

## 脳血管の緊張維持に関与する神経性因子

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/2297/8886">http://hdl.handle.net/2297/8886</a>

## 脳血管の緊張維持に關与する神経性因子

金沢大学大学院医学研究科脳神経外科学講座 (主任: 山本信二郎教授)

半 田 裕 二

(昭和56年1月9日受付)

本論文の要旨は、第2回頭蓋内圧研究会 (東京, 1980), 第21回日本神経学会 (京都, 1980) において発表した。

**Key words** vasomotor paralysis, pressure wave, autoregulation

頭部外傷、脳内出血、あるいは脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血において、その予後を左右する最も大きな要因は、出血あるいは直接の脳損傷よりはむしろ二次的頭蓋内圧亢進によることが多い<sup>1)2)</sup>。頭蓋内圧亢進には、一定の頭蓋内容積に対し場所占拠性物質、髄液の過剰な貯溜、および脳内容積増大が関与する。このうち二次的急性頭蓋内圧亢進に最も重要な脳腫脹には脳血管床の拡大が本質的な役割を果たす<sup>3)4)</sup>。

頭部外傷、くも膜下出血の患者、あるいは動物のくも膜下腔に血液物質を注入して生じた急性頭蓋内圧亢進においては、その初期あるいは中期の段階では、上昇した頭蓋内圧に重なって頭蓋内圧の変動、いわゆる圧波の現象を生ずる<sup>1)2)5)6)</sup>。これに対してその末期においては、頭蓋内圧は血圧依存性となって、もはや圧波の出現をみず、脳血管麻痺の状態を呈する<sup>5)7)</sup>。

脳血管には adrenergic nerve fiber が豊富に分布している<sup>8)</sup>。 $\alpha$ ならびに  $\beta$  受容器刺激剤であるノルエピネフリンおよび  $\alpha$  受容器遮断剤であるフェントラミンを投与した場合、脳血管は圧波が観察される時期には反応性をもつ<sup>9)</sup> に対し、脳血管麻痺の段階では反応性を失う<sup>7)</sup>。また圧波出現の段階では、バルビタール剤は圧波を抑制するのみならず、頭蓋内圧を下げる効果をもつ<sup>1)</sup>。また視床下部より脳幹の刺激あるいは破壊は頭蓋内圧に著しい影響をもつ<sup>9)</sup>。これらの事実は、急性脳腫脹時における血管拡張因子として神経因子の役割を示唆する。

著者は、犬を用い、頭蓋内圧を亢進させた状態にお

いて、塩酸リドカイン局所注入により脳幹および視床下部の機能遮断、および頸部交感神経幹切断を行ない、それぞれにおいてアドレナリン作動性薬物ならびにその拮抗剤を投与し、全身血圧、頭蓋内圧、脳血流量の変化を観察し、脳血管の緊張維持に關与する脳幹および視床下部、頸部交感神経の役割について検索した。

### 対象および方法

体重 8 ~ 12 kg の雑種成犬 48 頭を使用した。チオペンタール ソディウム 20 mg/kg の静脈麻酔下に気管切開を施行し、気管チューブを挿入した。静脈を確保し、バンクロニウム プロマイド投与により非動化し、人工呼吸器に接続した。頭部は脳研式定位脳装置に固定した。

頭蓋内圧 (ICP) 測定には、大槽に径 1.2 mm のステンレス針を刺入し、脳脊髄液を直接にトランスデューサーに誘導した。全身血圧 (SBP) の測定には、大腿動脈に径 0.8 mm のポリエチレンチューブを挿入し、これらを各々、圧トランスデューサー (日本光電 MP-4) に誘導した。脳血流量 (CBF) 測定には、heat clearance 法を用いた。頭蓋骨頭頂部に歯科用ドリルにて小孔を穿ち、径 0.6 mm の針状サミスタ (ユニークメディカル社製 type N-56) を頭頂葉皮質下に刺入した後、小孔をアロンアルファにて固め、シンコーダ (シンエイ社製 CTE 202) で、連続的に測定した。

SBP, ICP, CBF の記録には、2 台の記録計 (東亜電波 CDR 12-A) を用い、記録速度を 2 cm/min に設定し

Neurogenic Factors Affecting the Tonus of the Cerebral Blood Vessels. Yuji Handa, Department of neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University Kanazawa, 920. Japan.

た。脳波は両側前頭骨へネジ釘を刺入し、これを電極として脳波計（日本光電 ME - 82）にて記録した。

実験中は、一側股静脈より生理食塩水を 5 ml / kg / hr で投与した。麻酔維持にはチオペンタール 2.5 mg / kg を約 1 時間毎に静脈内投与し、非動化維持の為に、パンクロニウムブロマイド 0.002 mg / kg / hr を追加投与した。実験中は、直腸温を 38 ~ 39 °C に維持する様、保温パネルを使用した。

ICP を段階的に上昇させる方法として、くも膜下腔への生理食塩水注入法を用いた。径 1.2 mm のステンレス針を、ICP 測定用の針と並べて大槽へ刺入し、これより生理食塩水を自動注入ポンプより定速に連続的に注入した。

脳幹および視床下部の機能遮断をひき起こすために、4% 塩酸リドカインの局所注入を行なった。局所注入には外筒の径 0.6 mm のステンレス針を用いた。針刺入通路の頭蓋骨に、歯科用ドリルにて小孔を穿ち、目的部位にステンレス針を刺入、薬液の注入を行なった後、アロンアルファにて小孔を塞ぎ、髄液の流出を防いだ。

刺入部位は Lim ら<sup>10)</sup>のアトラスに従い、定位的に両側視床下部 (R<sub>18</sub> V<sub>8</sub> T<sub>2</sub>)、両側中脳 (R<sub>10</sub> T<sub>2</sub>)、両側橋網様体 (R<sub>5</sub> T<sub>3</sub>)、両側延髄 (C<sub>10</sub> T<sub>3</sub>) とした。注入方法は、薬液の過度の拡散を防ぐために、視床下部以外では 0.05 ml づつの分割注入を行なった。総量 0.1 ml の場合は、中脳では両側 V<sub>10</sub>、橋網様体では両側 V<sub>7</sub>、延髄では両側 V<sub>5</sub> を注入部位とした。総量 0.2 ml 注入の場合は、中脳 (V<sub>13</sub> V<sub>10</sub>)、橋網様体 (V<sub>7</sub> V<sub>4</sub>)、延髄 (V<sub>5</sub> V<sub>2</sub>) の両側それぞれ 2 点を注入部位とし、0.3 ml 注入の場合は、橋網様体 (V<sub>7</sub> V<sub>4</sub> V<sub>1</sub>) の 3 点を注入部位とした。表 1 の如く、視床下部では前記部位に 0.1 ~ 0.3 ml の注入を行ない、中脳では総量 0.1 ~ 0.2 ml、橋網様体では総量 0.1 ~ 0.3 ml、延髄では総量 0.1 ~ 0.2 ml の注入を行った。薬液注入の効果は約 2 ~ 3 時間続き、いずれも回復を確認した。

血管作動性薬剤として、アドレナリン- $\alpha$  受容器遮断薬である フェントラミン (PH) 0.5 mg / kg、アドレナリン- $\alpha$  受容器刺激薬であるノルエピネフリン (NE) 0.005 mg / kg の急速静注を行ない、SBP、ICP、CBF の変化を観察した。脳幹および視床下部へ塩酸リドカイン注入後、一部の実験では両側交感神経幹切断後に、上述の薬物投与の効果を検索した。

