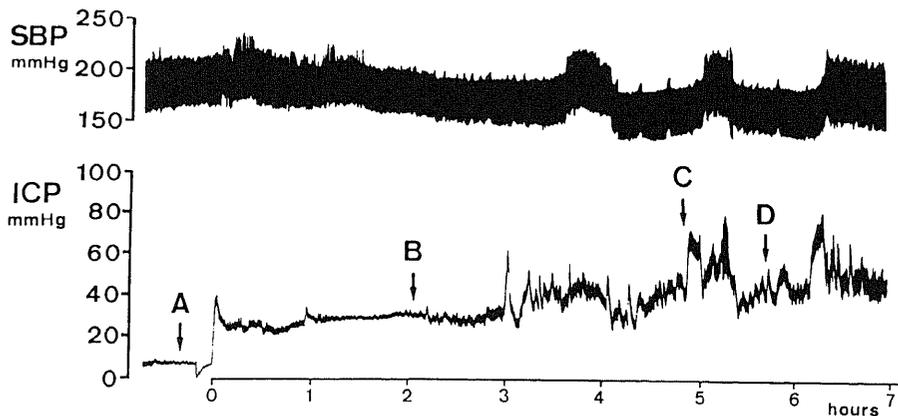


Fig. 8. SBP and ICP following subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells. Electrical stimulations were made at A, B, C and D, respectively.

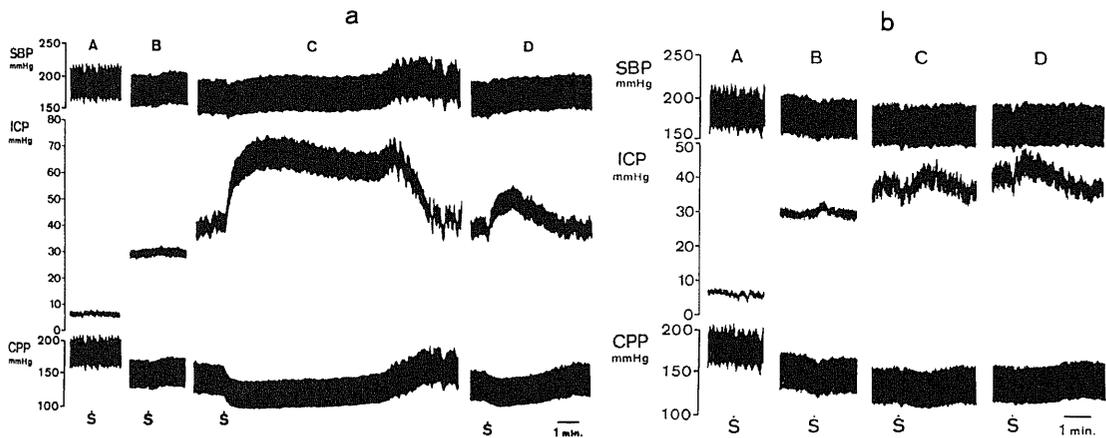


Fig. 9. Effects of electrical stimulations of two sites of 1 mm distance within the lateral hypothalamic area at A, B, C and D shown in Fig 8. a: A plateau wave was induced at C and a rebound wave at D. b: Small rebound waves of 5 mm Hg or less were induced at C and D.

らの反応のうち、Cでのものはプラトウ波であり、Dでのものはリバウンド波である。図9 bは、図9 aの刺激部位より背外側に1mm離れた部位での刺激による反応である。図9 aと同様なAからDの各時点での刺激にもかかわらず、C、DでSBPの下降と同期し

てICPは一旦下降し、リバウンド状に4-5 mm Hg上昇する反応を来すのみであった。

iv) リバウンド波

図10と11は溶血赤血球0.14 ml/kg (1.4 ml/10 kg) 注入によるSBP, ICP変動の経過と、血液注入前

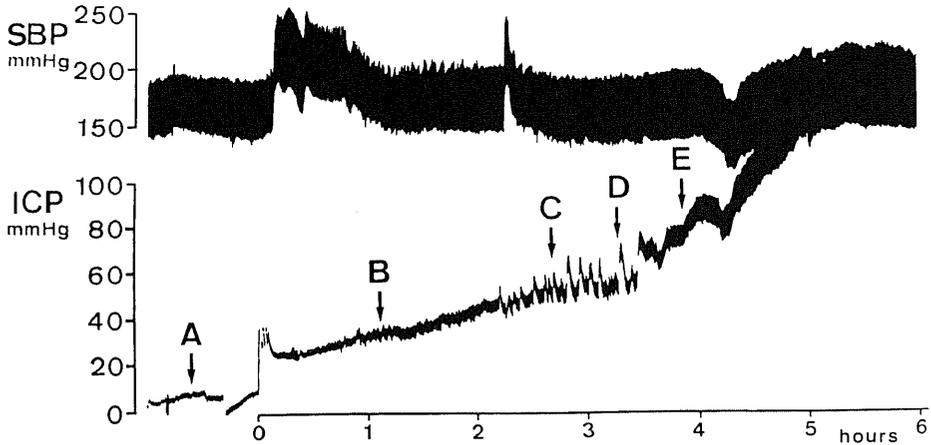


Fig. 10. SBP and ICP following subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells. Electrical stimulations were made at A, B, C, D and E, respectively.

