

Effects of Acute Intracranial Hypertension on the Respiratory Center : Analysis of Phrenic Nerve Discharges in Cats

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	http://hdl.handle.net/2297/8373

急性頭蓋内圧亢進の呼吸中枢に及ぼす影響

—横隔神経放電の解析—

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山下純宏教授)

小路 英彦

(平成4年5月8日受付)

急性頭蓋内圧亢進の呼吸中枢へ及ぼす影響を検討するため35匹のネコを用いて実験した。頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP) 亢進は一側テント上硬膜外バルーンを持続的に膨隆させて作製した。呼吸中枢と網様体の両者に影響する種々の因子の効果を減ずるため、両側迷走神経切断の処置を施し、無麻酔、非動化、人工呼吸下での横隔神経放電 (phrenic nerve discharge, PND) を検討した。ICP 上昇の各段階での PND のパラメータ (持続時間、周期時間とその変動、休止期の間隔および最大振幅値とその増大速度) を算出しコントロールと比較した。同時に脳波 (electroencephalogram, EEG)、迷走神経-横隔神経反応 (vago-phrenic response, VPR) の記録および瞳孔変化も観察した。その結果、EEG の徐波成分が両側に出現する ICP 20~40mmHg の時期に、PND の最大振幅とその増大速度が増加し、吸息放電機能増強状態となった。周期時間はコントロールとほぼ等しかったが、その変動はむしろ少なくなり、より規則的な周期となった。同時期には VPR の振幅も増大し最大値を示した。さらに ICP を上昇させると、EEG の徐波成分は進行性に増加したが、VPR の振幅は低下していった。PND の増大速度は減少し最大振幅も次第に低下し、吸息放電機能増強は消失した。周期時間は延長し始めその変動も大きくなった。瞳孔不同出現の直前段階では、PND の最大振幅が著減し不規則な周期を示すものが認められた。瞳孔不同出現前後の段階を比較すると、瞳孔不同出現時には PND の最大振幅とその増大速度はほとんどの例でさらなる減少を示し、周期時間の変動も半数の例でさらに増加した。剖検によってテント前面構造の著明な損傷と間脳および中脳間脳移行部に血液脳関門障害を伴った出血性病変を認めた。以上より、中枢神経系が吻側から尾側方向へ進行性に障害されていく過程において、ICP 上昇の早期に延髄網様体機能が亢進することが証明された。それは呼吸中枢機能の一過性亢進状態であり、これには大脳皮質による抑制からの解除と共に視床下部、中脳網様体系の促進的影響が作用しているものと考えられた。

Key words intracranial hypertension, transtentorial herniation, vago-phrenic response, phrenic nerve discharge, respiratory center

多くの実験^{1)~7)}で、テント上の頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP) 亢進により脳幹部の神経機能と血流は吻側から尾側方向へ進行性に障害される。その中で、ICP 亢進の早期に中脳、橋および延髄レベルでの神経活動が一過性に増大し、その活動のピークはより吻側部ほど早期に出現したという報告がある¹⁾²⁾。視床下部、中脳網様体は意識覚醒にとって重要であり⁸⁾、その下行性影響、特に呼吸中枢への影響が指摘されている⁹⁾。今回、急性 ICP 亢進によって脳幹のより尾側に存在する呼吸中枢の機能がいかに影響されるかを検討するため、テント上占拠性病変の進行過程における横隔神経吸息放電 (phrenic nerve discharge, PND) の変化を調べた。同時に、延髄-上部脊髄レベルの機構で発現する¹⁰⁾ 迷走神経-横隔神経反応 (vago-phrenic response, VPR)、大脳皮質機能の指標として脳波 (electroencephalogram, EEG)、また、テント切痕ヘルニアの指標である瞳孔所見を観察した。

材料および方法

実験には、体重1.6~5.3 kg (平均3.03kg) のネコ35匹を使用した。ペントバルビタール・ソディウム 25~30 mg/kg の静脈麻酔下に気管切開し、気管カニューレを挿入して人工呼吸器 model 665 (Harvard Apparatus, South Natick, Mass., U. S. A) で調節呼吸を行った。人工呼吸の一回換気量は7~17.3ml/kg、換気回数は毎分30~40回とし、PaCO₂ 30~40mmHg、PaO₂ 90~100mmHg に保った。大腿股動静脈にポリエチレンチューブを挿入し、動脈側は圧トランスデューサー MP-4 (日本光電、東京) に接続し全身血圧 (systemic arterial blood pressure, SAP) を測定し、静脈側からは乳酸リンゲル液を点滴投与した。

まずネコを仰臥位とし、右前頸部の胸鎖乳突筋の前縁に沿って切開を加え横隔神経を露出し手術用顕微鏡下に神経を剝離し

Abbreviations: A, maximum amplitude of phrenic nerve discharge; BBB, blood-brain barrier; CPP, cerebral perfusion pressure; CSA, compressed spectral array; CV of P, coefficient of variation of period; DLR, directly measured light reflex of pupils; D, duration of phrenic nerve discharge; EB, Evans blue; EEG,

た。電気刺激装置 SEN-1101 (日本光電) とアイソレータ SS-101J (日本光電) を用いて白金双極電極で電気刺激を加えて横隔膜の反応を確認した後、鎖骨下動脈と交叉する部位で結紮しその末梢側で切断した。以後はペントバルビタールを追加せず、臭化パンクロニウム 0.1ml/kg を適宜静脈内投与して無麻酔非動化とした。同神経の損傷、冷却および乾燥を防ぐために温かい生理的食塩水で浸した綿の薄片で覆って保護しつつ、37~38℃に加温した流動パラフィン中に浸した。迷走神経は伴走する交感神経と分離して切断した。左頸部にも同様な皮切を加え、迷走神経を側頸部下端で切断した後綿片で覆い流動パラフィン中に浸した。後の背側からの記録および刺激を容易にするため周囲の筋肉組織を適当な範囲で除去し、閉創した。次に、腹臥位に体位を変えて頭部を脳定位固定装置に固定し、頸部を水平に保つために第7頸椎の棘突起を付属器具で固定した。瞳孔所見の観察のため、固定器による眼窩下縁の固定に加えて上眼瞼部および下眼瞼部に絹糸をかけ眼球が最大限露出する様にした。

I. ICP

ICP 測定と硬膜外バルーン挿入のために両側頭頂骨に手術用顕微鏡下に歯科用ドリルを用いて直径 5~6mm の骨窓を作成した。テント下 ICP 測定を施行したものは、後頭蓋窩にも同様な骨窓を作製した。動物固定器に装着したマイクロマニピュレーターを用いて頭蓋骨窓から直径 3.5mm の ICP センサー (Konigsberg Instruments Inc., Pasadena, Calif., U.S.A.) を硬膜上に設置した。適宜 ICP センサーの設置の確認および較正を行い、バルーン膨隆開始直前の安定した ICP を初期 ICP とした。また、SAP と ICP の平均値の差を求め、脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure, CPP) とした。テント上下の ICP を同時に測定した例では、その平均値の差よりテント上下の圧較差を算出した。硬膜上圧迫用バルーンは、コンドーム先端部のゴム膜をポリエチレンチューブの先端に絹糸で巻きつけて作製した。挿入時のバルーン破損や硬膜外出血を防ぐため、硬膜外腔をあらかじめ十分に剝離した後、側頭部硬膜外腔へ向け挿入した。シリンジポンプ SAGE model 341A (Orion Research Inc., Boston, Mass., U.S.A.) を用いてバルーン内に生理的食塩水を持続的に注入して ICP を上昇させた。膨隆速度は 1ml/hr とした。それぞれの骨窓は歯科用補填剤で密封した。

II. PND

後頸部正中より 2cm 外側にて両側の側頸部に正中に沿った線状切開を加えた。筋肉を切離し、前に剝離露出した右横隔神経および左迷走神経を求め、両神経の中極端を間隔 2mm の白金双極電極上にそれぞれ乗せた。電極との接触を保ち乾燥を防ぐために、流動パラフィンを混ぜたワセリンを神経の上に塗布し、加温パラフィン中に留置した。PND を生体電気用前置増幅器 AVB-11 (日本光電) に入力し、万能 2-4 現象メモリオシロスコープ VC-10 (日本光電) およびサウンドモニターで確認した。また、PND の積分曲線 (smoothed integrated phrenic nerve discharge, int. PND) を記録するため、積分器 S-9369 (日本光電) と接続し、時定数を 0.2秒に設定した。呼吸変化は、ICP を 5mmHg または 10mmHg 間隔で分け、int. PND を参照しつつ

その間の PND を直接分析して検討した。個々の PND は、持続時間 (duration, D), 周期時間 (period, P), 休止期の間隔 (interval, I) および最大振幅値 (maximum amplitude, A) のパラメータに分けた (図 1)。ICP 上昇の各段階で各々のパラメータを測定し、連続した数十個の平均値を算出した。初期 ICP の含まれる段階でのパラメータの平均値をコントロール値 (1.0) とし、その後の各段階の平均値をコントロール値に対する比率で表した。呼吸周期不整の指標として、P についてはその変動係数 (P の標準偏差/P の平均値: coefficient of variation of P, CV of P) も算出し百分率で表した。また、D を底辺、A を垂線とした三角形の角度を最大振幅に達するまでの速さ、すなわち PND の増大速度の指標とした。

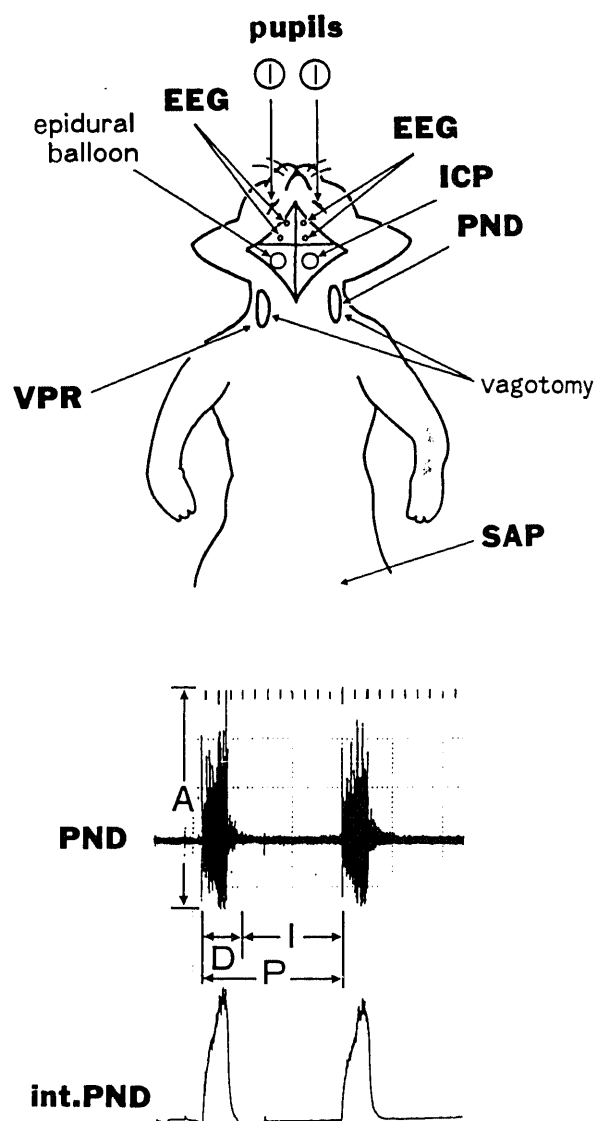


Fig. 1. Schematic representation of the experimental set-up, recordings of phrenic nerve discharge (PND), parameters of PND, and smoothed integrated PND (int. PND). Upstroke of the int. PND indicates inspiration.