実験終了直前において 5% エバンスブルー液 0.05 ml をステンレス針より注入し、10% 等張ホルマリンにて固定後、前額面にて切載し、刺入部位を確認した。

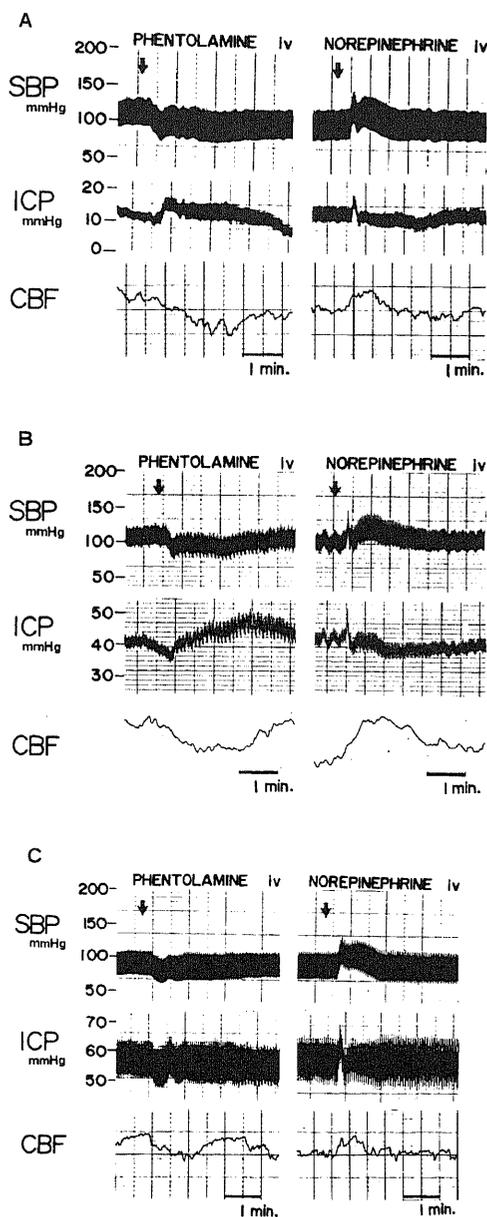
一部実験では、塩酸リドカインエバンスブルー混合液を用い、薬液の拡がりを観察した。

## 成 績

### 1. コントロール実験

大槽へ生理食塩水を定速度に連続注入すると、ICP は上昇し、約 1 ~ 2 分後には一定のレベルに保たれ、SBP、CBF の変動も安定した。

図 1 は、上記の方法で、ICP を正常圧 (10 mm Hg)、



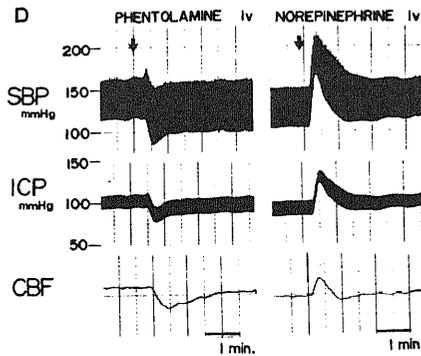


Fig. 1. Effects of administration of phentolamine (PH) and norepinephrine (NE) on SBP, ICP, and CBF in ICP levels raised by intracisternal infusion of saline.

A: control B: ICP 40mmHg  
C: ICP 60mmHg D: ICP 100mmHg  
SBP: systemic blood pressure  
ICP: intracranial pressure  
CBF: cerebral blood flow

軽度 ICP 亢進 (30 ~ 40 mm Hg), 中等度 ICP 亢進 (60 mm Hg), 高度 ICP 亢進 (100 mm Hg) の状態にし, PH, NE を投与し, SBP, ICP, CBF の変化を観察したものである。

ICP が正常圧の場合 (図 1 - A), PH 投与は SBP を約 15 mm Hg 低下させる。ICP は 15 秒の間 2 mm Hg の低下の後上昇に転じ, コントロール値より約 5 mm Hg の上昇をきたし, この状態は約 3 分間続き, この間に CBF の減少がみられた。NE を投与すると, SBP は著明な 2 相性の上昇を生じ, 第 1 相は約 9 秒の巾を持ち, 最高値 15 mm Hg に達して一旦下降し, 次いで再び上昇し, 約 1 分を経たおむね投与前の値に戻った。一方, ICP は SBP の上昇の第 1 相の時期には同期して上昇するが, 第 2 相に対しては反対にコントロール値より約 2 mm Hg の下降を生じた。CBF は薬物の投与直後より増加し, 約 3 分間続いた。

ICP を 40 mm Hg に上昇させた場合には (図 1 - B), 持続約 17 秒の圧波が出現する。しかし薬物に対する反応のパターンは正常圧時と同じであった。PH を投与すると, SBP は約 10 mm Hg の下降をきたした。ICP は一旦約 5 mm Hg 下降するが, 約 1 分後に上昇に転じ, コントロール値より約 8 mm Hg の上昇をきたし約 5 分間続いた。この全期間を通じて CBF は減少した。NE を投与すると, SBP の上昇は 2 相性を示し, 第 1 相は 5 秒の巾を持ち, 約 30 mm Hg の上昇を示した後には下降し, 再び約 1 分間, 最高 30 mm Hg の上昇を

きたした。ICP は SBP の第 1 相の上昇時には同時に約 5 mm Hg の上昇をきたし, 第 2 相の時期には約 2 mm Hg の低下をきたした。CBF は増加し, 特に SBP 上昇の第 2 相に著明であった。

ICP を約 60 mm Hg に上昇させた場合 (図 1 - C) ICP の脈拍性変動が著明となり, 40 mm Hg の場合にみられた圧波の現象は消失した。PH 投与により SBP は約 20 mm Hg 下降し, 約 30 秒で元の値に戻るが, 再び軽度な下降をきたし, ICP はほぼ血圧依存性の変動を生じた。NE 投与では, SBP は 2 相性に約 30 mm Hg, 1 分 30 秒の上昇をきたし, ICP は SBP の第 1 相に一致して約 9 秒の巾をもって一過性の上昇を示し, 投与前の値に戻った。CBF は血圧上昇の期間を通じて増加した。

ICP を 100 mm Hg にした場合 (図 1 - D), ICP 並びに CBF は全く血圧依存性のパターンを示す。PH 投与により SBP は一過性の上昇とそれに続く約 20 mm Hg の急激な下降をきたし, ICP も SBP の変動に一致して約 15 mm Hg 低下した。CBF は SBP の低下に一致して減少した。NE を投与すると, SBP は約 60 mm Hg 急激に上昇し, 約 2 分間で下降したが, 投与前よりやや高い値に安定した。ICP は, SBP の上昇と同時に約 30 mm Hg 上昇し, 約 2 分間で投与前よりやや高い値に安定した。CBF も SBP と平行して変動した。

以上のコントロール実験で, ICP を 30 ~ 40 mm Hg にした場合, 圧波を生じ, また PH および NE に対する反応が最も著明になることがあきらかになったため, 以下の実験では生食注入による高 ICP のモデルにはこの値のものを用いた。