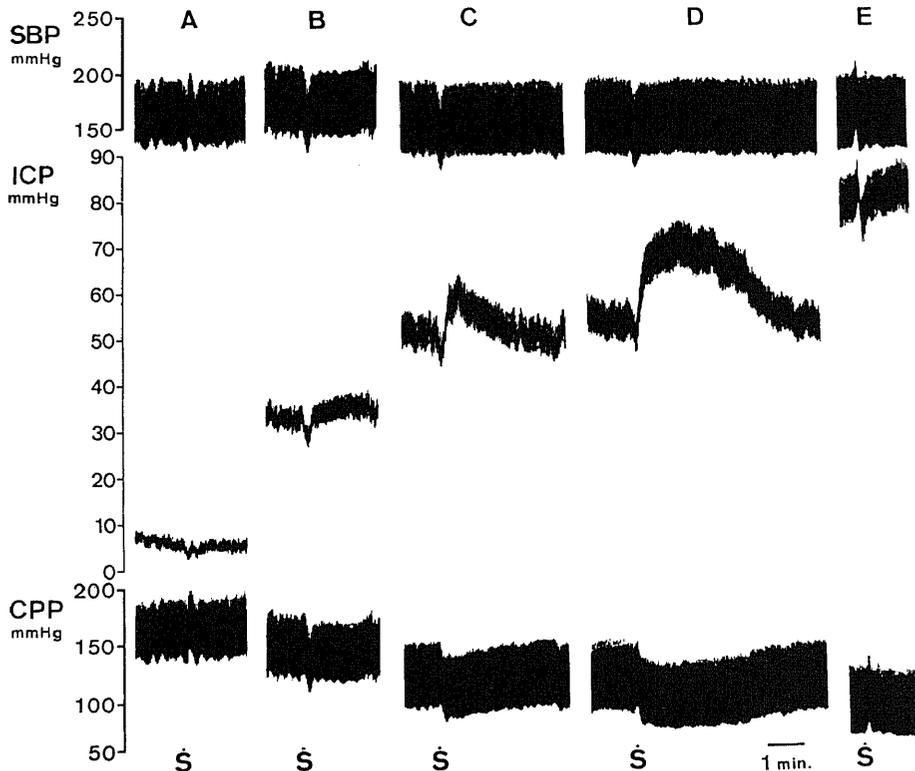


Fig. 11. Effects of electrical stimulation of the Forel's field at A, B, C, D and E, shown in Fig. 10. Rebound waves were induced at C and D.

のAから注入4時間後のEの各時点におけるForel野の刺激によるSBP, ICP反応を示す。血液注入3時間後、基本圧が50 mm Hgに上昇した時点(C)より、ICPのリバウンド状上昇が生じるようになり、3時間半後(D)では、ICPのリバウンド状上昇は17 mm Hg、持