electroencephalogram; I, interval of phrenic nerve discharge; ICP, intracranial pressure; int. PND, smoothed integrated phrenic nerve discharge; P, period of phrenic nerve discharge; PND, phrenic nerve discharge; SAP, systemic arterial blood pressure; VPR, vago-phrenic response

以上の手術操作においては、手術創および圧点には1%リドカインを注射した。実験室の温度を27℃、湿度を70%に保ち、動物は温水パッドにて直腸内体温を36~38℃に維持した。多用途プリアンプ装置 RMP-6008M (日本光電) を用い、ICP と SAP は血圧測定用増幅器 AP 641G (日本光電)、PND と int. PND は直流増幅器 AD 601G (日本光電) に入力し、これらをすべて、サーマルアイレコーダ WS-681G (日本光電) または熱書記録器 WT-685G (日本光電) により連続記録した。また、データはテープ記録器 DFR-3715 (ソニー、東京) を用いて磁気テープに保存した。

III. EEG

EEG 記録のため、両側の前頭部と前頭洞部にねじ釘を打ち込み固定した。EEG は電極接続箱 JE-701B (日本光電) から脳波トレンドモニタ OEE-7102 (日本光電) に入力し、10~20秒ごとのスペクトル解析をされた EEG 波形 (compressed spectral array, CSA) を XY プロッタ WX-701B (日本光電) を用いて、実験終了まで連続的に記録した。頻度は0~32Hzの範囲で、時定数は0.1~0.3秒とした。

IV. VPR

迷走神経の刺激には、刺激装置 SMP-3100 (日本光電) からアイソレータ SS-101J (日本光電) を介して、持続0.2~0.5 msec、3~5Vの強さの矩形波電流を用いた。ICP 上昇の10mmHg ほどの各段階において、連続した2~28個のPNDの吸息期に各々1~31回ずつ単発刺激した。反対側の横隔神経端から誘発電位検査装置ニューロパック MEB-3102 (日本光電) と

加算器 DAT 3202 (日本光電) を用いて VPR を記録した。初期 ICP の含まれる段階で得られた波形をコントロールとし、その後の ICP 上昇の各段階で記録された波形の潜時、持続時間および振幅をコントロールと比較検討した。

V. 剖 検

実験は、原則的に PND が消失するまで継続され、実験終了時に塩化カリウム静脈内投与にて屠殺した。硬膜外バルーンを膨隆させた状態で直ちに断頭して脳を摘出し、10%ホルマリン液に浸して固定した後、肉眼所見および矢状断での切断標本を観察した。また、10例で実験終了時または ICP 上昇過程において、血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) 障害の程度を観察するため、2%エバンスブルー (Evans blue, EB) 液 4~5ml の静脈内投与を行った。

成 績

I. I C P

1. 初期 ICP

バルーン挿入操作により一過性に ICP が上昇したがすぐに低下した。初期 ICP は、骨窓作製時に脳内出血を作った1例では16mmHg、迷走神経切断時に突然血圧が低下した1例では16mmHg であり、これらを除外した33匹で、8.94±5.19 mmHg (mean±S.D., 以下 mean±S.D. を省略)、CPP は142.65±26.62mmHg であった。

2. テント上下圧

後頭蓋窩骨窓での圧センサーの設置に成功した2例のうちの

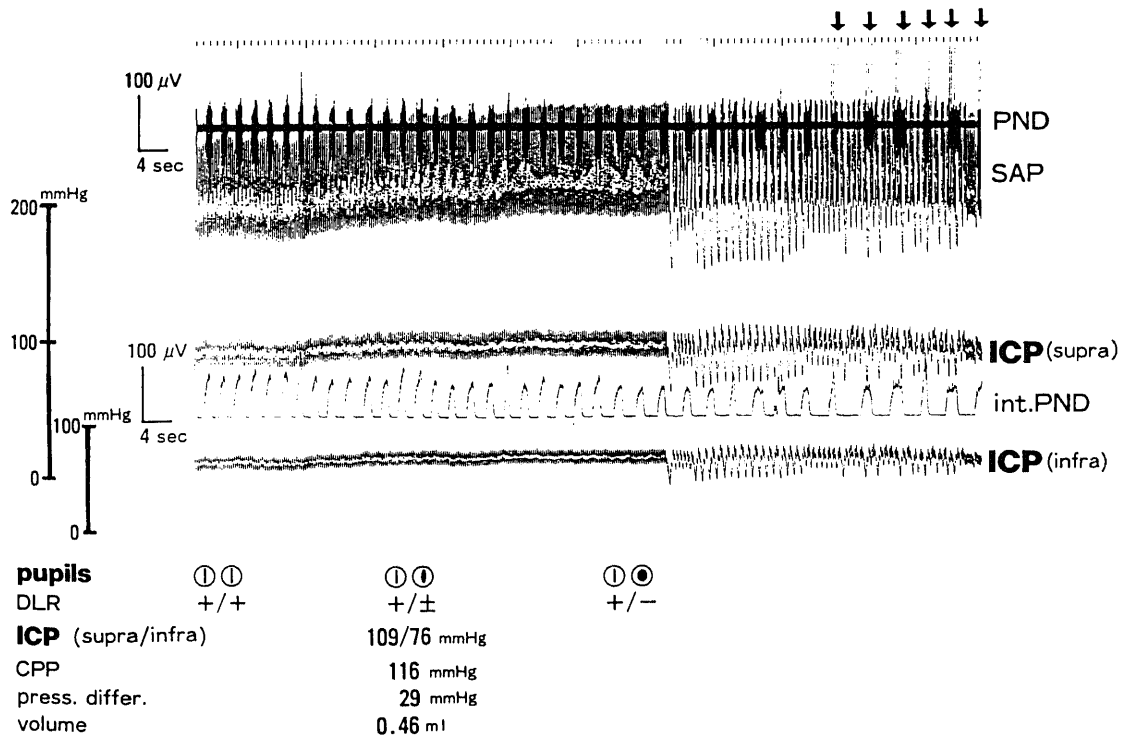


Fig. 2. Simultaneous recordings of supra- and infratentorial intracranial pressure (ICP). A cat was bilaterally vagotomized and a left supratentorial extradural balloon was continuously inflated at a uniform rate of 1ml/hr. The right supra- and infratentorial ICP were simultaneously monitored throughout the study. Anisocoria appeared when supra- and infratentorial ICP reached 109 mmHg, and 76mmHg, respectively, and balloon volume became 0.46ml. Arrows indicate the stimulation of the vagal nerve during the inspiratory phase for vago-phrenic response (VPR). ICP (supra), supratentorial ICP; ICP (infra), infratentorial ICP; press. differ., pressure difference of supra- and infratentorial mean ICP; volume, supratentorial balloon volume.

1例について、バルーン圧迫時のテント上下の ICP, SAP, PND の推移を示す (図2)。圧迫開始時には認められなかったテント上下の ICP の圧較差は、テント上 ICP の上昇と共に出現してきた。瞳孔不同出現時にはテント上およびテント下の ICP はそれぞれ 109mmHg, 76mmHg であり、その圧較差は平均 29mmHg となった。経過中図のごとく、テント下 ICP はテント上 ICP と同期して変動した。PND 消失直前の圧較差は平均 35mmHg であった。

II. ICP 上昇と PND のパラメータ

1. コントロール

19匹で PND のパラメータを測定した。コントロールにおけるパラメータの平均値は、D は $0.73\sim 3.35\text{msec}$ ($2.12\pm 0.67\text{msec}$), P $1.63\sim 6.60\text{msec}$ ($3.83\pm 0.98\text{msec}$), I $0.74\sim 3.26\text{msec}$ ($1.71\pm 0.71\text{msec}$), A $29.79\sim 487.69\mu\text{V}$ ($144.86\pm 124.95\mu\text{V}$) で

あった。

2. D, P, I, A の変化

図3は、17匹における ICP 上昇の各段階での D, P, I, A の平均値のコントロール値 (1.0) に対する比率の推移を示したものである。D, P, I の推移はほぼ同様であり、ICP 40mmHg 位まではやや延長傾向を示すがコントロールと大差なく経過した。ICP 50mmHg を超える頃よりコントロールの2倍以上の著明な延長を示すものが見られた。一方、Aは、圧迫直後から増大し、ICP 50mmHg 位までは、コントロール以上の大きさに保たれていたものが多かった。ICP 60mmHg を超える頃からコントロール未満に減少するものが出現した (図3)。