## 2. 視床下部塩酸リドカイン注入群

塩酸リドカインの視床下部局所注入により, 一過性の SBP, ICP の上昇がみられた。脳波には著明な変化はみられなかった。

図 2 は, 視床下部へ塩酸リドカイン注入後, ICP を正常圧, ICP 亢進時にて薬剤を投与したものである。正常圧および ICP 亢進時のいずれの状態においても, 持続 10 ~ 30 秒の圧波の出現が著明となった。PH 投与により SBP は下降し, ICP は上昇をきたした。一方 NE 投与により, SBP 上昇の第 1 相に同位相にて ICP の上昇をきたし, SBP 上昇第 2 相では, SBP 下降時に ICP の上昇をきたした。

## 3. 橋網様体塩酸リドカイン注入群

橋網様体へ塩酸リドカインを注入すると, SBP, ICP は一過性の低下をきたし, 脳波には薬物の有効期間を通じて徐波化がみられた。

図 3 - A は, ICP を約 10 mm Hg に保ち薬剤を投与したものである。PH 投与により, SBP は 10 mm Hg の

下降をきたし、それと同時に ICP は約 1 mm Hg の下降をきたした。NE 投与により、SBP は一相性に 15 mm Hg 上昇し、3 ~ 5 分で元に戻り、ICP はそれと同位相に上昇をきたした。

図 3 - B は、ICP を 35 mm Hg に保ち、薬剤を投与し

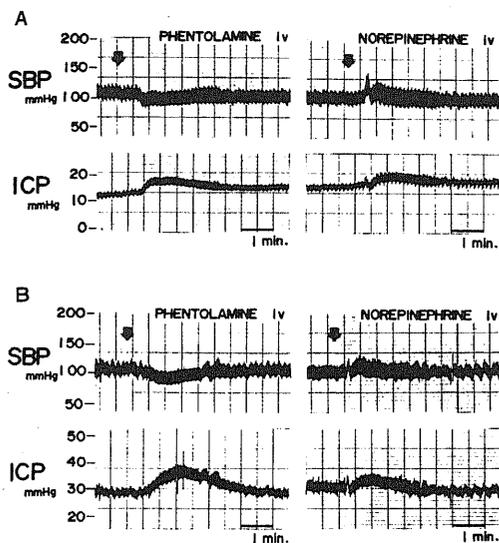


Fig. 2. Effects of administration of PH and NE after lidocaine injection into the hypothalamus. A: control B: ICP 30mmHg

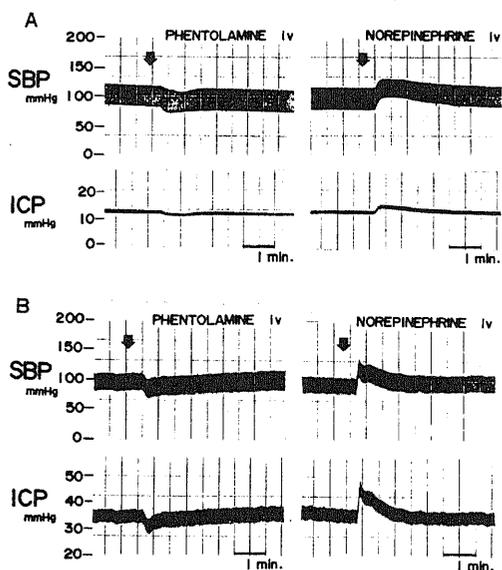


Fig. 3. Effects of administration of PH and NE after lidocaine injection into the pons. A: control B: ICP 35mmHg

たものである。PH ならびに NE に対する反応はより顕著となり、SBP と ICP は同位相に変動した。

中脳に塩酸リドカインを注入した場合は、橋網様体注入の場合と同様の変化を示した。

#### 4. 延髄網様体塩酸リドカイン注入群

図 4 - A は、すでに ICP を約 25 mm Hg に保った状態で、延髄に塩酸リドカインを注入した場合の反応を示す。SBP は持続的に低下し、ICP は注入により一過性に 5 mm Hg 上昇し、その後低下した。CBF は注入直後より低下した。平均血圧が約 70 mm Hg となった時点では(図 4 - B), ICP には脈圧波は小さくなり、PH 投与により、SBP は約 20 mm Hg の低下をきたし、ICP は同時に約 6 mm Hg の低下をきたした。NE 投与により、SBP は約 25 mm Hg 上昇し、ICP は同時に約 10 mm Hg の上昇をきたし、約 2 分後に投与前の値に戻った。

表 1 は、視床下部、中脳、橋網様体、延髄への塩酸リドカイン注入量と、PH および NE 投与により ICP が血圧依存性変動を示した頻度との関係を示したものである。

視床下部注入 9 例では、注入量が 0.1 ~ 0.3 ml の範囲において、ICP は血圧依存性変動をきたさなかつ

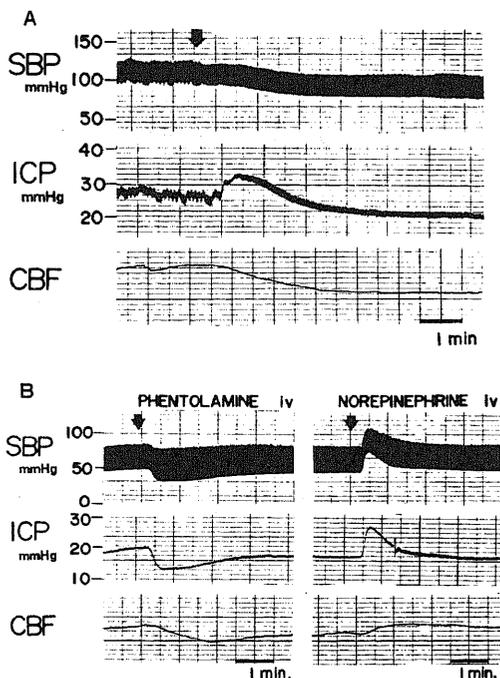


Fig. 4. Effects of administration of PH and NE after lidocaine injection into the medulla. A: Effects of lidocaine injection into the medulla. B: Administration of PH and NE.

た。これに対し、中脳注入4例では、0.1 ml注入例は血圧依存性変動を示さず、0.2 ml注入3例中2例において、ICPは血圧依存性変動を示した。橋網様体注入12例では、ICPは0.2 ml以下の注入量では血圧依存とはならず、0.3 ml注入8例中6例は血圧依存性に変動し

Table 1. Dose and location of lidocaine injection which simultaneously produced changes of ICP and SBP after administration of PH and NE.

LOCATION	DOSE(ml)	NUMBER	simultaneous changes of ICP & SBP
Hypothalamus	0.1	1	(-)
	0.2	2	(-)
	0.3	6	(-)
Midbrain	0.1	1	(-)
	0.2	3	2/3
Pons	0.1	2	(-)
	0.2	2	(-)
	0.3	8	6/8
Medulla	0.1	1	(-)
	0.2	3	3/3

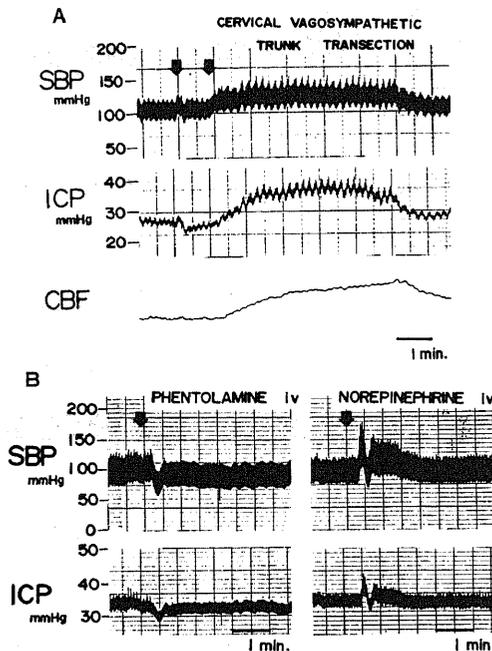


Fig. 5. Effects of transection of the bilateral cervical vago-sympathetic trunks (fig-A), and administration of PH and NE thereafter (fig-B).