続時間は4分間となった。脳血管麻痺に至った時点(E)では、ICPはSBPに同期して上昇するのみとなった。

III. 刺激部位の局在

図12は刺激部位を組織学的に確認し得た64箇所

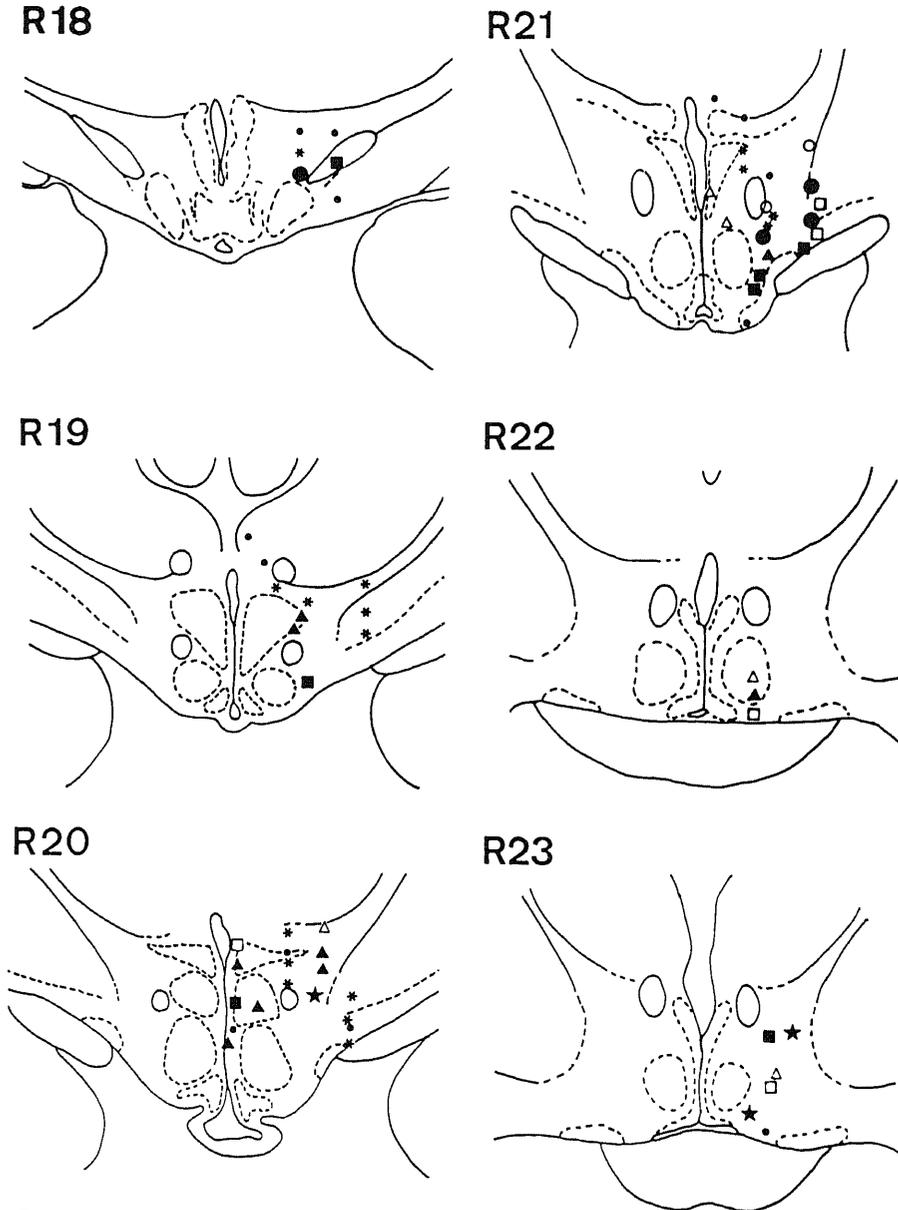


Fig. 12. Distribution of stimulated points in the hypothalamus from 18 to 23 mm rostral (R) to external auditory meatus. The following symbols represent: ●, no response; ●, 4 fast waves over 5 mm Hg; ○, 2 fast waves of 5 mm Hg or less; ■, 7 slow waves over 5 mm Hg; □, 5 slow waves of 5 mm Hg or less; ★, 3 plateau waves; ▲, 9 rebound waves over 5 mm Hg; △, 5 rebound waves of 5 mm Hg or less; \*, 16 atypical changes of 5 mm Hg or less.

つき、圧波のパターンとその局在を示す。

速い圧波は2頭6箇所、視床下部外側野で得られた。

遅い圧波は8頭12箇所得られ、このうち9箇所は視床下部外側野とその近傍、灰白隆起野、他は視床下核、視床下部背内側核近傍、室傍核近傍であった。

プラトウ波は2頭3箇所、視床下部外側野で得られた。

リバウンド波は6頭9箇所、主として視床下部背内側核とその近傍、Forel野で得られた。

ただし、同一実験例の同一部位の刺激で、時期により、遅い圧波とリバウンド波、プラトウ波とリバウンド波が生じた例があり、前者は遅い圧波に、後者はプラトウ波の生じた部位として記載した。図7に示した、刺激時間の延長によりプラトウ波を生じた1例も、プラトウ波の部位に含めた。ICPの変化が5 mm Hg以下の小さい反応で、SBPが二相性あるいは三相性の変化を生じ、ICPがSBPと同期して変化する非定型的な反応が16箇所得られ、これらは前述の4種類の圧波の分類に該当せず、別個に区別した。反応を得ることができなかった部位が、13箇所あった。

## 考 察

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血において、最初の出血の段階を耐えたものでは、ICPは血腫の形成する場合を除けば、一旦は下降する。しかし、その数時間後より再び著しいICP亢進をきたし<sup>1)</sup>、数日間持続する<sup>2)</sup>。この時期にICPを観察すると、基本圧に重畳する急激な圧変動すなわち圧波がみられる。圧波は一般にICP基本圧が高い程著明であるが、正常圧に近い場合でも出現しうる<sup>2)6)-8)18)</sup>。これと類似の現象を実験的にイヌのくも膜下腔に血液成分を注入することによって作ることができる<sup>2)5)-8)18)20)</sup>。McQueenら<sup>11)</sup>はイヌのくも膜下腔に自家血を注入した場合、常にICP亢進をきたすには8 ml以上を要し、その本態は血球の被膜成分すなわちred blood cell ghostによる髄液吸収系の閉塞であるとした。しかし実際には、イヌのくも膜下腔に8-10 mlの血液を注入しても、定期的にICP亢進モデルをつくることは困難である。藤井<sup>21)</sup>は上述の量の血球をフラン器に保存し、軽度に溶血した物質の注入が定期的にICPを亢進させ、赤血球由来物質の分解過程の進んだものほど、著しいICP亢進をきたすことを主張した。辻<sup>19)</sup>はヘパリン加血液を遠心し、上澄を除去して、赤血球成分を一旦-20°Cにて冷凍し、常温で加温することにより溶血させた物質を用い、その1.5-3 mlをくも膜下腔に注入することにより定期的にICP亢進モデルをつくり、ICP亢進に寄与したのは、血色素ならびに一部血球被膜と考えた。本研究

では、辻の方法に従って溶血赤血球を作製し、0.1-0.15 ml/kgと比較的少量を用いることにより、刺激実験には不適当な急激な二次的ICP亢進が生じるのを避けた。

Lundberg<sup>22)</sup>は脳腫瘍症例のICPを持続的に測定して、その結果より、ICP変動を3つに分類し、A、BおよびC波と呼んだ。A波は台形をなして急激に50-100 mm Hg上昇し、そのまま5-20分持続して急降下するものであり、その形からプラトウ波と呼ばれ、B波は律動的に毎分0.5-2回、C波は4-8回の頻度で出現するものである。プラトウ波の出現に伴い、患者はしばしば頭痛、嘔気を訴え、顔面が発赤し、また意識レベルの低下、除脳硬直様の筋緊張、伸展発作をきたし、またこの波は減圧剤の投与あるいは髄液採取による減圧操作により消失する。B波はChyng-Stokes型呼吸異常と、更にC波はTraube-Hering-Meyer型の血圧変動と同期するもので、それぞれ脳幹障害による呼吸やSBPの病態を介してICPに反映するものであるとされた。