3. 典型例

図4は典型例での D, P, I, A の平均値の推移を示したものである。それぞれの平均値はコントロール値 (1.0) に対する比率

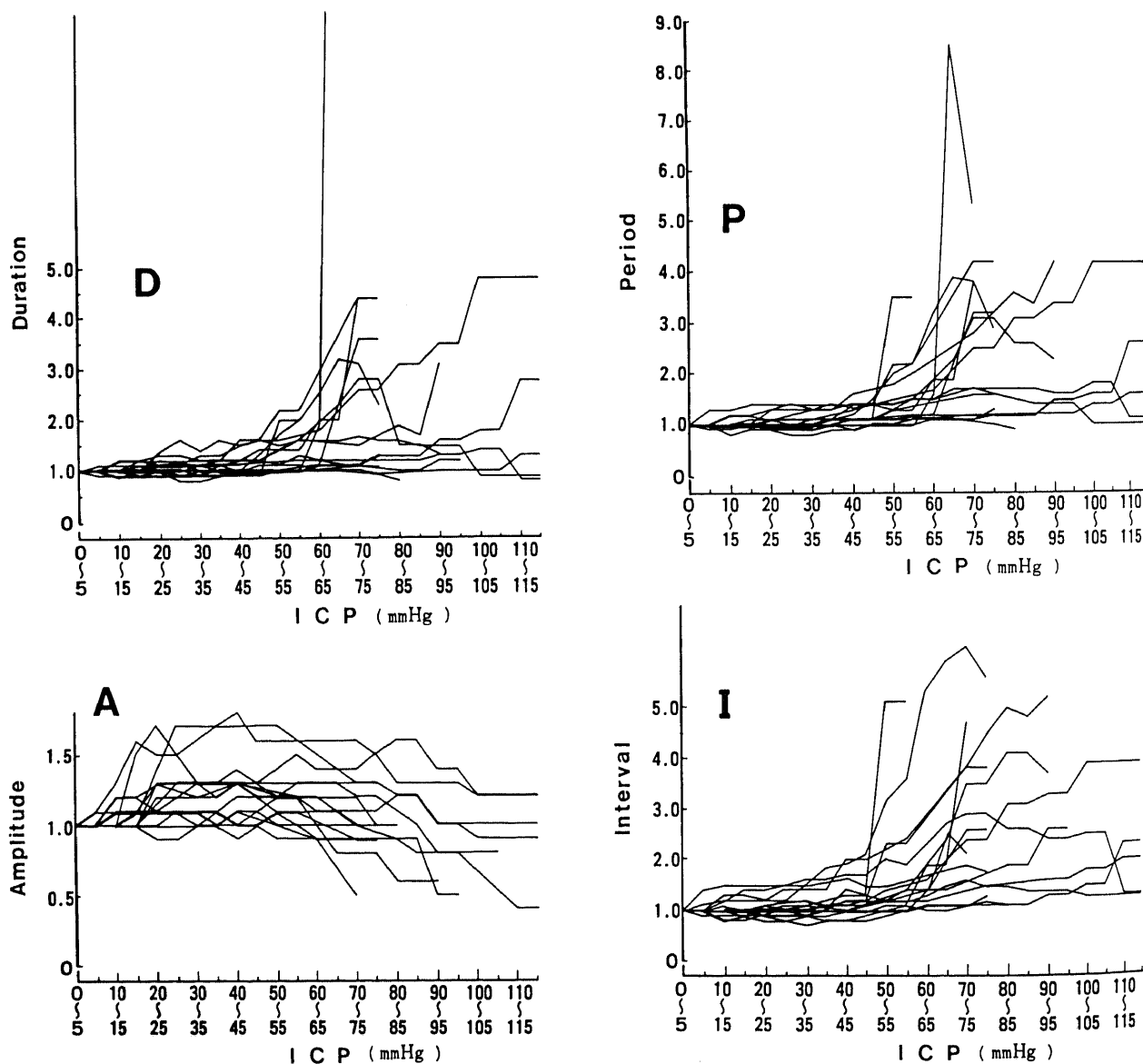


Fig. 3. Effects of ICP on duration (D), period (P), interval (I), and maximum amplitude (A) of PND.

The data were obtained from seventeen cats. The ordinates are normalized values compared to the mean values of control period values (1.0). The abscissae indicate ICP.

で表した。D, P, I は、ICP 50mmHg まではほとんどコントロールと等しく経過した。ICP 50mmHg を超える頃から延長し始め、ICP 65~70mmHg の段階での平均値は、D 2.29, P 2.32, I 2.37 とコントロールの2倍以上となった。一方、A は ICP 20~40mmHg の段階では1.24から1.34でありコントロールより増大を示した。ICP 60mmHg 位からコントロールよりも低下し始め、ICP 65~70mmHg の段階での平均値は0.84であった。EEG 変化(図4の矢印)は ICP 30mmHg で認められ、両側に徐波成分が出現し始めた。この時期のパラメータの平均値は、D 1.10, P 1.13, I 1.17, A 1.34であり、A の増大が他のパラメータの延長より大きかった。瞳孔不同出現(図4の矢印)は ICP 58mmHg で観察され、圧迫側の軽度拡大が見られた。この時期のパラメータの平均値は、D 1.63, P 1.53, I 1.41, A 1.15であり、A はコントロールに近付いたが他のパラメータは延長を示した。

4. CV of P の変化

19匹のコントロールの CV of P は、2.40~17.82% (6.28±3.82%) であった。図5に、コントロール値が10%未満であった11匹における ICP 上昇の各段階での百分率の推移を示す。図

のように、ICP 50mmHg を超える頃より10%以上に上昇するものが見られた(図5)。

III. EEG

1. 両側性徐波成分出現

EEG は 25 匹で施行され、そのうち CSA は 23 匹で両側に連続測定した。バルーン挿入側は挿入時に振幅の低下が見られ、ICP 上昇の早期に左右差を示すものが多かった。徐波成分出現が確認できた15匹において、ICP 20~43mmHg (31.67±5.23mmHg), CPP 74~158mmHg (120.73±21.94mmHg), バルーン容量 0.10~0.87ml (0.50±0.23ml) で両側に徐波成分が出現した。図6に ICP 上昇による CSA の変化を示す。ICP 上昇の初期には圧迫側の振幅は対側より低下していたが、両側に 10~15Hz の周期に一つの大きなピークを認めた。ICP 30mmHg, CPP 129mmHg, バルーン容量 0.61ml 頃から 5~10Hz の周期にも小さいピークが出現し始めた。さらなる ICP 上昇により徐波成分は進行性に増大した(図6)。

2. 平坦化

平坦化まで測定し得た18匹の EEG 平坦化時の ICP は 54~183mmHg (114.94±37.90mmHg), CPP -8~78mmHg

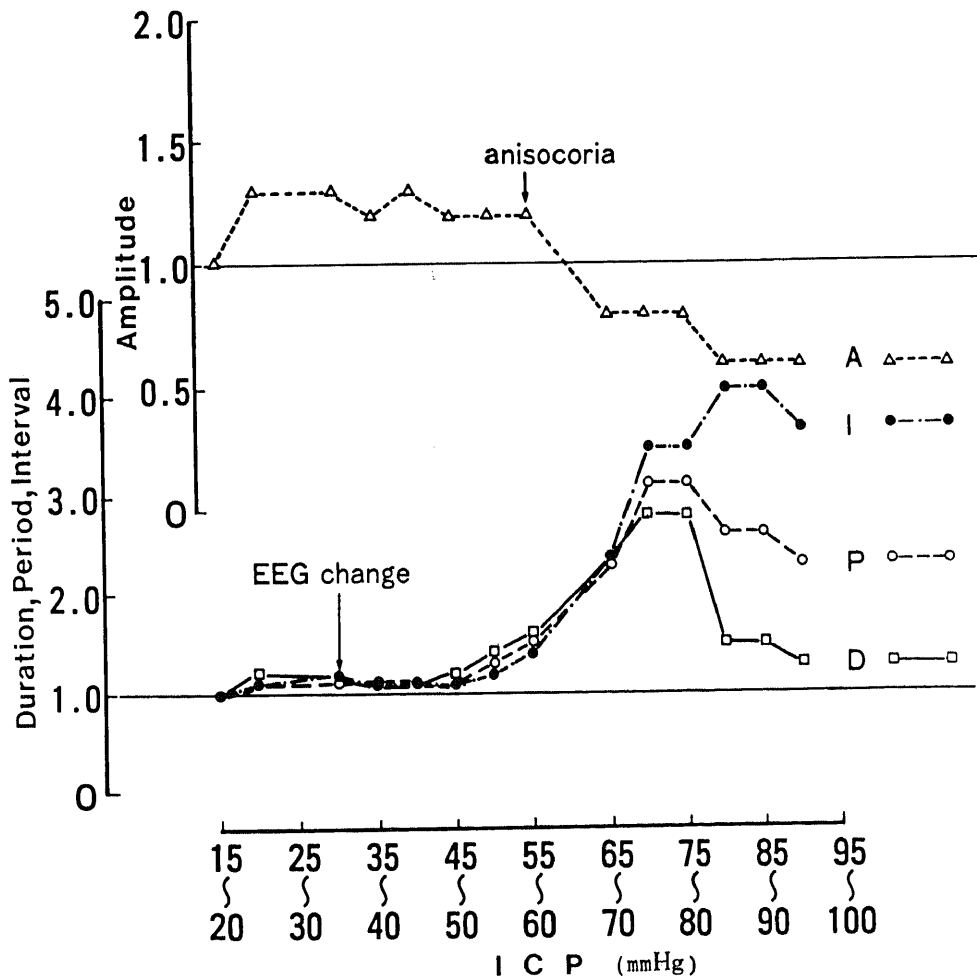


Fig. 4. Typical changes of the parameters of PND during stepwise increase of ICP by 5mmHg compared to the control values (1.0). A left supratentorial epidural balloon was continuously inflated at a constant rate of 1ml/hr in a bilaterally vagotomized cat. The ordinate are normalized values compared to the mean values of the control (1.0). The abscissa is increase in ICP by 5mmHg. When slow waves appeared on electroencephalogram (EEG) bilaterally, D, P, I, and A were 1.1, 1.13, 1.17, and 1.34, respectively, compared to the control (EEG change). When Anisocoria appeared, D, P, I, and A were 1.63, 1.53, 1.41, and 1.15, respectively, compared to the control (anisocoria). \triangle --- \triangle , A; \bullet --- \bullet , I; \circ --- \circ , P; \square --- \square , D.

(36.83±20.10mmHg), バルーン容量 0.56~1.70ml (1.21±0.32ml) であった。

IV. 瞳孔所見

1. 瞳孔不同出現

観察し得た21匹の瞳孔変化では、最初圧迫側の対光反射が消失しその後瞳孔不同を示したものが2例、はっきりとした瞳孔不同の出現なく対光反射が両側消失したものが1例、最初に反対側の瞳孔散大が起こったものが2例あった。それ以外はすべて最初の瞳孔変化は、圧迫側の瞳孔が反対側よりもやや大きくなることであり、その後対光反射が遅延し、最終的に両側散大となった。瞳孔不同または対光反射消失が初めて認められた時点の ICP は 45~117mmHg (77.67±21.29mmHg), CPP 22~133mmHg (80.76±36.37mmHg), バルーン容量 0.45~1.32ml (0.91±0.35ml) であった。

2. 両側瞳孔散大

対光反射消失の3例、反対側瞳孔拡大の2例共すべてその後最終的に両側散大となった。瞳孔不同のまま実験を終了したものが3例あった。観察し得た15例において、ICP 60~140mmHg (100.47±26.03mmHg), CPP 17~145mmHg (56.20±39.83mmHg), バルーン容量 0.62~1.77ml (1.22±0.41ml) で両側瞳孔がほぼ最大限に散大を示した。

V. PND のパラメータの変化

PND のパラメータを測定しかつ EEG 徐波成分出現と瞳孔不同出現の両者を確認できた16匹において、EEG 両側性徐波出現時および瞳孔不同出現前後のそれぞれの段階における D, A の平均値および CV of P の変化を調べた。D, A の平均値はコントロール値 (1.0) に対する比率で求め、CV of P は百分率で表した。また、三角形の角度の増減を比較するため、各段階でコントロールの三角形 (図7下の黒色三角形) を重ね合わせて図示した。

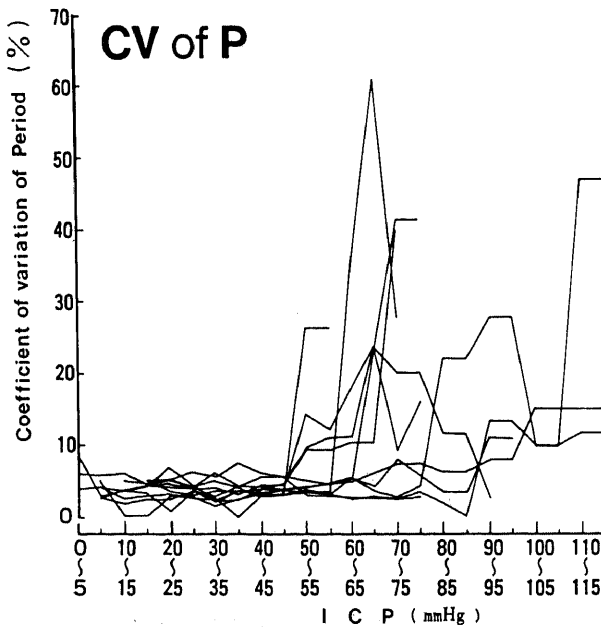


Fig. 5. Alternations of coefficient of variation of P (CV of P) during each 5mmHg increase of ICP. The data were obtained from eleven cats. The ordinate is expressed by percentage values. The abscissa indicates ICP. The control values were from 2.40% to 8.52%.