た。延髄注入例では、0.2 ml注入により3例共にICPは血圧依存性変動を示した。

##### 5. 両側頸部交感神経幹切断

図5-Aは、両側頸部交感神経幹(vagosympathetic trunk)を上頸神経節より頭側にて切断したものである。一侧切断では、約10秒の一過性のSBP、ICPの上昇をみるのみであるが、1分後に対側を切断すると、SBPは約20 mmHg、ICPは約10 mmHg上昇し、この状態は約6分間持続し、この間にはSBPに比例してCBFの上昇をみた。またICP上昇の間は、SBPと同期して変動する毎分6回の著明な圧波がみられた。

図5-Bは、両側頸部交感神経幹切断後、ICPを約30 mmHgに保ち、薬剤を投与したものであり、ICPは全く血圧依存性に変動する。PH投与により、SBPは急激に25 mmHgの低下を示した後に、投与前より約10 mmHg低下した状態を約10分間続けて元の値に回復した。一方、ICPは同時に約3 mmHgの低下を示した後に、投与前より2 mmHg低い状態を約10分間続けて、元の値に戻った。NE投与により、SBPは2相性の上昇をきたし、第1相は12秒間の巾を持ち、約50 mmHgの上昇後下降し、再び25 mmHgの上昇をきたし、約2分後にコントロール値に戻った。ICPはSBPに同期して同位相に変動し2相性の上昇をきたし、第1相では5 mmHg、第2相では2.5 mmHgの上昇をきたした。

##### 6. 両側頸部交感神経幹切断・視床下部塩酸リドカイン注入。

両側頸部交感神経幹切断後、視床下部に塩酸リドカインを注入すると(図6)、SBPは基本圧は10 mmHg上昇し、これに1分間4回、最高値30 mmHgの圧変動

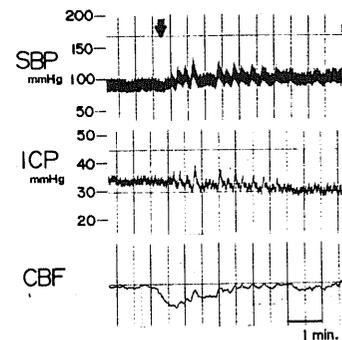


Fig. 6. Effects of lidocaine injection into the hypothalamus after transection of the bilateral cervical vago-sympathetic trunks.

を生じた。ICPの基本圧には変化はなく、SBPに同期する圧波を生じた。CBFは注入直後より一過性に低下し、約3分後に元の値に戻った。

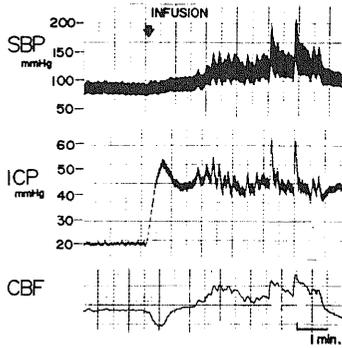


Fig. 7. Effects of elevation of ICP by intracisternal infusion of saline in the animal after transection of the vago-sympathetic trunks and intrahypothalamic administration of lidocaine were done.

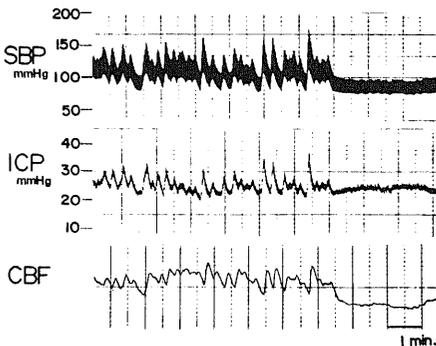
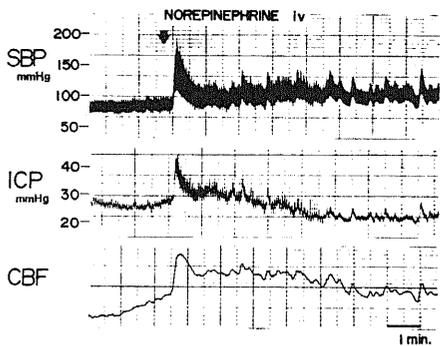


Fig. 8. Effects of administration of NE in the animal after transection of the vago-sympathetic trunks and intrahypothalamic administration of lidocaine.

大槽への生理食塩水持続注入法により、ICPを約45 mm Hgに上昇させると(図7)、約1.5分の遅れをもってSBPは次第に上昇すると共に持続15秒、1分間4回の圧変動を生じ、最高値は200 mm Hgに及び、同時に平均血圧も80 mm Hgより125 mm Hgに上昇した。ICPはSBPと同期して変動し、最高振巾は15 mm Hgに及んだ。CBFはICP上昇時に約1分間の一過性の低下をきたすが、SBP、ICPに圧変動がみられる時には上昇をきたし、圧変動に同期した律動波様変動を示した。ICP上昇によるSBPならびにCBFの増加および著明な圧波出現は約4分間続いておおむねコントロールに戻った。

ICPを約30 mm Hgに保ち(図8)、NEを投与すると、SBPは約50 mm Hgの急激な上昇をきたし、ICPは同時に約10 mm Hg上昇をきたした。NE投与5分後より、SBP、ICPは同期して1分間4回のスパイク様圧変動を生じ、SBPで最高50 mm Hg、ICPで最高10 mm Hgの振巾に及んだ。CBFもこの圧変動に一致して律動波様に変動した。この現象は約20分後に消失し、SBPの約20 mm Hgの低下、CBFの減少がみられた。

ICPが40 mm Hgの時点にて(図9)、PHを投与すると、SBPは一過性の軽微な低下の後約25 mm Hgの上昇をきたし、1分間4回の著明なスパイク様圧変動を生じ、最高50 mm Hgの振巾を呈し、最高SBPは200 mm Hgに達した。ICPはSBPの低下時には約10 mm Hgの上昇をきたし、約2分後には元の値に戻るが、SBPに一致する圧波を生じ、最高12 mm Hgの振巾に及んだ。CBFはPH投与により次第に上昇し、圧波に同期した律動波様変動がみられた。この状態は約10分間続いた。

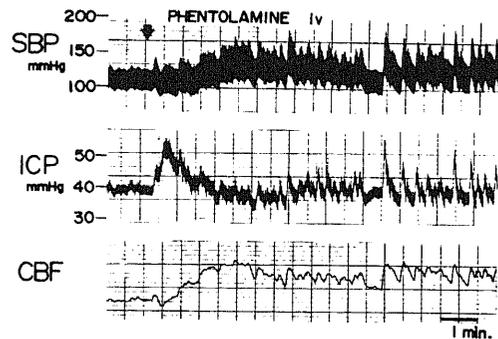


Fig. 9. Effects of administration of PH in the animal after transection of the vago-sympathetic trunks and intrahypothalamic administration of lidocaine.