Langfittら<sup>15)</sup>は、サルに硬膜外バルーンを用いてICPを徐々に上げ、ある限界を越えると、次に圧を下げても、ICPは再び自発的に上昇し、それと平行してSBPの上昇を伴うのを観察し、これをpressure wave(圧波)と称した。この時期には、自発的間歇的に、ICPとSBPは同期して上昇し、これは脳幹の機能不全による「脳血管運動の不安定状態」に由来するものとした。更にICPを上げるともはやSBP上昇反応は起こらなくなり、これを脳血管麻痺が起こったものと解した。

山本ら<sup>23)</sup>は、イヌのくも膜下腔に血液物質を注入することにより作製した急性ICP亢進の実験において持続が10-30秒の速い圧波と30秒-3分の遅い圧波を観察し、これが散発する時にはスパイク様の形を呈し、群発する時には律動波様となり、前者は同期するSBPの上昇を伴い、後者は反対にSBPの下降を伴うものとした。藤井<sup>21)</sup>は遅い圧波にはSBPの下降を伴うもののほかにSBPに変化を来さないものを観察した。辻<sup>19)</sup>は、持続が3-10分のもをプラトウ波とよび、SBPは変化しないか、あるいは逆位相に下降するものとした。本研究では、持続が10分以上のものもあり、これをプラトウ波に含めた。

山本ら<sup>23)</sup>は臨床例ならびにイヌを用いた実験より、遅い圧波は、ICP亢進の初期あるいは症状が未だ軽い時期に出現し、速い圧波は症状が重篤な状態に出現し、プラトウ波は急性期には出現しないとされた。辻<sup>19)</sup>は、速い圧波は初期より末期まで通してみられるのに対し、遅い圧波は初期には低振幅であるが、徐々にその振幅

と持続時間を増して、プラトウ波に近似するようになることを観察し、遅い圧波はプラトウ波の前駆波と考えた。Lundberg<sup>34)</sup>は、プラトウ波の持続時間、振幅の増加と間隔の減少は持続性高 ICP 状態への前兆であるとした。本研究においても図 1 で示した例のように、ICP 基本圧の上昇にしたがって遅い圧波の群発からプラトウ波の群発へ移行し、さらに持続性高 ICP 状態あるいは脳血管麻痺への移行するものがみられた。

本研究では視床下部電気刺激のための電極は、先端の位置が軸方向に 1 mm 間隔となるように 3 本密着させたものを刺入し、頭蓋を水密に保つよう電極を固定したため、刺激する部位は同一動物で 3-6 箇所に限られた。Ranck<sup>35)</sup>は単極電極を用い 0.1-0.2 mA、0.2 msec の刺激の有効範囲は、1-2 mm であるとした。Comte<sup>36)</sup>は直径 0.1-0.2 mm の電極を使用し 0.1 mA での単極刺激の有効範囲は 0.5-0.8 mm であり、0.1 mA 増すごとに 0.5 mm 広がるとした。本研究で用いた刺激の強さは、0.1-0.15 mA、1 msec、50 Hz であり、有効刺激の範囲は明らかではないが、1 mm 離れた部位で異なった反応を得た。

Hare<sup>37)</sup>は、視床下部電気刺激の刺激頻度と、SBP、呼吸数など自律機能の反応パターンとの関係を調べ、同一部位での同一刺激強度での刺激でも刺激頻度を变化させることにより全く反対の反応が得られることがあると報告した。本研究でも、1 例においてのみ視床下部前核の刺激で、30 Hz、50 Hz での反応と 100 Hz での反応が異なるものがあったが、一般には、刺激のパラメーターにより反応の基本パターンに変化を来すことはなかった。

視床下部の全身血管運動中枢としての役割に関する報告は多い。Kabat<sup>20)</sup>は、視床下部外側野の刺激にて SBP 上昇を認め、その下行路は傍脳室線維の背側部を通過して中心灰白質に至るとした。Magoun<sup>21)</sup>は、視床下部からの下行路は視床下部外側野に発し、中脳中心灰白質及び中脳被蓋、橋被蓋を通り延髄外側網様体に至るとした。Karplus<sup>22)</sup>は視床下部腹側面での刺激で、身体各所への交感神経が興奮し、SBP 上昇が起こると主張した。Ranson<sup>23)</sup>は視床下部の刺激により SBP 上昇とともに瞳孔の散大、立毛および蹠の発汗が生ずることを観察した。Eliasson<sup>24)</sup>は、視床下部の電気刺激で骨格筋の血管拡張が起こる事を観察し、視床下部から中脳を経て、延髄さらに交感神経系を介する全身の vasodilator tract を推定し、視床下部は上位中枢として下位脳幹に対し統合する働きを有すると述べた。

正常の動物では視床下部を刺激しても、圧波は生じないか、あるいは極めて小さい。これに対し、血液物

質をくも膜下腔に注入し、3-5 時間後頃より刺激により圧波を生じ、ICP 亢進が進むにしたがって大きな反応が得られた。ICP 亢進の状態では脳幹の血管運動中枢の不安定あるいは障害された状態となり、刺激による反応が助長されることのほかに、頭蓋腔の圧・容積関係により、わずかの血液量の変化も ICP に著明な影響を与える様になったためとも考えられる。しかし ICP 反応を得るためには脳血管運動機能が残存していることが必要であり、これを失った脳血管麻痺の状態に至ると、ICP の変動は SBP 依存性となる。