1. EEG 両側性徐波成分出現時

この時期のAの平均値は1.0~1.65 (1.26±0.19) であり全例コントロール値 (1.0) 以上に増大した。Dの平均値は0.93~1.56 (1.09±0.18) であった (図7)。全体の平均値を比較するとAは1.26, Dは1.09であり、D, Aの全体の平均値をそれぞれ底辺、垂線とする三角形の角度は、コントロールの三角形の角度より増大した (図7下)。

CV of P のコントロール値は、2.40~8.52% (4.98±1.90%) であり、両側性徐波出現時は0~6.14% (3.21±1.51%) となった。この時期には、2例で増大した以外はすべてコントロールよりも小さくなった (図8)。

2. 瞳孔不同出現時

瞳孔不同出現の直前段階では、Aの平均値は0.46~1.62

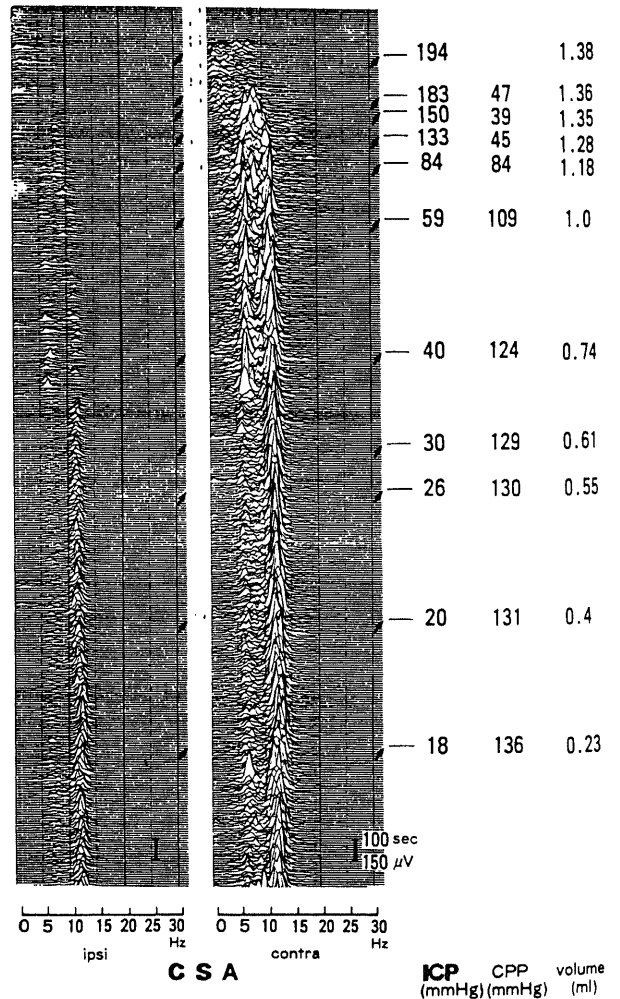


Fig. 6. Compressed spectral array (CSA) of EEG during raised ICP. A left supratentorial epidural balloon was continuously inflated at a uniform rate of 1ml/hr. Frequencies are plotted along the horizontal axis, time on the vertical axis and amplitudes on the third or pseudoaxis. When ICP was 30mmHg, cerebral perfusion pressure (CPP) was 129mmHg, and balloon volume was 0.61ml, slow waves appeared on CSA bilaterally. CSA frequencies, in the 0-32Hz ranges; sensitivity, 15µV/mm; time constant, 0.3sec; plot period, 10sec; calibration, 100sec=150µV; ipsi, ipsilateral side of ballooning; contra, contralateral side of ballooning.

(1.06 ± 0.33), D の平均値は $0.99 \sim 9.18$ (2.29 ± 2.12) であった。A の平均値は 6 例がコントロール値 (1.0) 未満に減少し, D の平均値は 7 例でコントロールの 1.5 倍以上に延長した (図 7)。全体の平均値を見ると, A はコントロール値に近付き, D はコン

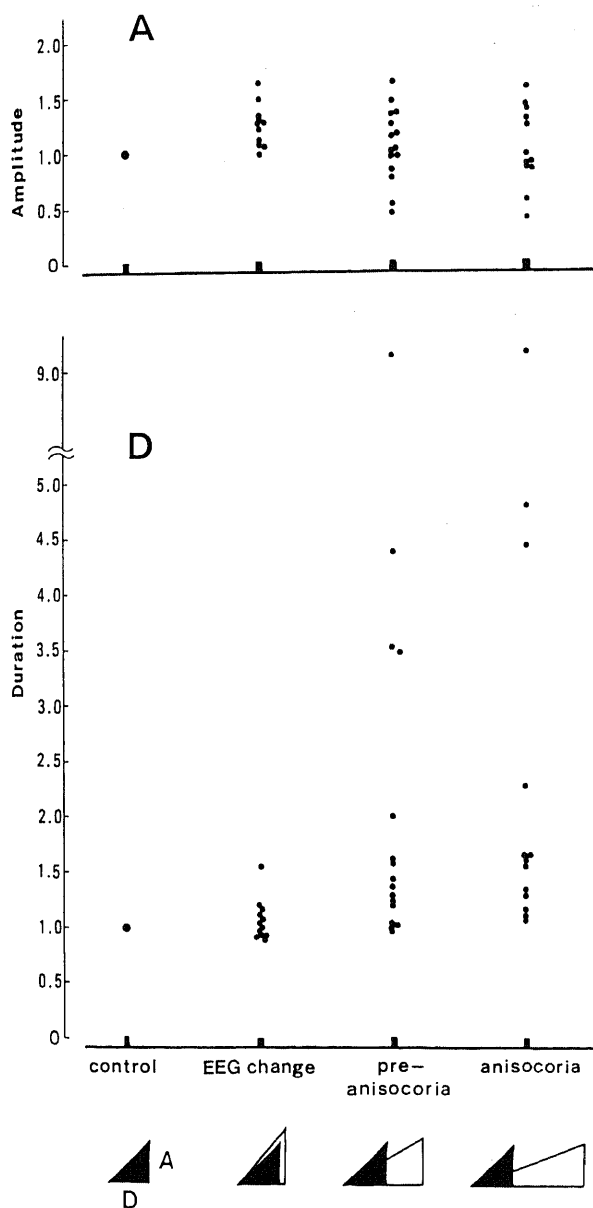


Fig. 7. The changes of D, A and the angles of the triangles when EEG changed, just before and after anisocoria appeared. The data were obtained from sixteen cats. The ordinates are normalized values compared to the mean values of the control period values (1.0). The abscissae are each stage as the control, slow waves appeared on EEG bilaterally (EEG change), just before and after anisocoria appeared (pre-anisocoria and anisocoria). At the bottom, the superimposed triangles on that of the control are composed of D and A, and their angles indicate an increment ratio of PND. At the EEG change, the angle increased because an increment of A was relatively greater than that of D. At the pre-anisocoria, a prolongation of D and a small increment of A produced a reduction of the angle. At the anisocoria, a large prolongation of D and no increment of A produced a marked reduction of the angle.

トロールの 2 倍以上に延長し, 三角形の角度はコントロールのものより減少した (図 7 下)。

瞳孔不同出現時の A の平均値は $0.38 \sim 1.56$ (1.01 ± 0.36), D の平均値は $1.07 \sim 9.18$ (2.55 ± 2.34) であった。瞳孔不同出現前後の段階の値を比較すると, A の平均値は不変 3 例を除きすべてさらに低下した。D の平均値は 2 例で不変, 1 例で短縮した以外はすべてさらなる延長を示した。全体の平均値は, A 1.01 , D 2.55 であり, 三角形の角度はさらに減少した (図 7 下)。

CV of P は, 瞳孔不同出現の直前段階では, $0 \sim 39.77\%$ ($11.26 \pm 10.75\%$) であり, 6 例が 10% 以上に増加した (図 8)。瞳孔不同出現前後の段階を比較すると, 不変 2 例, 低下 3 例以外はすべてさらに増加し, 瞳孔不同出現時には, $2.45 \sim 39.77\%$ ($13.34 \pm 10.43\%$) となった。

VI. V P R

1. コントロール

VPR は 19 匹で記録した。コントロールでは, 立ち上がり潜時 $3.5 \sim 6.5$ msec (4.75 ± 0.92 msec), 持続時間 $2.4 \sim 5.0$ msec (4.10 ± 0.85 msec) および最大振幅 $28.6 \sim 45.7 \mu V$ ($38.09 \pm 6.07 \mu V$) の小さい波形 (早期成分) と立ち上がり潜時 $14.0 \sim 18.0$ msec (15.71 ± 1.67 msec), 持続時間 $15.0 \sim 23.6$ msec (17.74 ± 2.66 msec), 最大振幅 $42.0 \sim 180.0 \mu V$ ($118.32 \pm 44.46 \mu V$) の大きな多峰性の波形 (後期成分) およびその後の自発放電の抑制からなる誘発電位を得た。しかし, 早期成分は小さくその波形が認識できない例も認められた。

2. ICP 上昇による変化

VPR の後期成分の最大振幅の変化は PND の A の変化と同じパターンとなった。すなわち, ICP 40 mmHg 位までは振幅の増大を示し, その後は減少しコントロールに近付いた。図 9 は図 2 と同一ネコでの ICP 上昇による VPR の変化を示したものである。コントロールでの後期成分は, 立ち上がり潜時 14.0 msec, 最大振幅 $42 \mu V$ の多峰性電位であった。振幅は ICP 上昇の早期から増大を示し, ICP 25 mmHg, CPP 135 mmHg, テント上下の圧較差平均 20 mmHg の時点では, 後期成分の立ち上がり潜時は 12 msec とコントロールより 2 msec 短縮した。この時, 振幅は $151 \mu V$ となり経過中最も大きくなった。ICP が 109 mmHg の時点では後期成分の振幅は認めにくくなったが, 早期成分はほぼ保たれていた。バルーンが縮小されると, 直ちに散大しつつあった両側瞳孔は正常に戻り, VPR の後期成分も再び出現してきた (図 9)。

3. EEG 徐波成分出現との関係

図 10 は, ICP 上昇過程で CSA と VPR の両者を同時に測定した一例である。VPR の早期成分の同定は困難であった。コントロールでの後期成分は立ち上がり潜時 14 msec, 持続時間 21 msec, 最大振幅 $150 \mu V$ の多峰性電位であった。ICP 上昇に従ってその振幅は増大し, ICP 35 mmHg の時点では, 潜時が 13 msec に短縮し, 最大振幅は $250 \mu V$ となり経過中の最大値を示した。CSA もこの時期に徐波成分の増大が出現し, 圧迫側の最大振幅 $280 \mu V$, 反対側 $120 \mu V$ の大きなピークを示し, EEG 徐波成分増大と VPR の後期成分の最大値の出現時期がほぼ一致した。さらなる ICP 上昇によって, VPR の振幅は次第に低下していくと共に CSA の徐波成分は進行性に増大していった。瞳孔不同出現直後の ICP 69 mmHg の時点では, VPR の振幅は $92 \mu V$ と低下し, CSA では 5 Hz 以下の徐波の