## 考 察

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の急性期においては、症状の重篤なもの程、意識障害が強く、ICPが高い<sup>5)</sup>。意識障害の程度によるくも膜下出血の重症度を示す Hunt と Hess の分類<sup>11)</sup>により、軽度から中等度の意識障害を伴う Grade III では、ICP の基本圧は 15 ~ 40 mm Hg を呈し、それに重なって著明な圧変動すなわち圧波の現象がみられる。半昏睡状態の Grade IV では、基本圧は 30 ~ 75 mm Hg であり、より著しい圧波を呈する。深昏睡の Grade V では、基本圧は 75 mm Hg を越え、圧波はもはや認められなくなる<sup>5)12)</sup>。

血管作働性薬剤に対する SBP と ICP の反応のパターンは、圧波が認められる Grade IV までは、NE 投与により SBP は上昇し、ICP は下降し、PH 投与により SBP は下降し、ICP は上昇し、脳血管はこれら薬物に対する反応性を残している。これに対し Grade V の末期では、これら薬剤投与により ICP は全く SBP に依存して変動し、脳血管は反応性を失なったものと解される<sup>7)</sup>。

Cushing<sup>13)</sup> は、イヌのくも膜下腔に生理食塩水を注入、ICP が拡張期血圧に近づくと、血圧上昇をきたすことをみ、この現象は大槽よりコカインを注入すると消失する事実より、脳の乏血状態が延髄血管運動中枢を刺激するものとした。この Cushing 現象には延髄が主役をなすが、脊髄を含む広範囲の中樞神経系も血行不全あるいは圧迫により血圧上昇の反応をきたす<sup>14)15)</sup>。Hoff ら<sup>16)</sup> は、中脳と橋との間を遮断することにより Cushing 現象が増強される事をみた。

急性脳腫脹の原因に関しては、代謝説と神経原説の 2 つがある。Zwentnow ら<sup>19)</sup> は、急性脳腫脹に伴う脳血管の拡張機序は、脳灌流圧低下による脳組織の O<sub>2</sub> 欠乏ならびに CO<sub>2</sub> の過剰に起因する lactoacidosis の如き代謝性要因によるとした。一方、Shalit ら<sup>17)</sup> は、CO<sub>2</sub> レベルの上昇が直接脳血管の平滑筋に働くのではなく、間接的に脳幹部を介して脳血管を拡張させているとした。

Langfitt ら<sup>4)</sup> は、サルに硬膜外バルーンを用いて ICP を除々に上げ、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、それと平行して動脈圧の上昇を伴うのを観察し、これを pressure wave 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。さらに ICP を上げると、もはや血圧反応は起こらなくなり、これを血管運動麻痺が起こったものと解した。

Moody ら<sup>18)</sup> は、イヌを用い硬膜外バルーン法により ICP を亢進させると、脳血管運動麻痺をきたす全例に橋の出血を認めた。Ishii<sup>3)</sup> は、サルの視床下部背内側核に損傷をつくり、脳血管の緊張低下をきたし、急性脳腫脹へ発展するのを観察した。Le Beau と Bonvallet<sup>19)</sup> は、イヌの中脳を切断すると、急速な脳血管拡張による脳腫脹が起こる事を観察し、脳血管が下部延髄中枢の制御から解離する事によるものと推定した。Obrador ら<sup>20)</sup> は、第 4 脳室底に損傷をつくる事により脳腫脹が発生し、脳血管床の拡大とともに脳浮腫が発生する事を認めた。

Forbes ら<sup>21)22)</sup> は、迷走神経刺激で脳動脈の拡張が、頸部交感神経刺激で収縮が起こる事を報告した。Peerless と Yasargil<sup>23)</sup> は、脳動脈の交感神経支配は上頸神経節に起源すると主張した。Penfield<sup>24)</sup> および Humphreys<sup>25)</sup> は、各々 10 ~ 60 $\mu$  および 10 ~ 250 $\mu$  の大きさの脳動脈の外膜と中膜の間に神経線維が分布し、頸部交感神経切除により、その一部が変性するのを認めた。Nelson と Rennels<sup>26)</sup> は、これらの神経は中膜に入らない事を認めた。カテコールアミン蛍光法によると、脳底部の大径動脈には 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 $\mu$  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示す事が知られている<sup>27)28)</sup>。Nielsen ら<sup>29)</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。

Adrenergic fiber は中枢内でも起始、終末の連絡を持つ。Falck ら<sup>29)</sup> は、脳軟膜血管に分布する神経線維が脳内の組織に由来の adrenergic fiber と混合する事を認めた。Edvinsson ら<sup>30)</sup> は locus coeruleus などから起こった adrenergic fiber 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断によっても消失しない事を認めた。Raichle ら<sup>31)</sup> は、locus coeruleus の刺激により脳血流の減少と毛細血管の透過性の亢進を認めた。

脳機能の一時的遮断を目的として、procaine の前頭葉白質内への注入が試みられ<sup>32)</sup>、パーキンソン症候群の患者において procaine 水溶液の淡蒼球内注入が試みられている<sup>33)</sup>。本研究において、脳機能の一時的遮断に用いられた薬剤は、4%塩酸リドカイン 0.1 ml ~ 0.3 ml であった。NE および PH 投与に対し脳血管が血圧依存性となることを指標とした場合、視床下部に対しては、いずれの量を用いても無効であった。中脳には 0.2 ml、橋には 0.3 ml、延髄には 0.2 ml 以上の量

を注入してはじめて遮断の効果が認められた。色素注入による検索では、この方法では視床下部全体の機能遮断、中脳以下では横断に類する作用をなしたと考えられる。

アドレナリン作働性血管に対しては、NE は主に血管の強い収縮をきたす  $\alpha$ -作用を有し、心に対しては  $\beta$ -作用をも併せて有している。PH は  $\alpha$ -受容器にのみ抑制的に働き、主に平滑筋の興奮を抑制し、血管の拡張および血圧の低下をひきおこす<sup>34)</sup>。しかし、脳血管に対するこれら薬剤の直接作用は、全身の他臓器の血管に比して小さいと考えられている<sup>35)</sup>。

ICP の正常圧状態で PH を投与した場合、SBP は低下するが、ICP の反応は初めの短時間のみ血圧依存性に下降し、続いて上昇をきたす。この ICP の相反する 2 相性の現象は、ICP を 30 ~ 40 mm Hg に上げ、自発的に圧波が出現する状態では最も著明となる。これに対し、NE を投与した場合には、SBP は 2 相性の上昇をきたす。第 1 相と第 2 相の間に SBP が一旦下降する事に関しては、1 つは心に対し  $\beta$ -作用に働くためと、他は pressor receptor を介し、反射的に迷走神経の興奮が増大するとの 2 つの説がなされている<sup>34)36)</sup>。ICP の反応パターンは、第 1 相に対しては血圧依存性に上昇し、第 2 相に対しては下降し、この時には脳血管の収縮が起こったものと解される。この反応パターンは ICP が 30 ~ 40 mm Hg でも変わらない。ICP を 60 mm Hg にした場合には、薬剤に対する反応パターンは、かなり不明瞭ではあるが、前記のものと同様である。これに対し 100 mm Hg とした場合には、脳血管は全く反応性を失ない、血圧依存性となる。

くも膜下腔に血液物質をある一定量以上注入すると、ICP 亢進をきたす。初期の段階においては、ICP は正常に近い低い値にもかかわらず、持続 15 秒ないし 4 分の圧波が出現する時期があり、これは ICP 亢進の準備状態と考えられる<sup>37)6)</sup>。この時期に視床下部を遮断すると著明な ICP 亢進と圧波の出現をきたす<sup>9)</sup>。この現象は、ICP 亢進を視床下部遮断が加速するごとくみえる。