刺激により誘発された圧波は 4 種類に分類された。速い圧波はまれに 2 頭 6 箇所でのみ視床下部外側野の刺激で得られた。辻<sup>19)</sup>は、延髄を刺激し 24 箇所ですぐの圧波を得ており、それらは延髄外側網様体に広範囲に散在するとした。視床下部と延髄の刺激による速い圧波出現頻度の差は、速い圧波の発現には視床下部よりも延髄の方がより深く関与していることを示すと推定される。

本研究における視床下部電気刺激では、広範な部位で SBP が下降し ICP は一旦下降するか無変化で、その後リバウンド状に上昇するリバウンド波がみられた。視床下部外側野、灰白隆起野の刺激ではリバウンド波と共に、ICP が上昇し、SBP は逆位相に下降するか変化を来さない遅い圧波、あるいはプラトウ波が生じた。リバウンド波は刺激により生じた SBP の一過性の下降により脳血管床が二次的に拡大し、ICP が上昇する反応である可能性も否定できない。これに対し、遅い圧波とプラトウ波の SBP と ICP の関係は、刺激により脳血管が全身血管と同時に拡張したか、または脳血管が全身血管とは別個に拡張したことを示唆する。Kontos<sup>38)</sup>は切断した迷走神経の末梢端を刺激して生じた SBP の下降に対し、3-7 秒後に軟膜血管が二次的に拡張するのを見た。Langfitt<sup>39)</sup>は脳幹の刺激により SBP が下降するにもかかわらず、脳血流が増加するのは、脳血管の autoregulation によるものではなく、primary vasodilatation によるものであるとした。Nakai<sup>40)</sup>は小脳室頂核を刺激して、局所の代謝率の増加なく脳血流の増加がみられることより、この脳血流の増加は脳血管の primary vasodilatation によるとした。

視床下部とその周辺部の刺激により、SBP が二相性あるいは三相性の変化を生じ、ICP は SBP に同期して変化する反応が得られた。これらの反応は主として二次的 ICP 亢進の初期にみられたことや、ICP の変化が 5 mm Hg 以下と小さい反応であることより、脳血管緊張が比較的保たれた状態での SBP の変化に対する二次的な ICP 変動と理解され、圧波とは別個のもの

として区別した。

脳血管の神経支配に関する知見には数多くのものがある。カテコールアミン蛍光法によると、脳底部大径動脈には adrenergic fiber が高密度、網目状に分布し、この種の神経終末は内頸動脈系に最も密度が高い。この神経終末は細動脈の管径が小となるに従って密度は低下するが、15-20  $\mu\text{m}$  の軟膜小動脈にも存在し、外膜の中膜隣接部に高い密度をもって分布する<sup>41)42)</sup>。Nielsenら<sup>42)</sup>は、上頸神経節切除によりこれら脳動脈の蛍光が消失し、頸部交感神経由来であることを証明した。Falckら<sup>43)</sup>は、大脳皮質から起こるアドレナリン含有線維が実質内の小血管に附着し一部の線維は軟膜動脈壁の線維と吻合していることを認め、Hartmannら<sup>44)</sup>は脳内神経細胞から起こる線維が脳実質内血管に終わることを免疫組織学的に証明した。Edvissouら<sup>45)</sup>は青斑核などから起こったアドレナリン性線維が脳実質内の小血管に終わり、その蛍光は頸部交感神経切除によっても消失しないことを認めている。Rennelsら<sup>46)</sup>は視床下部や蝸牛核などの毛細血管にアドレナリン性とコリン性の終末がシナプスを作っていることを電顕的に証明している。Swansonら<sup>47)</sup>は上頸神経節摘出 5-hydroxy-dopamine 処置 rat 視床下部において毛細血管への中枢性モノアミン神経支配の電顕像を示した。脳幹部にはモノアミンを含む 10 群の細胞群があることが証明されている<sup>48)-50)</sup>。Ungerstedtら<sup>25)</sup>は脳幹部に存在する細胞群からの線維は上行性に視床下部に達し、視床下部外側野を通るとした。Larssonら<sup>51)</sup>は脳血管に沿って vasoactive intestinal polypeptide (VIP) を含有する神経線維が走行しており、脳血管の拡張を起こさせること、視床下部に VIP 含有細胞が存在することを証明した<sup>52)</sup>。

LeBeauら<sup>53)</sup>はイヌの中脳の切断により急速な血管拡張による脳腫脹の生ずるのを観察し、この腫脹は延髄一橋一視床下部経路の遮断による神経性のものとし、Obradorら<sup>54)</sup>は第IV脳室底の損傷による脳腫脹には、血管床の拡張とともに、脳浮腫も発生することを認めた。Langfittら<sup>39)</sup>は猿の橋天蓋部及び第IV脳室底を刺激して、SBP とは無関係に頸動脈血流量の増加することを見た。Molnárら<sup>55)</sup>は延髄を刺激して脳血流量の減少をみ、脳血管も pressor mechanism の一部に参加していること、この減少が頸部交感神経を切断しても変化しないことから延髄の血管運動中枢から脳血管への直接的な神経支配があるものと推定した。Meyerら<sup>56)</sup>、Stoicaら<sup>57)</sup>は脳幹網様体の電気刺激で、脳血流量が著しく増加することを示した。Raichleら<sup>58)</sup>は青斑核の刺激により脳血液量の減少と毛細血管の透過性の亢進を認めた。辻<sup>19)</sup>は延髄外側網様体の刺激により遅