ピークが増大した。EEG 平坦化は ICP 84mmHg の時期に認められた (図10)。

VI. 呼吸停止

16匹で PND の消失を確認した。PND 消失直後の ICP は 48~194mmHg (109.31±40.63mmHg), CPP 22~121mmHg (45.31±23.88mmHg), バルーン容量 0.53~2.14ml (1.22±0.44ml) であった。その後 48~2728 秒 (745.69±765.16 秒) の間 PND の再出現がないことを確認し、実験を終了した。終了直前の ICP は 33~187mmHg (85.50±45.34mmHg), CPP 7~56mmHg (26.06±12.72mmHg), バルーン容量は 0.56~2.38ml (1.42±0.46ml) であった。PND 消失直後と EEG 平坦化時の ICP, CPP およびバルーン容量の平均値は、統計学的に有意差を認めなかった (Student's t-test, p>0.1)。

VII. 剖検所見

22匹で肉眼的観察を行った。硬膜外圧迫部に一致した頭頂側頭部半球が主に圧迫変形していたが、なかにはバルーン挿入方

向と異なる前頭葉や頭頂後頭葉が著明に圧迫された例も存在した。全例に鉤, 脳梁膨大部, 帯状回, 小脳扁桃などの転位が見られ, テントの前後部, 帯状回, 視床および乳頭体に損傷を認めた。実験終了時に EB を投与したものはその血管外漏出所見は見られなかったが, ICP 上昇過程において投与した例では圧迫側大脳半球に広汎な EB の漏出を認めた (図11-1)。また, 脳幹部の出血性病変は見られなかったが, 間脳から中脳間脳移行部にかけてしばしば小さい出血性病変を認めた (図11の矢印)。

考 察

呼吸中枢は延髄網様体に広く存在し, 同部位から呼吸性ニューロンが同定されている¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾²⁰⁾。この呼吸中枢から頸髄を通る下行性の衝撃は, 横隔神経を興奮させると共に抑制作用をも及ぼす¹¹⁾。各々の横隔神経運動ニューロンは多くの独立した経路にわたって呼吸中枢から興奮を受けており, その興奮の平

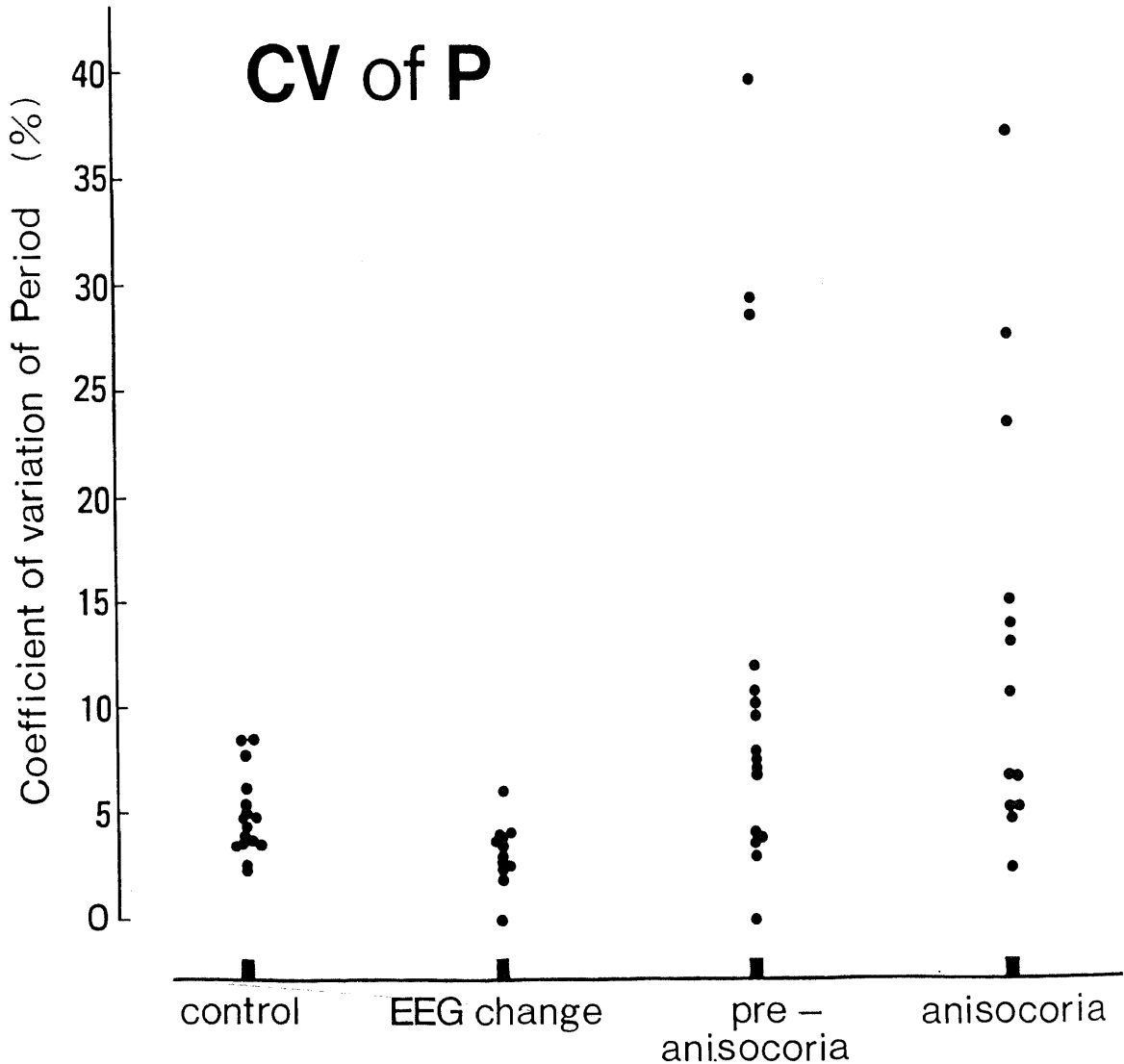


Fig. 8. The changes of CV of P when EEG changed, just before and after anisocoria appeared. The data were obtained from sixteen cats. The ordinate is expressed by percentage values. The abscissa is each stage as the control, slow waves appeared on EEG bilaterally (EEG change), just before and after anisocoria appeared (pre-anisocoria and anisocoria). The mean values are 4.98%, 3.21%, 11.26% and 13.34%, respectively, in each stage.

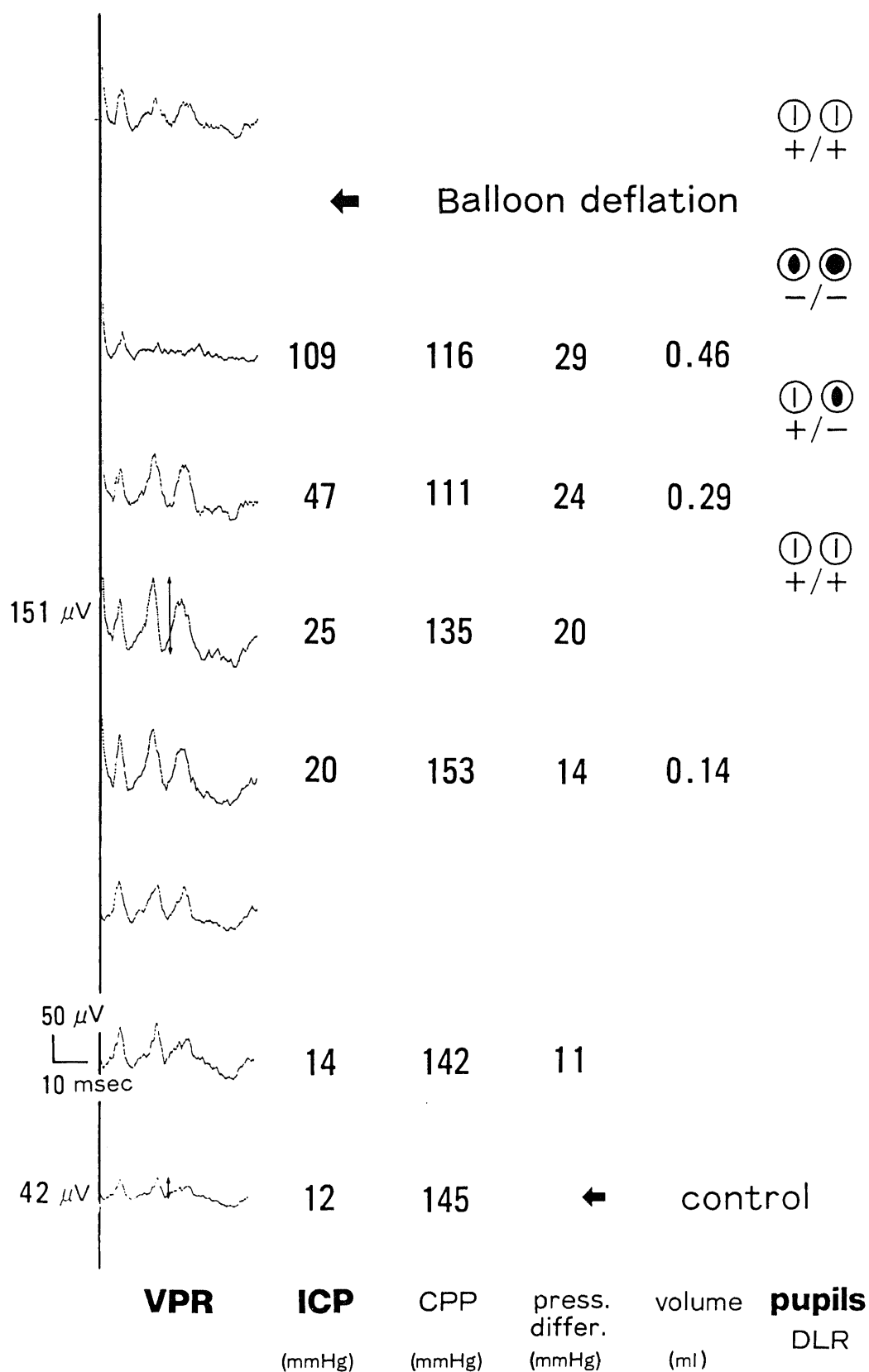


Fig. 9. Alteration of VPR during and after increased supratentorial ICP. The data was obtained from the same cat as in Fig. 2. The left vagal nerve was stimulated with an intensity of 5V, 0.2msec pulse duration of square-wave pulse and VPR was recorded from the right phrenic nerve. Stimulations were delivered from two to four times during the inspiratory phase of 10 PNDs in each stage of increased ICP. In the control, the amplitude of late component of VPR was 42μV. When supratentorial ICP was 25mmHg, it reached the maximum amplitude of 151μV. After deflation of the balloon, late component of VPR reappeared and pupils recovered to the normal sizes. Calibration, 10msec and 50μV.