本実験では、視床下部の遮断は自発的圧波がわずかに出現するのみで、脳血管の PH、NE に対する反応性に本質的変化を示さないのに、ICP を上昇させ、あるいは頸部交感神経幹の切断を加えると著しい変化がみられた。

犬の頸部の交感神経は迷走神経と一体となり、本実験においては、迷走神経と交感神経を同時に遮断する結果となった。前述の如く Forbes ら<sup>2)12)2)</sup>は、迷走神経は脳血管を拡張させると記載している。しかし、一般

に脳への影響は交感神経の影響が大きいと考えられるので、本研究では、この神経遮断を交感神経遮断と呼ぶ。両側交感神経遮断では、一過性の CBF の上昇と、SBP の上昇、ならびに ICP の上昇がみられるのみである。しかし、切断後に、PH および NE を投与すると、ICP は全く血圧依存性に変動する。また、交感神経切断後に、視床下部を遮断すると、一過性の CBF の減少と著明な圧波の出現がみられる。さらに、生理食塩水をくも膜下腔に注入して、ICP をあげると、急性頭蓋内圧亢進を思わせる圧波の出現をきたす。また、交感神経遮断後、視床下部遮断にて NE を投与した場合、視床下部単独遮断、交感神経単独遮断にみられたのとは異なり、約 20 分間の著明な圧波出現と、ICP 亢進、CBF の増加をきたす。この際は圧波は血圧の変動と同期し、血圧変動は 70 mm Hg、ICP 変動は約 10 mm Hg である。視床下部遮断・交感神経遮断における PH 投与の効果は、投与直後に血圧の変動が少ない事以外は、NE 投与にきわめて類似した圧波の出現パターンを示す。NE 投与の場合は、投与後約 1 分間の第 1 相において、血圧上昇による ICP、CBF の上昇をきたすが、PH を投与すると、初期の SBP の軽度な下降に対して ICP は著明に上昇し、その後 SBP の上昇と共に ICP は下降するが、同期して変動する著明な圧波が出現した。

Lundberg<sup>38)</sup> は脳腫瘍症例における ICP を連続的に記録し、高い ICP に重なる圧波について 3 種類のものを分類し、A 波、B 波、C 波と名付けた。A 波は 50 ~ 100 mm Hg に及び、5 ~ 20 分間続く台形様の波でありプラトウ波と呼んだ。B 波は毎分 0.5 ~ 2 回、C 波は 4 ~ 8 回の頻度で出現するものである。A 波は血圧の変動を伴わないものであり、頭蓋内圧下降剤の投与によって消失し、脳腫瘍などの慢性 ICP 亢進にみられ、頭部外傷、あるいはくも膜下出血の急性期には一般に見られない。B 波は Cheyne - Stokes 型呼吸異常を伴ない、C 波は Traube - Hering - Mayer 型の血圧変動に同期した波である。Kjällquist ら<sup>39)</sup>は、これら圧波の出現は、下位脳幹の固有のリズムが呼吸や血圧変動を介して、ICP に反映したものとした。山本ら<sup>37)</sup>は、頭部外傷、くも膜下出血急性期において、2 つの型の波をみ、15 ~ 30 秒、30 秒 ~ 4 分の巾を持つ波を記載し、前者は血圧と同期して変動し、後者は血圧の変動を伴わないか位相を異にするのを区別し、前者を速い圧波、後者を遅い圧波と名づけた。藤井<sup>9)</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、上記の圧波を記録し得た。しかも、これらはバルビタール剤投与にきわめて敏感に消失した。宗本<sup>9)</sup>は、イヌのくも膜下腔血液物質注入による ICP 亢進の準備段階

にて、視床下部を弱い強さで刺激すると遅い波に類似する圧変動のみ、橋・延髄の刺激にて速い波に類似する反応を得た。さらに視床下部遮断のみならず、橋における遮断でも著明な圧波がみられた。本実験で、視床下部遮断・交感神経遮断にて出現した圧波は持続が約15秒であり、SBPと全く同期し、山本ら<sup>37)</sup>の言う速い圧波に相当する。一方、林ら<sup>40)</sup>は、この速い圧波では、ICP変動に遅れて、SBPが変動するとしている。本実験でみられた圧波は血圧の変動と全く同期し、血圧依存性の如くみえる。しかし、いずれにしても圧波の出現には脳幹の血管運動中枢の不安定状態によるものといえる。

脳幹部は全身血管運動の中枢としての役割を持ち、山本<sup>41)</sup>は、延髄の微弱電流刺激を行ない、基底灰白質に接する外側網様体では血圧上昇が起こり、灰白質の中央の高さより門の尾側1mmに亘る範囲で弧束核の近傍にては血圧下降が起こる事を認めた。上位脳幹の血管運動中枢に関しては、Kabatら<sup>42)</sup>は、視床外側野の刺激にて血圧上昇を認め、その下行路は傍脳室線維の背側を通り中心灰白質に至るとし、WangとRanson<sup>43)</sup>は、血圧上昇に関する視床下部からの遠心路は延髄の外側網様体に位置するとした。Karplusら<sup>44)</sup>は、視床下部腹側面の刺激で、身体各所への交感神経が興奮し血圧上昇が起こると主張し、Ransonら<sup>45)</sup>は、視床下部の刺激により血圧上昇とともに、瞳孔の散大、瞬膜の収縮、立毛および発汗などの交感神経系の興奮が生ずる事を観察した。Eliasson<sup>46)</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。

血圧変動に対して脳血流を一定に保つ脳血管のautoregulationの機序として、血管平滑筋説<sup>47)</sup>、代謝産物説<sup>48)</sup>、組織圧説<sup>49)</sup>の他に、神経性調節があげられている。LangfittとKassell<sup>50)</sup>は、サルの橋天蓋部および第4脳室底を刺激し、SBPとは関係なく頸動脈血流が増加するのを見、Meyerら<sup>51)</sup>は、脳幹網様体の刺激にてCBFが著しく増加する事を観察した。Ingvarら<sup>52)</sup>は、脳幹の血管性障害の患者に、脳血管のautoregulationの障害があるのを見た。脳幹網様体に広範な変性を認めるShy-Drager症候群では脳灌流圧の変化に対して脳血管のautoregulationは障害されているが、CO<sub>2</sub>に対する反応性は保たれていると報告された<sup>53)</sup>。これらの事実は、脳循環および脳血管のautoregulationに対し、脳幹が何らかの関与を持

っている事を示している。

本研究のコントロール実験ならびに視床下部遮断群においては、PHおよびNE投与に対し、第1相ではICPはSBP依存性に変動し、第2相ではSBPと全く反対の変動をきたす。これに対し、中脳、橋、延髄遮断、あるいは臨床例で脳血管運動麻痺の状態では、PHおよびNE投与に対しICPはSBP依存性に変動する。これらの現象は、PHおよびNEが脳血管の受容器に直接作用するもののみでは説明され得ない。上述のICPの第2相に関する限りautoregulationが正常状態下では、薬物投与による血圧上昇が脳血管の収縮、血圧低下が脳血管の拡張をきたし、ICPに反映されたと解される。一方、中脳、橋、延髄の遮断では、血圧変動に対し脳血管は受動的に反応し、autoregulationが失われているものと解される。したがって、この場合のautoregulationは脳幹の血管運動中枢を介して作動しているものと解される。