い圧波、プラトウ波を誘発し、孤束核近傍にてリバウンド波を誘発した。これらの事実は下位脳幹における脳血管緊張維持に関与する中枢の部位を示唆している。

Stavraky<sup>59)</sup>は、視床下部背側部あるいは後部の刺激により、SBP の上昇および軟膜動脈の収縮をみ、灰白隆起の腹側部、腹外側部の刺激により、SBP の下降および軟膜動脈の拡張をみた。Ishii<sup>27)</sup>は猿の視床下部背内側核の破壊により、SBP、呼吸に変化を来さずに ICP が上昇するのを観察した。林<sup>9)</sup>は、圧波出現時における脳波を記録し、遅い圧波出現時には皮質脳波とともに視床下部、海馬を中心に発作波がみられ、速い圧波出現時には橋網様体に発作波がみられるとしている。宗本<sup>26)</sup>は ICP 亢進の準備段階にて視床下部を刺激し、遅い圧波に類似する圧変動をみた。本研究において、遅い圧波、プラトウ波が生じた部位は、主として視床下部外側野、灰白隆起野であった。これは、これらの部位も脳血管緊張維持に直接関与する中枢であるか、あるいは下位脳幹の中枢に対する上位中枢として関与していることを示唆する。

刺激時間を延長することにより、遅い圧波の持続時間が遷延しプラトウ波が生じた例のあることより、両圧波の本態は類似しており、脳血管緊張維持に関与する部位の興奮持続時間の差異が、両圧波の持続時間の差異となって現われる可能性を示唆する。

## 結 論

1. イヌのくも膜下腔へ溶血赤血球を注入して生じる ICP 亢進状態において、基本圧に重畳して出現する圧変動(圧波)の出現機序を検索した。
  2. ICP 亢進の初期あるいは中期での視床下部の刺激により、持続が 10-30 秒で SBP が同期して上昇する速い圧波、持続が 30 秒-3 分で SBP が無変化かあるいは下降する遅い圧波、持続が 3 分以上で SBP が無変化かあるいは下降するプラトウ波、SBP と同期して下降するか無変化でその後 30 秒以上上昇するリバウンド波の 4 種類の圧波が生じた。
  3. 速い圧波はまれに視床下部外側野、遅い圧波、プラトウ波は主として視床下部外側野、灰白隆起野、リバウンド波は主として視床下部背内側核と近傍、Forel 野の刺激で誘発された。
  4. 刺激の延長により遅い圧波の持続時間が遷延しプラトウ波に移行した例があった。
- 以上の結果より、視床下部外側野、灰白隆起野が遅い圧波、プラトウ波の発生に関与し、視床下部の速い圧波への関与は比較的少なく、また遅い圧波とプラトウ波の本態は類似するものであることが示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師山本信二郎教授に深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあたり常に適切な御指導と御教示を賜った藤井博之講師他教室員の皆様深く感謝致します。