均レベルは機能している経路の数と衝撃伝達速度に依存する¹⁶。吸息性ニューロン活動の亢進は、すでに活動的である横隔神経ニューロンの頻度を増加させるばかりでなく、休止していたニューロンも強化させる¹⁶。横隔神経前角細胞は他の運動ニューロンと異なり、脊髄レベルでの末梢性受容器からの衝撃

によって影響されず、呼吸中枢や延髄上中枢からの下行路の単一制御下にある¹⁶。このように呼吸中枢-運動ニューロン系は、運動ニューロン単位の頻度と数を制御することにより、吸息の深さを調節する隔絶されたしかも持続性に活動する系である¹⁷。

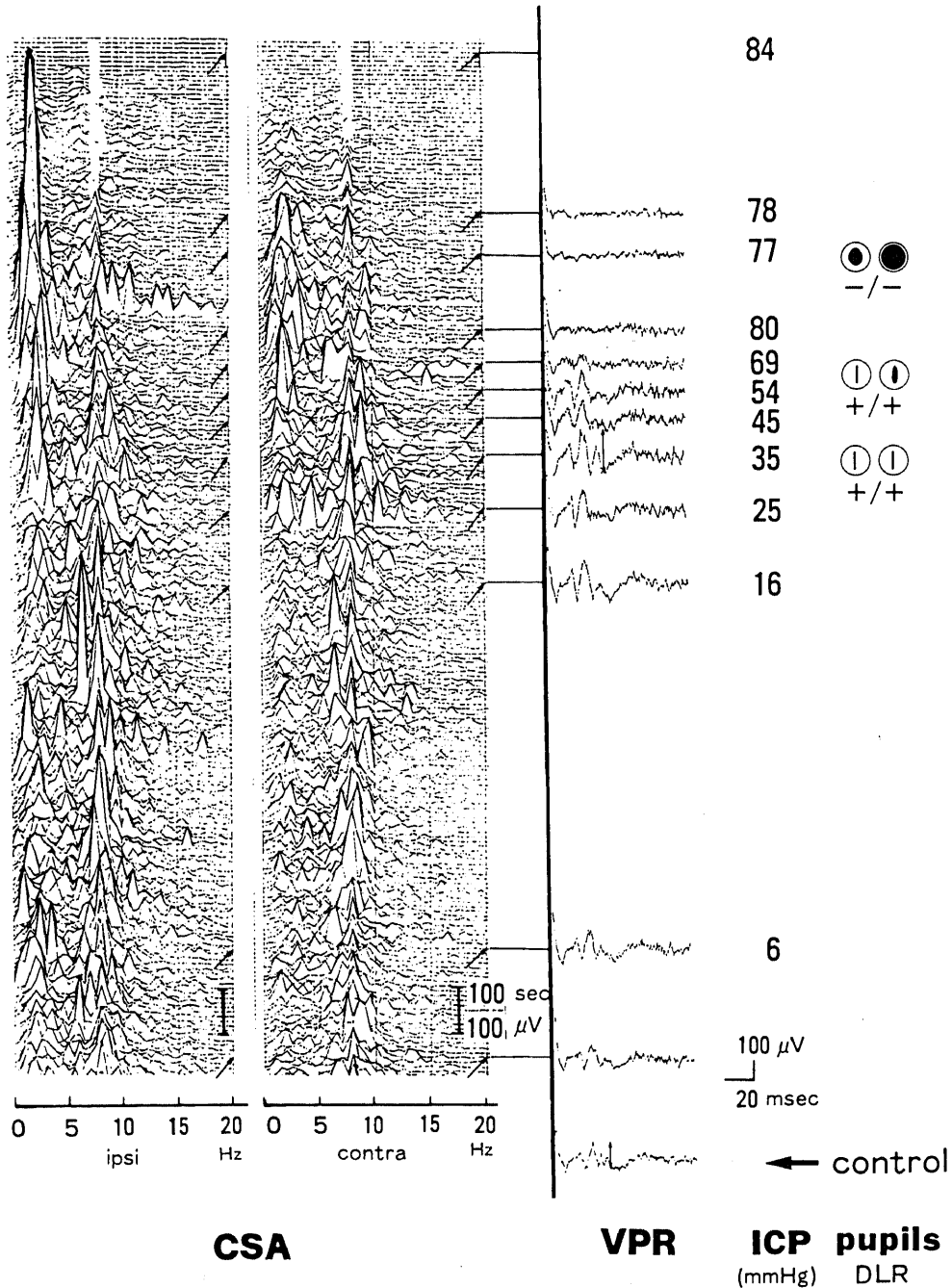


Fig.10. The relationship of CSA and VPR. A supratentorial epidural balloon was continuously inflated at a uniform rate of 1ml/hr in a bilaterally vagotomized cat. The left vagal nerve was stimulated with 5V, 0.2msec and VPR was recorded from the right phrenic nerve. Stimulation were delivered from two to six times during the inspiratory phase of 8-12 PNDs in each stage of increased ICP. Early component of VPR was unrecognizable during the study. In the control, late component of VPR began 14msec after the vagal shock and its amplitude was 150 μ V. When ICP was 35mmHg, its amplitude increased to the maximum value of 250 μ V. At this time, CSA showed bilateral progressive increase in lower frequencies, consistent with the maximum change of late component of VPR. When ICP was 84mmHg, CSA showed isoelectric. CSA frequencies, in the 0-20Hz ranges; sensitivity, 10 μ V/mm; plot period, 10sec; time constant, 0.3sec; CSA calibration, 100sec=100 μ V; VPR calibration, 20msec and 100 μ V.

本研究での呼吸パラメータのうち、最も早く変化したのは吸気放電の最大振幅であり、バルーン膨隆直後より増大し ICP 20~40mmHg の時期で最も大きくなった。同時期には、吸気放電の持続時間は軽度延長するものもあったがほぼコントロールと等しく、その増大速度は増加し、吸気放電機能増強状態となった。周期時間の変動はコントロールよりもむしろ少なくなり、より規則的な周期となった。VPR の後期成分の振幅も増大し最大値を示した。VPR は呼吸中枢の興奮性に大いに依存して変化する¹⁰⁾ことから、この時期には呼吸中枢の機能が亢進していたことが示唆される。種々の中枢神経構造の刺激実験^{9)13)15)19)~21)}では、いわゆる呼吸促進とは、吸気放電の振幅の増大、その増大速度の増加と共に周期時間の短縮、すなわち呼吸回数の増加が加わる。しかし、今回の検討では、周期時間はコントロールとほぼ等しく刺激実験での結果と異なった。吸気放電の振幅、呼息の持続時間および吸気放電の増大速度のパラメータは各々独立して変化し⁹⁾、吸気放電の増強、補充の機構

と呼吸周期を支配する機構とは隔離されたもの¹⁵⁾¹⁷⁾であることから、この時期でのパラメータの変化が支持される。

本研究では一側のテント上硬膜外バルーンを持続的に膨隆させて急性頭蓋内圧亢進状態を作製した。これは、テント切痕ヘルニアモデルとして多くの実験で用いられてきた^{1)3)~7)22)~33)}。最も早期に障害されるのは圧迫直下の大脳皮質²²⁾であり、局所脳循環障害が早期に出現し、圧迫直下および近傍の脳組織がねじれにより直接機械的損傷を受け神経構築が破壊されるため神経機能が障害される⁹⁾。さらに ICP が上昇すると、皮質下深部へ障害が及び間脳が障害される³⁴⁾。視床はウィリス動脈輪後部の穿通枝により供給されており脳幹部の変形、圧迫により閉塞され、視床下部も頭蓋底の骨に圧迫されることにより早期に障害を受ける²²⁾。さらに ICP の上昇が続くと、テント切痕に鉤、海馬回が嵌入し、瞳孔不同が出現し、中脳から橋、延髄へと物側から尾側へ障害が進行していく³⁴⁾。ICP 20~40mmHg の時期には、皮質血流の低下³¹⁾³⁵⁾、皮質活動の低下³⁵⁾³⁶⁾、尾状核血流の低下³⁶⁾、視床血流の低下⁷⁾³⁵⁾、半球間圧較差の増加³¹⁾³⁵⁾などが報告されており、本研究のこの時期でも、大脳半球の障害に加え、視床レベルにまで障害が進行していたと思われる。

大脳皮質には多くの網様体線維が存在し、特に上行性網様体賦活系は意識レベルの覚醒に重要である³⁹⁾。テント切痕ヘルニアモデルでは上行性網様体は早期に障害を受け⁹⁾、進行的に衰退経過をとる呼吸変化のメカニズムは網様体賦活系の弱まりである²⁹⁾と考えられている。本研究の詳細な吸気放電の検討から、網様体賦活系のより尾側に存在する延髄網様体の機能が、賦活系機能低下の早期に一過性に亢進することが示された。Leigh ら³⁷⁾は、臨床例の検討で、意識障害例は呼吸曲線の変動が小さくより規則的な呼吸を示し、その規則性は呼吸回数に影響されなかったと報告した。これは、本研究の ICP 20~40 mmHg の時期における吸気放電周期の変化と一致しており、呼吸の規則性は網様体賦活系の機能障害と相関する³⁷⁾という彼らの考えを支持できる。また、会話、不安、息こらえ、随意的過呼吸の様な意識に関した行動は周期的な呼吸パターンを変化させ¹⁴⁾、大脳皮質は呼吸の随意的制御にとって重要である¹³⁾¹⁴⁾³⁸⁾。随意的の下行性皮質路は皮質脊髄路や赤核脊髄路を通り、不随意的の呼吸路と分かれて走行する¹⁴⁾³⁸⁾。両者は独立した中枢であるが互いに干渉し合い、随意的制御系は様々な脳病変により呼吸中枢より早く直ちに障害される³⁹⁾。この随意的制御機構は、延髄網様体に影響を及ぼすばかりでなく、その衝撃を直接呼吸筋へ伝えて呼吸運動に影響を及ぼす¹³⁾。これからも、大脳皮質障害がこの時期の吸気放電機能増強に関与した可能性が大きい。大脳皮質の呼吸中枢に及ぼす影響について、Cohen³⁹⁾は視交叉レベルでの間脳切断実験より、前脳構造は横隔神経放電に対し持続的な抑制効果を働かせると主張した。他の多くの報告⁹⁾¹³⁾¹⁹⁾²¹⁾⁴⁰⁾も、大脳皮質の呼吸中枢に及ぼす持続的抑制作用を強調する。皮質と呼吸中枢との線維性連結も証明されている。Rossi ら⁴¹⁾は、大脳皮質の異なった部分を手術的に除去し、皮質網様体線維の退行変化を観察した結果、それらは脳幹網様体のほとんどの部分に到達し得るが、終末線維の大部分は特に上橋網様核領域と延髄巨細胞網様核領域に見られたと報告した。さらに彼らは、皮質網様体線維は体性運動活動、呼吸、心血管系機能への皮質効果を仲介する脳幹網様体の衝撃を伝達することに従事し、上行性賦活系の活動にも影響すると考えた⁴¹⁾。これより、本研究の ICP 20~40mmHg の時期には、大脳