頸部交感神経も脳循環および脳血管のautoregulationに関与していると考えられている。Hernandezら<sup>54)</sup>は、交感神経切断後にCBFの増加を認め、Yamaguchiら<sup>55)</sup>、Meyerら<sup>56)</sup>、D'Alecyら<sup>57)</sup>は、頸部交感神経刺激によりCBFの減少を見、Harperら<sup>58)</sup>は、上頸部交感神経節刺激によるCBFの減少はhypercapnia時程大きく、頸部交感神経活動はhypercapnia時の過剰な脳血管の拡張を抑制すると主張した。Edvinssonら<sup>59)</sup>は、頸部交感神経を刺激するとautoregulationの上限である脳血流上昇開始点が高い方に移動することにより、頸部交感神経は高度の高血圧においては、脳血管および血液脳関門を保護し、脳血管の過度の拡張を抑制する働きをもつと主張した。一方、Jamesら<sup>60)</sup>は、イヌの交感神経切除を行なうと、autoregulationが消失し、CBFは血圧依存性になることを観察した。

本実験では、頸部交感神経遮断後にPHおよびNE投与により、ICPはSBP依存性に変動した。このことは、脳幹の脳血管のautoregulationのあるものは、頸部交感神経を介することを示唆す。一方、頸部交感神経切断後に視床下部遮断を行なった例では、ICPはSBPに同期した圧波が著明に出現し、これは、血圧および血管運動の安定化に対し、視床下部と頸部交感神経は協同的に働くことを示す。

## 結 論

1. イヌの視床下部および脳幹へ塩酸リドカインを局所注入し、それぞれの機能遮断状態下にて、また頸部交感神経切断後に、フェントラミン、ノルエピ

ネフリンを投与し, SBP, ICP, CBF の変化を検索した。

2. 中脳, 橋網様体, 延髄遮断, および頸部交感神経遮断を行なったものでは, それぞれにおいて薬剤投与による ICP の変動は血圧依存性となった。この結果より, 脳血管の autoregulation は脳幹の血管運動中枢, さらに頸部交感神経を介して作動するものと解される。

3. 視床下部遮断では, 圧波が出現し, 頸部交感神経幹切断にて増強された。圧波は脳血管運動中枢の不安定状態にて出現し, 視床下部と頸部交感神経は, 血圧および血管運動の安定化に対し協同的に働く。

稿を終えるに臨み, 御指導, 御校閲を賜っ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, 御協力, 御教示を賜った林実助教教授他教室員の皆様に深く感謝致します。研究中, お世話になった村田吉蔵氏, 実験動物施設の皆様にお礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) 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).
- 2) 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).
- 3) Ishii, S.: Brain swelling: studies of structural, physiologic and biochemical alterations, p276 - 299. In Caveness, W. F. & Walker, A. E. (ed.), Head Injury, Lippincott Co., Philadelphia. 1966.
- 4) Langfitt, T. W., Weinstein, J. D. & Kassell, N. F.: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. Neurology, **15**, 622 - 641 (1965).
- 5) Hayashi, M., Marukawa, S., Fujii, H., Kitano, T., Kobayashi, H. & Yamamoto, S.: Intracranial hypertension in patients with ruptured intracranial aneurysm. J. Neurosurg. **46**, 584 - 590 (1977).
- 6) 藤井博之: くも膜下腔血液物質注入による頭蓋内圧亢進. 十全医会誌, **86**, 482 - 499 (1977).
- 7) 林 実, 丸川忍, 藤井博之, 北野哲男, 吉林秀則, 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).
- 8) Nielsen, K. C. & Owman, C.: Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. Brain Res., **6**, 773 - 776 (1967).
- 9) 宗本滋: 急性頭蓋内圧亢進時における頭蓋内圧変動の機序. 十全医会誌, **88**, 53 - 67 (1979).
- 10) Lim, R. K. S., Lin, C. N. & Moffitt, R. L.: A stereotaxic atlas of the dogs brain. ed., Thomas, C. C., Springfield, Illinois, 1960.
- 11) Hunt, W. E. & Hess, R. M.: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysm. J. Neurosurg., **28**, 14 - 20 (1968).
- 12) 古林秀則: 破裂脳動脈瘤急性期の頭蓋内圧亢進と脳波. 十全医会誌, **87**, 35 - 51 (1978).
- 13) Cushing, H.: Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial hypertension. Am. J. Med. Sci., **124**, 375 - 400 (1902).
- 14) Weinstein, J. D., Langfitt, T. W. & Kassell, N. F.: Vasopressor response to increased intracranial pressure. Neurology, **14**, 1118 - 1131 (1964).
- 15) Hoff, J. T. & Reis, D. J.: Localisation of regions mediating the Cushing response in CNS of cat. Arch. Neurol., **23**, 228 - 240 (1970).
- 16) Zwentnow, N., Kjällquist, Å. & Siesjö, B. K.: Cerebral blood flow during intracranial hypertension related to tissue hypoxia and to acidosis in cerebral extracellular fluids. p89 - 92. In Luyendijk, W. (ed.), Progress in brain research, 30, Elsevier, Amsterdam - London - New York, 1966.
- 17) Shalit, M. N., Reinmuth, O. M., Shimojo, S. & Scheinberg, M.: Carbon dioxide and cerebral circulatory controls III: The effects of brain stem lesions. Arch. Neurol., **17**, 342 - 353 (1967).
- 18) Moody, R. A., Ruamuske, S. & Mullan, S. F.: An evaluation of decompression in experimental head injury. J. Neurosurg., **29**, 570 - 590 (1968).
- 19) Le beau, J. & Bonvallet, M.: Oedème aigu cerveau par lésion du tronc cérébral. C. R. Soc. Biol., **127**, 126 - 128 (1938).
- 20) Obrador, S. & Pi-Suñer, J.: Experimental swelling of the brain. Arch. Neurol. Psychiat., **49**, 826 - 830 (1943).
- 21) Forbes, H. S. & Wolff, H. G.: Cerebral

circulation. The vasomotor control of cerebral vessels. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **19**, 1057 - 1086 (1928).

22) **Forbes, H. S. & Cobb, S.** : Vasomotor control of cerebral vessels. *Brain*, **61**, 221-233 (1938).

23) **Peerless, S. J. & Yasargil, M. G.** : Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. *J. Neurosurg.*, **35**, 148 - 154 (1971).

24) **Penfield, W.** : Intracerebral vascular nerves. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **27**, 30-44 (1932).

25) **Humphreys, S. P.** : Anatomic relations of cerebral vessels and perivascular nerves. *Arch. neurol. Psychiat.*, **41**, 1207-1221 (1939).

26) **Nelson, E. & Rennels, M.** : Innervation of intracranial arteries. *Brain*, **93**, 475-490 (1970).

27) **Owman, C. H., Falck, B. & Mehedlishvili, G. I.** : Adrenergic structures of the pial arteries and their connection with the cerebral cortex. *Fedn. Proc. Am. Socs. Exp. Biol.* (translation suppl.), **25**, 612-624 (1966).

28) **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).

29) **Falck, B., Nielsen, K. C. & Owman, C. H.** : Adrenergic innervation of the pial circulation. *Scand. J. Lab. Clin. (Suppl.)*, **102**, 96-98 (1968).

30) **Edvisson, L., Lindvall, M., Nielsen, K. C. & Owman, C. H.** : Are brain vessels innervated also by central (non-sympathetic) adrenergic neurones? *Brain Res.*, **63**, 496-499 (1975).