## 文 献

- 1) **Nornes, H. & Magnäs, B.**: Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. *J. Neurosurg.*, **36**, 537-547 (1972).
- 2) 山本信二郎・林 実: 頭蓋内出血における急性脳腫脹。脳・神経外傷, **3**, 227-241 (1971).
- 3) 林 実・丸川 忍・藤井博之・北野哲男・古林秀則・山本信二郎: 破裂脳動脈瘤急性期の意識障害と頭蓋内圧亢進。脳神経, **27**, 1007-1015 (1975).
- 4) **Cushing, H.**: The blood-pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. *Am. J. Med. Sci.*, **125**, 1017-1044 (1903).
- 5) 山本信二郎: 髄液系出血による脳圧亢進。日本外科学会誌, **70**, 474-476 (1969).
- 6) 山本信二郎・林 実・山本鉄郎: 急性頭蓋内圧亢進。脳神経, **23**, 259-267 (1971).
- 7) 山本信二郎・林 実・植生知則: 急性頭蓋内血腫の病態生理。外科, **35**, 2-8 (1973).
- 8) 林 実: 脳圧亢進症における圧動態と臨床症候。日本臨床外科誌, **34**, 339-347 (1973).
- 9) 林 実・丸川 忍・藤井博之・古林秀則・宗本滋・山本信二郎: 高血圧性脳出血術後の頭蓋内圧亢進ならびに2, 3の薬剤の影響について。脳神経, **27**, 1331-1339 (1975).
- 10) **Adams, J. E. & Prawiroharjio, S.**: Fate of red blood cells injected into cerebrospinal fluid pathways. *Neurology*, **9**, 561-564 (1959).
- 11) **McQueen, J. D. & Jelsma, L. F.**: Intracranial hypertension: cerebrospinal fluid pressure rises following intracisternal infusions of blood components in dogs. *Arch. Neurol.*, **16**, 501-508 (1967).
- 12) **Simmonds, W. J.**: The absorption of labelled erythrocytes from the subarachnoid space in rabbits. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **31**, 77-84 (1953).
- 13) **Risberg, J., Lundberg, N. & Ingvar, D. H.**: Regional cerebral blood volume during acute transient rises of the intracranial pressure (plateau waves). *J. Neurosurg.*, **31**, 303-310 (1969).
- 14) 林 実・丸川 忍・藤井博之・北野哲男・古林秀則・山本信二郎: 急性頭蓋内圧亢進の経過と各時期における Norepinephrine, Phentolamine の効果。神経外科, **16**, 305-311 (1976).
- 15) **Langfitt, T. W., Weinstein, J. D. & Kassell, N. F.**: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology*, **15**, 622-641 (1965).
- 16) 林 実・古林秀則・山本信二郎: 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血早期の頭蓋内圧の変化と脳波。臨床脳波, **19**, 108-114 (1977).
- 17) 林 実・半田裕二・能崎純一・宗本 滋・古林秀則・山本信二郎: 頭蓋内圧亢進時における自律機能の変化。自律神経, **17**, 188-193 (1980).
- 18) **Yamamoto, S. & Hayashi, M.**: Intracranial hypertension following subarachnoid hemorrhage. Clinical and experimental studies. *Excerpta Med.*, **293**, 93-94 (1972).
- 19) 辻 哲朗: 実験的くも膜下出血における延髄電気刺激による圧波。十全医学会誌, **93**, 173-189 (1984).
- 20) **Kabat, H., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.**: Electrical stimulation of points in the forebrain and midbrain. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **34**, 931-955 (1935).
- 21) **Magoun, H. W.**: Descending connections from the hypothalamus. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, **20**, 270-285 (1940).
- 22) **Karplus, J. P. & Kreidl, A.**: Sympatheticus: Mitteilung, Über Beziehungen der Hypothalamuszentren zu Blutdruck und innerer Sekretion. *Arch. ges. Physiol.*, **215**, 667-670 (1927).
- 23) **Ranson, S. W. & Magoun, H. W.**: The hypothalamus. *Ergeb. Physiol.*, **41**, 56-163 (1939).
- 24) **Eliasson, S., Lindgren, P. & Uvnäs, B.**: The hypothalamus, a relay station of the sympathetic vasodilator tract. *Acta Physiol. Scand.*, **31**, 290-300 (1954).
- 25) **Ungerstedt, U.**: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. (Suppl. 367)*, 1-49 (1971).
- 26) 宗本 滋: 急性頭蓋内圧亢進時における頭蓋内圧変動の神経機序。十全医学会誌, **88**, 53-67 (1979).
- 27) **Ishii, S.**: Brain-swelling: studies of structural, physiologic and biochemical alterations, p 276-299, In Caveness, W. F. & Walker, A. E. (ed.), *Head Injury*, Lippincott Co., Philadelphia, 1966.
- 28) **Meyer, J. S., Teraura, T., Sakamoto, K., &**

- Kondo, A.** : Central neurogenic control of cerebral blood flow. *Neurology*, **21**, 247-262 (1971).
- 29) Lim, R. K. S., Liu, C. N. & Mofitt, R. L.** : A stereotaxic atlas of the dog's brain. ed., Thomas, C. C., Springfield, Illinois, 1960.
- 30) Ecker, A.** : Irregular fluctuation of elevated cerebrospinal fluid pressure. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **74**, 641-649 (1955).
- 31) 藤井博之** : くも膜下腔血液物質注入による頭蓋内圧亢進. 十全医学会誌, **86**, 482-499 (1977).
- 32) Lundberg, N.** : Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, **36**, (Suppl. 149), 1-193 (1960).
- 33) 山本信二郎・林 実・藤井博之** : 髄液系出血による頭蓋内圧亢進. 脳神経外科, **4**, 1125-1136 (1976).
- 34) Lundberg, N.** : Monitoring of the intracranial pressure, p 356-371. In Critchley, M., O'Leary, J. L., & Jenett, B. (ed.), *Scientific Fundation of Neurology*, William Hetheman Medical Books Ltd., London, 1972.
- 35) Ranck, J. B. Jr.** : Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system : a review. *Brain Res.*, **98**, 417-440 (1975).
- 36) Comte, P.** : Monopolar versus bipolar stimulation. *Appl. Neurophysiol.*, **45**, 156-159 (1982).
- 37) Hare, K. & Geohegan, W. A.** : Influence of frequency of stimulus upon response to hypothalamic stimulation. *J. Neurophysiol.*, **4**, 266-273 (1941).
- 38) Kontos, H. A., Wei, E. P., Navari, R. M., Levasseur, J. E., Rosenblum, W. I. & Patterson, J. L. Jr.** : Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am. J. Physiol.*, **234**, H371-H383 (1978).
- 39) Langfitt, T. W. & Kassell, N. F.** : Cerebral vasodilatation produced by brain-stem stimulation : neurogenic control vs. autoregulation. *Am. J. Physiol.*, **215**, 90-97 (1968).
- 40) Nakai, M., Iadecola, C., Ruggiero, D. A., Tucker, L. W., & Reis, D. J.** : Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus increases cerebral cortical blood flow without change in local metabolism : evidence for an intrinsic system in brain for primary vasodilatation. *Brain Res.*, **260**, 35-49 (1983).
- 41) Owman, Ch., Falck, B. & Mchedlishvili, G. I.** : Adrenergic structures of the pial arteries and their connections with the cerebral cortex. *Fedn. Proc. Am. Socs. Exp. Biol.* (translation suppl.), **25**, 612-624 (1966).
- 42) Nielsen, K. C., Owman, C. & Spporong, B.** : Ultrastructure of the autonomic innervation apparatus in the main pial arteries of rats and cats. *Brain Res.*, **27**, 5-32 (1973).
- 43) Falck, B., Mchedlishvili, G. I. & Owman, Ch.** : Histochemical demonstration of adrenergic nerves in cortex-pia of rabbit. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **23**, 133-142 (1965).
- 44) Hartman, B. K., Zide, D. & Udenfriend, S.** : The use of dopamine  $\beta$ -hydroxylase as a marker for the central noradrenergic nervous system in rat brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **69**, 2722-2726 (1972).
- 45) Edvinsson, L., Lindvall, M., Nielsen, K. C. & Owman, Ch.** : Are brain vessels innervated also by central (non-sympathetic) adrenergic neurons? *Brain Res.*, **63**, 496-499 (1973).
- 46) Rennels, M. L. & Nelson, E.** : Capillary innervation in the mammalian central nervous system : an electron microscopic demonstration (1). *Am. J. Anat.*, **144**, 233-241 (1975).
- 47) Swanson, L. W., Connelly, M. A. & Hartman, B. K.** : Ultrastructural evidence for central monoaminergic innervation of blood vessels in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res.*, **136**, 166-173 (1977).
- 48) Dahlstrom, A. & Fuxe, K.** : Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta. Physiol. Scand.*, **62**, (Suppl. 232), 1-55 (1965).
- 49) Garver, D. L. & Sladek, J. R.** : Monoamine distribution in primate brain. 1. Catecholamine-containing perikarya in the brain stem of macaca speciosa. *J. Comp. Neurol.*, **159**, 289-304 (1975).
- 50) Hubbard, J. E. & DiCarlo, V.** : Fluorescence histochemistry of monoamine-containing cell bodies in the brain stem of the squirrel monkey (*saimiri sciureus*). II. Catecholamine-containing groups. *J. Comp. Neurol.*, **153**, 369-384 (1974).
- 51) Larsson, L.-I., Edvinsson, L., Fahrenkrug, J., Håkanson, R., Owman, Ch., Schaffaltzky de**