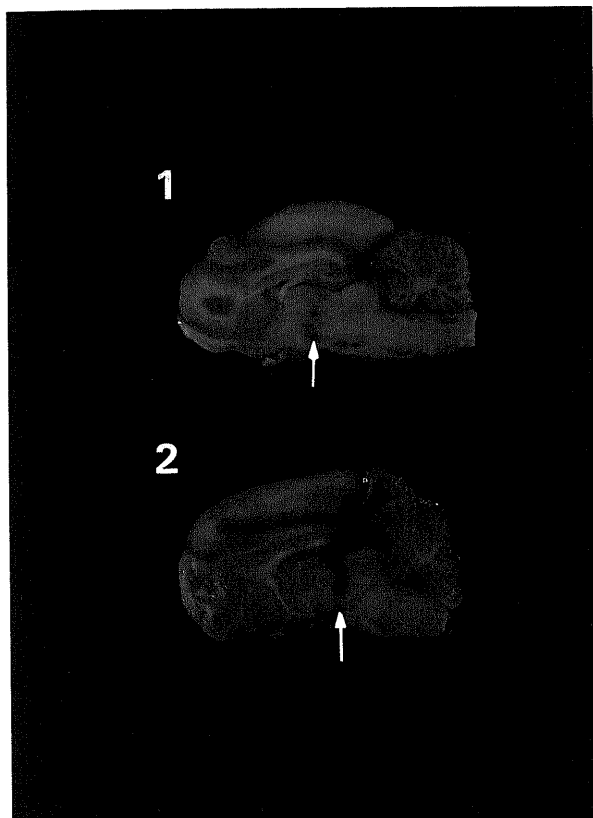


Fig.11. Photographs of sagittal sections of the brain after supratentorial balloon compression. 1: A left supratentorial epidural balloon was continuously inflated at a uniform rate of 1 ml/hr. When ICP was 40-45mmHg, Evans blue (EB) solution was continuously infused from the femoral vein; 2: A left supratentorial epidural balloon was continuously inflated at a uniform rate of 1ml/hr. EB was not injected. After PND began to disappear, it was confirmed that PND did not reappear during 1308sec and the animal was slaughtered. Note transtentorial herniations and marked displacement of supratentorial structures and upper brain stems (1, 2). Extravasation of EB in the compressed cerebral hemisphere is shown (1). Arrows indicate small hemorrhagic lesions in diencephalon and mesodiencephalic transition regions (1, 2).

皮質の抑制的作用の低下と共にその脳幹網様体への衝撃が変化し、吸息放電機能が増強したと考えられる。

本研究の EEG の検討では、ICP 20~40mmHg の時期に一致して徐波成分が出現した。硬膜外バルーン圧迫による実験では、EEG の徐波化が最も早期に起こる²²⁾³⁰⁾という報告がある。脳の電気活動の指標である EEG³⁴⁾⁴³⁾は意識障害の程度を反映すると言われ、意識障害の発現に伴って広汎に徐波が混入し、その進行に対応して徐波の振幅と周期が増大する⁹⁾。同じ大きさの障害ならば大脳皮質、大脳白質、間脳、上部脳幹の順に、意識障害の重症度と EEG の徐波化が著明になる⁹⁾。ヘルニアモデルでの EEG 変化は、最初圧迫側に振幅低下と徐波出現が起こり、進行すると両側性徐波となる³⁰⁾³⁵⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。今回の検討では、圧迫側の振幅はバルーン膨隆後直ちに低下し反対側と明らかな左右差を示した。徐波成分の出現は、反対側に早く見られた例もあったが多くがほぼ同時期に両側性に認められた。ICP 上昇によって EEG の徐波化が生じるという報告⁴⁶⁾があるが、Wilson ら⁴⁷⁾は、両側性の徐波化は急性 ICP 上昇によっては発生せず、腫瘍によるねじれ、脳血流の著減、脳浮腫による機序を考えた。Notermans ら⁴⁸⁾は、EEG 変化は脳浮腫および ICP とは相関がなく、むしろ穿通枝の伸展や圧迫により引き起こされた上部脳幹の機能的障害に関連していると推測した。EEG 変化を中脳に求める報告もある。Jennett ら²⁵⁾²⁶⁾は、皮質脳波の変化は、中脳のねじれと圧迫を反映したものであり、必ずしも大脳皮質障害がなくとも中脳の直接の圧迫によって起こると主張した。臨床例の検討⁴⁹⁾でも、EEG 変化は中脳網様体の錯乱による一過性の可逆的機能状態を反映したものと考えられている。大脳皮質を直接侵すかまたは視床-皮質投射を中断するかによって起こる EEG の局所的徐波と、脳ヘルニアの進行によって引き起こされる両側性周期性徐波との合併は、ある種のヘルニアを伴うテント上腫大性病変に疾病特徴的である⁴⁰⁾。これより、この時期の EEG 変化出現は、大脳皮質、視床レベルの障害と共に吻側脳幹部の機能的障害の始まりを示すものといえよう。

ヘルニアモデルでは、ICP 40mmHg までは経テント圧交通は存在している²⁷⁾とされるが、ICP 30~60mmHg で海馬回からテント端を越えてヘルニアする剪断歪みが急上昇するため、テント上下の圧勾配がほとんど認められない時でも実際はわずかなテント上の腫瘍によりヘルニアが起こる²⁴⁾。脳幹にセンサーを挿入した検討²⁸⁾でも、瞳孔不同出現よりも早い時期に中脳の背側偏位が出現しており、ICP 上昇はテント上から脳幹へ早く伝わる。中脳下丘はテント切痕ヘルニアで最も早く障害され⁴⁹⁾、ICP 20~40mmHg の時期には、中脳下丘の機能障害⁴⁶⁾、その神経活動低下³⁶⁾、および血流低下⁶⁷⁾が報告されており、本研究のこの時期にも吻側脳幹レベルにまで影響が及んでいた可能性がある。

視床下部および中脳網様体は、呼吸中枢に対して促進的役割を果たす⁹⁾¹⁹⁾³⁹⁾⁴⁰⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾。視床下部は、延髄網様体の吸息促進作用を持つニューロンと結合して持続的な促進的作用を及ぼしており、吸息放電に興奮性効果を仲介するニューロンは視床下部から生じるかまたはそれを通過する⁵¹⁾。Hugelin ら⁹⁾は、視床下部と中脳網様体の電気刺激により、直ちに呼息の中断と吸息の開始が起こり、吸息放電はコントロールと比べてより急速に成長しより高いレベルに達するのを示しており、本研究の ICP 20~40mmHg の時期での吸息放電機能増強所見と一致する。横隔神経放電を生み出す延髄の吸息ニューロンの放電は、視床

下部、中脳網様体の制御系により支配され、網様体への入力はこの制御系のニューロンに対し吸息の振幅がより高いレベルに達する様に⁹⁾ことから、本研究でもこの制御系の関与が大きかったと思われる。また、間脳、中脳領域は、ヘルニアモデルで早期に虚血性障害が生じる好発部位¹⁴⁾²³⁾である。Klug ら¹⁴⁾は、EB 液投与による剖検所見を検討し、テント前面の帯状回から脳梁膨大部と視床間橋を通り乳頭体に広がり中脳間脳移行部のレベルで脳幹を横断する領域と、四丘体から大脳脚を通り中脳橋移行部に沿って橋底部まで広がり中脳を横断する領域の、二つの BBB 障害部を指摘し、前者が最初にかもより早期に障害されると主張した。Zierski²³⁾もこの部位を強調し、視床下部と中脳の局所脳血流低下パターンは類似しており、しかも大脳皮質や視床レベルでの血流減少パターンや橋、延髄レベルでの血流減少パターンとの両群とも明らかに異なること報告した。今回の検討では、実験終了時に脳灌流を行わず EB が十分深部に到達し得なかったためか、圧迫側大脳半球以外の領域での血管外漏出所見は発見できなかった。しかし、間脳および中脳間脳移行部にしばしば小さな出血性病変を認めた。この所見は、Klug ら¹⁴⁾の中脳間脳移行部レベルの虚血領域に頻繁に伴って出現した出血像と極めて類似しており、本研究でもこのレベルが早期に虚血性障害を受け二次的出血を起こしたものと考えた。

ICP 亢進により、中枢神経系が吻側から尾側方向へと進行性にその機能を低下させていく過程で、一過性にその機能が亢進することが報告されている¹²⁾⁴⁾。微小電極による神経活動の検索⁹⁾では、中脳赤核の神経活動は視床の神経活動が低下し始める ICP 15mmHg 頃から進行性に上昇し始め、ICP 40mmHg 位でピークを示した。さらに ICP が上昇し赤核の活動が低下し始める頃に巨細胞網様核の神経活動が進行性に上昇し始めた。脳幹部誘発電位での検討¹⁰⁾でも、その潜時が延長し振幅が低下しやがて消失する衰退的経過中、ICP 30~40mmHg の時期に一過性に潜時の短縮と振幅の増大を認める。しかも、これらの活動のピークは、より吻側レベルほど早い時期に出現しており、障害が及び機能を低下させたレベルのすぐ尾側レベルでその機能が最大となっている¹²⁾⁴⁾。今回検討した VPR も、その進行的衰退過程において ICP 20~40mmHg の時期に一過性にその潜時の短縮と振幅の増大を示した。これより、本研究のこの時期にも視床下部から橋レベルまでの構造において、一過性に神経活動が亢進した可能性が示唆される。橋網様体の機能は ICP 20~40mmHg で障害されるが、その血流は ICP 40mmHg でもコントロールの60%以上に保たれており、たとえその血流低下が軽度でも圧迫やねじれの影響を受けやすい⁹⁾。橋吻側領域の刺激実験²⁰⁾でも、延髄の吸息ニューロンに対する促進的効果が除脳により増強する。神経活動亢進の機序として、局所脳血流の上昇が指摘されており⁴⁾²³⁾、このため脳幹内のシナプス性中継の活動が導き出され、一過性の神経活動の亢進が起こる⁴⁾。しかし、今回は脳血流の測定は行わず、その機序は不明であった。吸息放電、EEG、VPR および剖検所見を考慮すると、本研究の ICP 20~40mmHg の時期には、皮質障害による下行性入力の変化、虚血性障害、ICP 上昇およびねじれやテントによる圧迫の影響により、視床下部、中脳網様体レベルが最初にその機能を亢進させた可能性が大きい。これらの促進的効果は、大脳皮質の抑制的影響を除去するとより持続的になる⁹⁾ことから、この時期に吸息放電機能増強が一定期間持続したことが説