31) **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).

32) **Van Wagenen, W. F., Bailey, O. T., Small, W. T. & Ingraham, F. D.** : Procaine block of frontal lobe white fibers as a mean of prefrontal lobotomy. I. experimental studies. *J. Neurosurg.*, **9**, 21-29 (1952).

33) 榎林 博太郎 : Parkinson 症候群に対する定位的淡蒼球手術について. *精神神経誌*, **56**, 471 - 495 (1953).

34) 伊藤碩康 : 薬理学, 第4版, 204 - 230頁, 東京,

栄光堂. 1975.

35) 戸田昇 : 脳血管平滑筋の薬物反応性. *脳神経外科*, **7**, 723 - 733 (1979).

36) **Kuschinsky, G. & Lullman, H.** : *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie*. 6, uberarb. und erweitt., Aufl. Stuttgart, G. Thieme, 1974.

37) 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).

38) **Lundberg, N.** : Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, **36**, (suppl.) 149 (1960).

39) **Kjällquist, Å., Lundberg, N. & Pontén, U.** : Respiratory and cardiovascular changes during rapid spontaneous variations of ventricular fluid pressure in patients with intracranial hypertension. *Acta Neurol. Scand.*, **40**, 291-317 (1964).

40) 林 実, 宗本滋, 博井博之, 半田裕二, 山本信二郎 : 頭蓋内圧変動に關与する神経性因子. *自律神経*, **16**, 90 - 96 (1979).

41) 山本信二郎 : 猫延髄に於ける血管運動中枢に就いて. *十全医会誌*, **54**, 122 - 128 (1952).

42) **Kabat, H., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.** : Electrical stimulation of points in the forebrain and midbrain. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **215**, 667 - 670 (1927).

43) **Wang, S. C. & Ranson, S. W.** : Descending pathways from the hypothalamus to medulla and spinal cord : observations on blood pressure and bladder response. *J. Comp. Neurol.*, **71**, 457-472 (1939).

44) **Karplus, J. P. & Kreidl, A.** : Sympatheticus : Mitteilung, über Beziehungen der Hypothalamuszentrhn zu Blutdruck und innerer Sekretion. *Arch. ges. Physiol.*, **215**, 667-670 (1927).

45) **Ranson, S. W. & Magoun, H. W.** : The hypothalamus. *Ergeb. Physiol.*, **41**, 56 - 163 (1939).

46) **Eliason, S., Lindgren, S. & Ubnas, B.** : The hypothalamus, a relay station of the sympathetic vasodilator tract. *Acta Physiol. Scand.*, **31**, 290-300 (1954).

47) **Bayliss, W. M.** : On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J. Physiol.*, **28**, 220-231 (1902).

- 48) **Rapela, C. E. & Green, H. D.** : Autoregulation of canine cerebral blood flow. *Circ. Res.*, **14-15** (suppl. 1), 205-211 (1964).
- 49) **Jhonson, P. C.** : Review of previous studies and current theories of autoregulation. *Circ. Res.*, **14-15** (suppl. ), 2-9 (1964).
- 50) **Langfitt, T. W. & Kassell, N. F.** : Cerebral vasodilatation produced by brain-stem stimulation. neurogenic control vs. autoregulation. *Am. J. Physiol.*, **215**, 90-97 (1968).
- 51) **Meyer, J. S., Nomura, F., Sakamoto, K. & Kondo, A.** : Effect of stimulation of the brain-stem reticular formation on cerebral blood flow and oxygen consumption. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, **26**, 125-132 (1969).
- 52) **Ingvar, D. H., Häggendal, E., Nilsson, N. J., Sourander, P., Wickbom, I. & Lassen, N. A.** : Cerebral circulation and metabolism in a comatose patient. *Arch. Neurol.*, **11**, 13-21 (1973).
- 53) **Meyer, J. S., Shimazu, K., Fukuuchi, Y., Ohuchi, T., Okamoto, S., Koto, A. & Ericsson, A. D.** : Cerebral dysautoregulation in central neurogenic orthostatic hypotension (Shy - Drager syndrome). *Neurology*, **23**, 262-272 (1973).
- 54) **Hernandez, M. J., Raichle, M. E. & Stone, H. L.** : The role of the sympathetic nervous system in cerebral blood flow autoregulation. *Europ. Neurol.*, **6**, 175-179 (1971/72).
- 55) **Yamaguchi, T. & Waltz, A. G.** : Non-uniform response of regional cerebral blood flow to stimulation of cervical sympathetic nerve. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **34**, 602-606 (1971).
- 56) **Meyer, J. S., Yoshida, K. & Sakamoto, K.** : Autonomic control of cerebral blood flow measured by electromagnetic flow meter. *Neurology*, **17**, 267-283 (1967).
- 57) **D'Alecy, L. G. & Feigl, E. O.** : Sympathetic control of cerebral blood flow in dogs. *Circ. Res.*, **26**, 185-189 (1972).
- 58) **Harper, A. M., Deshmukh, V. D., Rowman, O. & Jennet, W. B.** : The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. *Arch. Neurol.*, **27**, 1-6 (1972).
- 59) **Edvinsson, L., Owman, C. & Siesjö, B.** : Physiological role of cerebrovascular sympathetic nerves in the autoregulation of cerebral blood flow. *Brain Res.*, **117**, 519-523 (1954).
- 60) **James, I., Miller, R. A. & Purves, M. J.** : Observation on the extrinsic neuronal control of cerebral blood flow in the baboon. *Circ. Res.*, **25**, 77-93 (1969).

**Neurogenic Factors Affecting the Tonus of Cerebral Blood Vessels.** Yuji Handa, Department of neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920. — J. Juzen Med. Soc., 90, 88–100 (1981).

**Key words:** vasomotor paralysis, pressure wave, autoregulation.

#### Abstract

Neurogenic factors for the tonus of the cerebral blood vessel were investigated by administering phentolamine (PH) and norepinephrine (NE) in lightly anesthetized and immobilized dogs. Systemic blood pressure (SBP), intracranial pressure (ICP), and cerebral blood flow (CBF) were recorded simultaneously. Reversible blocking of the brain function was produced by a local injection of 4% lidocaine hydrochloride. Elevation of ICP to a certain value was produced by continuous intracisternal infusion of saline.

In the control experiment administration of PH produced a decrease in SBP as well as CBF, and a rise in ICP. Administration of NE produced bi-phasic rises in SBP, and temporary rise followed by decrease in ICP, and CBF increased when the agent was effective. This pattern of changes became more remarkable and spontaneous pressure waves appeared at a raised ICP level of 30-40 mmHg.

Blocking of hypothalamus did not change the pattern of control experiment although some pressure waves appeared in ICP as well as in SBP. On the other hand, blocking of midbrain, pons, and medulla, and also bilateral transection of vago-sympathetic trunks (SY) produced simultaneous changes in ICP with SBP. Blocking of hypothalamus together with transection of SY produced remarkable pressure waves. This was also true when an increase of ICP, administration of PH or NE was made after blocking of hypothalamus.

It is concluded that the tonus of the cerebral blood vessels are controlled by the vasomotor center in the brain-stem via the cervical sympathetic nerve. Pressure waves are derived from the dysfunction of the vasomotor center in the brain-stem, and it seems likely that hypothalamus and the cervical sympathetic nerve work co-operatively to stabilize blood pressure and vasomotion.