- Muckadell, O., & Sundler, F.: Immunohistochemical localization of a vasodilatory polypeptide (VIP) in cerebrovascular nerves. *Brain Res.*, **113**, 400-404 (1976).
- 52) Larsson, L. -I., Fahrenkrug, J., Schaffalitzky de Muckadell, O., Sundler, F., Hakanson, R., & Rehfeld, J. F.: Localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) to central and peripheral neurons. *proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 9, 3197-3200 (1976).
- 53) LeBeau, J. & Bonvallet, M.: Oedème aigu du cerveau par lésion du tronc cérébral. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 126-128 (1938).
- 54) Obrador, S. & Pi-Suner, J.: Experimental swelling of the brain. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **49**, 826-830 (1943).
- 55) Molnár, L. & Szántó, J.: The effect of electrical stimulation of the bulbar vasomotor centre on the cerebral blood flow. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **49**, 184-193 (1964).
- 56) Meyer, J. S., Nomura, F., Sakamoto, K. & Kondo, A.: Effect of stimulation of the brainstem reticular formation on cerebral blood flow and oxygen consumption. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **26**, 125-132 (1969).
- 57) Stoica, E., Meyer, J. S., Kawamura, Y., Hiromoto, H., Hashi, K., Aoyagi, M. & Pascu, I.: Central neurogenic control of cerebral circulation. Effect of intravertebral injection of pyriethoxin on cerebral blood flow and metabolism. *Neurology*, **23**, 687-698 (1973).
- 58) Raichle, M. E., Hartman, B. K., Eichling, J. O. & Sharpe, L. G.: Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 3726-3730 (1975).
- 59) Stavratsy, G. W.: Response of cerebral blood vessels to electric stimulation of the thalamus and hypothalamic regions. *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat.*, **35**, 1002-1028 (1936).

**Pressure Waves Induced by Hypothalamic Stimulation in Dogs with Experimental Subarachnoid Hemorrhage** Kazuya Futami, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. J. J. Med. Soc.*, **94**, 108—121 (1985)

**Key words:** intracranial pressure, pressure wave, lateral hypothalamic area, area of the tuber cinereum

#### Abstract

To investigate neurogenic mechanism, the sites inducing pressure waves in the intracranial pressure (ICP) were explored by means of electrical stimulation to the hypothalamus of the dogs in which subarachnoid hemorrhage had experimentally been made. The animals were slightly anesthetized, immobilized and artificially respirated. After subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells, simultaneous recordings of ICP and systemic blood pressure (SBP) were made continuously for 8-12 hr. The ICP increased gradually to 100 mmHg or more which resulted in death of the dogs. During the above period, pressure waves were induced by electrical stimulation to the hypothalamus. The pressure waves observed, were classified into four types; fast, slow, plateau and rebound waves. Fast waves had a duration of 10-30 sec, associated with a marked increase of SBP. They were induced by stimulation of the lateral hypothalamic area. Slow waves had a duration of 30 sec to 3 min, while plateau waves had a duration of 3 min or more. These waves were associated with a decrease or little change in the SBP and were induced by stimulation of the lateral hypothalamic area or area of the tuber cinereum. Rebound waves had a duration of 30 sec or more, following a temporary decrease of SBP. They were induced by stimulation of the dorso-lateral nucleus and its surrounding structure, and the Forel's field. It is suggested from these data that the hypothalamus is concerned with the occurrence of slow, plateau and rebound waves, but less concerned with that of fast waves.