明できる。

さらに ICP が上昇すると、吸息放電の最大振幅は次第に低下しコントロールに近付いた。他のパラメータも延長し始め、VPR の後期成分の振幅も次第に低下しコントロールに近付いた。吸息放電の増大速度もコントロールより低下し、吸息放電機能増強はなくなった。ICP が 40mmHg を超える頃は、圧迫側皮質血流の有意な低下³⁹、皮質活動の低下³⁹、誘発電位の皮質成分の低下⁵³が報告されており、視床の神経活動や血流も低下し^{33,35}、大脳皮質から視床レベルの障害はより進行する。本研究の ICP 40~60mmHg の時期にも、EEG の徐波成分の頻度とその振幅は進行性に増加した。この時期には、テント上下圧較差の増加が始まり²⁷、下丘活動が著減し³⁰、中脳赤核の神経活動も減少し²、上部脳幹の血流低下や神経機能障害が出現し始める頃でもある^{14,17,22}。また、ICP 40~70mmHg で橋網様体の機能が消失する⁴⁸という報告もあり、この時期は橋レベルにまで障害が及んでいた可能性がある。一方、巨細胞網様核の神経活動は、中脳赤核の神経活動が低下し始める ICP 40mmHg 頃より進行性に増大していき ICP 60mmHg 位でピークとなる²。VPR の後期成分の成因は、迷走神経から孤束核を介し延髄巨細胞網様核へ至った興奮が網様体内の呼吸性回路網を通して横隔神経へ至る多シナプス性経路による¹⁰。本研究では、ICP 上昇によって延髄巨細胞網様核の神経活動が最大となる ICP 40~60mmHg の時期に、その領域に多く存在する吸息ニューロン機能の亢進が消失し、その関与が大きいとされる VPR の後期成分の増加もなくなった。Redgate⁵¹によると、視床下部から延髄網様核へ至る吸息促進系の連鎖が視床下部レベルで壊されると、呼吸性ニューロンは正常呼吸を維持できるが、この吸息促進系内の活動が抑制され、吸息を促進する延髄ニューロンの閾値が上昇する。これは、吸息放電の増大速度低下は明らかだが、他のパラメータ、特に周期時間やその変動が著明に変化しなかった本研究のこの時期の吸息放電変化と一致する。これより、この吸息放電機能増強の消失は、大脳皮質の抑制作用はさらに低下するものの、視床下部レベルが高度に障害され、中脳および橋網様体にまで障害が及び促進的作用が低下したためと考えられる。呼吸中枢に対するこれらの促進的作用が高度に侵されると、延髄網様体自身の活動だけではもはや吸息放電の活動は維持されなくなるのであろう。

ICP が 60mmHg 以上となると、吸息放電の最大振幅はコントロール以下に低下し、他のパラメータは著明に延長し、呼吸不整も高度になった。瞳孔不同が出現しテント切痕ヘルニアが出現する時期である。ICP 70mmHg では、誘発電位の皮質成分の消失³⁹、皮質血流の著減³¹、視床の神経活動の消失²が報告されており、視床下部、中脳レベルは障害され、吻側橋レベルや橋網様体の機能もすでに消失し⁹、橋中部や下部の機能も高度に障害され⁴⁸、橋-延髄境界部の機能も減少し始める⁹。延髄巨細胞網様核の神経活動は ICP 60mmHg 以降は徐々に低下する²。呼吸周期発生の根本は吸息細胞の周期にある¹²ことから、周期が著明に延長し高度に不規則となった本研究のこの時期には、延髄レベルに直接障害が及んでいたと考えられる。また、今回の EEG の検討でも、ICP が 60mmHg を超える頃は徐波成分のピークはさらに大きくなり α 波のピークを凌駕した。EEG の徐波成分の増大に連れて、VPR の後期成分は次第に低下していきやがて消失した。VPR の早期成分の成因は、孤束核から対側の側索を下行し胸髄に至る多シナプス性経路に

よる¹⁰。迷走神経端の吸息時単発刺激による横隔神経の誘発反応は、体性求心性線維刺激で得られた反応の一般的特徴と類似しており¹⁰、他の誘発電位の検討^{14,15}でも、多シナプス性の成分より多シナプス性のものの方がより早期に障害される。今回の検討でも、早期成分は後期成分より末期まで保たれる傾向にあった。

テント切痕ヘルニアの程度と脳幹偏位の程度はバルーンの量と膨隆速度およびその位置が重要である⁵²。Zwetnow ら³²は、ネコのテント上硬膜外バルーンを持続的に膨隆させ、呼吸変化出現時の容量を頭蓋内容量の百分率で検討した。その結果、呼吸回数の減少、心拍数の低下、血圧の上昇は頭蓋内容量の平均 5.6% で出現し、呼吸変化および呼吸停止はバルーンの膨隆速度に関係なく頭蓋内容量に一致して出現するとした。体重 2~4kg のネコの頭蓋内容量は、15~25ml^{29,33}であり、本研究ではおよそ1時間でこの容量に達したことになる。しかし、今回の検討では個体差が大きく、より少ないバルーン容量で周期時間が延長したり不規則な周期を示したりするものもあり、バルーン容量と呼吸変化出現および呼吸停止時期は相関しなかった。また、占拠性病変による神経機能障害の型は、その腫大速度に精密に依存する³¹。ICP 亢進と脳循環障害の程度は ICP 上昇の速さで異なり^{54,55}、0.02ml/min 以下の速度では頭蓋内圧亢進は出現しにくい⁵⁵という報告がある。本研究の膨隆速度はこれより遅かったが、ICP は進行性に上昇し、剖検でも他のヘルニアモデルでの報告^{41,52,56}とほぼ一致した所見を得、今回用いた速度でも十分頭蓋内圧亢進とテント切痕ヘルニアを起こすことができた。1.1ml/hr と 4.4ml/hr とのバルーンの加圧速度におけるテントの剪断歪みの大きさを比較した検討でも、この程度の速度差ではテント切痕ヘルニアの大きさに大差はない²⁴。また、バルーン挿入部位について、前頭部と側頭部との差²⁰が指摘されている。テント切痕により近い頭頂部でのバルーン膨隆の方が前頭部でのバルーン膨隆より中脳下丘は二倍も大きく尾側に偏位する⁵²。ネコの脳幹の軸はほぼ真つすぐであり、テント領域はヒトより急峻なためより早期に軸性転位が起こり、より早く延髄部やその合併病変が生じる⁹。本研究の剖検で、前頭部や後頭部への迷入により同部位の皮質が圧迫された例も見られたが、例数が少ないため呼吸変化出現の差は検討しなかった。

テント切痕ヘルニアの発生機構についてテント上下の圧較差の増大が重要である^{27,32,33,49,52,56,57}。テント上下の ICP は密に同期して変動する^{28,51}。Goodman ら⁴⁹は、すべてのネコでテント上下の圧は同時に上昇、下降したが、その圧較差は腫瘤の位置や腫大速度が一定でも大きく変動したと報告した。今回検討したのもでも、テント上下の ICP はほとんど同期して上昇、下降を示し、圧較差はテント上 ICP 上昇に従って進行性に増大した。しかし、テント上下の ICP 測定例では経過中、後頭蓋窩骨窓から頻繁に脳脊髄液の漏出が起こった。それにより圧較差を増大させる危険があり、テント下 ICP 値の信頼性も疑問であったため吸息放電の検討は行わず、圧較差と呼吸変化出現の関係は不明であった。また、テント上の ICP 測定でも、その左右差が指摘されている⁵⁸。しかし、圧センサーをバルーンと同側に挿入した例では、バルーンとセンサーの位置が近いためバルーンが膨隆するに連れてセンサーのずれが生じ ICP 波形が得られなくなった。このため、本研究はこの1例を除き ICP はバルーン挿入側と反対側で測定した。

硬膜外バルーン圧迫による実験では、脳障害の程度と ICP 値の不一致が指摘されている。Sullivan ら⁵⁹⁾によると、ICP 上昇は臨床徴候である瞳孔散大が起こる前に生じているが、ICP は瞳孔散大を来す容量の半分まで低いままに保たれる。ICP からの情報は限界があり、ヘルニア形成は ICP 上昇とあまり関係なく、脳室内圧が低くても脳腫脹や偏位は起こり得る⁵⁹⁾。また、静水学的に ICP を上昇させる方法と比べて、圧そのものの影響に加えねじれや圧迫の影響が加わるため、脳幹部の血流減少もより大きい²⁹⁾。今回の検討でも、ICP 値から呼吸変化出現は予測できなかった。本研究の様な腫大性腫瘤に伴う ICP を評価するためには、頭蓋内容量増加により生じるびまん性 ICP 上昇と腫瘤近傍の脳内における圧上昇との両者を考慮すべきである⁶⁰⁾。今回行った硬膜外 ICP 測定は多くの実験^{57)24)~26)28)~31)35)}で用いられており、脳室内圧との相関もよい²⁴⁾³¹⁾。しかも、髄液腔での ICP 測定の難しさが報告されている²⁹⁾。本研究でも当初、脳室内へのカテーテル挿入を試みたが、位置の確認が困難であり断念した。Miller ら⁶⁰⁾は、脳室内圧やクモ膜下腔圧測定では、微小循環を圧迫し局所脳血流を減少させている局所組織圧の上昇は見つけられないと考えた。Symon ら³¹⁾は、低、中等度の ICP 上昇では硬膜外圧と大槽圧、脳室内圧とは相関するが、高い ICP の状況では硬膜外圧は脳脊髄液腔圧よりも高くなり、その時期には脳から伝達された真の組織圧を測定していると推測した。このことから、本研究での ICP 値は、びまん性の ICP 上昇とねじれやヘルニアの局所作用による組織圧上昇との両方を加えたものと考えられる。

本研究で指標の一つとした瞳孔不同は、テント切痕ヘルニアのごく早期にヘルニアを起こした脳組織により動眼神経が圧迫されて生じ、テント切痕ヘルニアの最も早い臨床症状の一つ²⁶⁾³⁰⁾である。体重 2~4kg のネコではバルーン容量 1.5~2.5 ml で出現する²⁶⁾。瞳孔不同出現時の ICP 値について、50mmHg²⁶⁾、52~86mmHg (平均 77mmHg)²⁹⁾という報告があるが、必ずしも一致しない⁷²⁾⁶⁾。今回の検討でも個体差が大きく、ICP、バルーン容量から瞳孔不同出現時期の予測はできなかった。テント切痕ヘルニアでは動眼神経圧迫により最初縮瞳線維が侵される³⁰⁾。しかし、純粋な同側拡大に始まるものや同側散大中反対側が軽度拡大するもの、反対側が拡大する、両側同時に拡大するなど必ずしも一つの型ではない²⁶⁾。本研究でも、バルーンと反対側の瞳孔拡大が早いものや対光反射消失の方が早いものなどがあり、その機序は不明であった。Plum ら³⁰⁾の初期動眼神経期では呼吸は正常であり、瞳孔不同出現時でもバイタルサインの変化は起こらない²⁶⁾というものもある。しかし、今回の検討では、この時期より以前の段階で吸息放電のパラメータが変化しており、この結果を自発呼吸例に当てはめてみると、テント切痕ヘルニアの臨床徴候出現より以前にすでに呼吸回数の減少、換気量の減少、および呼吸不整が出現した。

呼吸停止時期について、本研究では吸息放電が最初に消失した時を呼吸停止とし、その後吸息放電の再出現がないことを確認した。ICP 上昇による横隔神経放電の変化を調べた実験⁶¹⁾では、吸息放電は自発呼吸動物では無呼吸となっていたであろう著明に低い CPP の時でも生き残っている。Hoff ら⁵⁴⁾も、吸息放電は ICP が全身血圧を超えた時にそのリズムが乱れ中断するが、ICP が減少するに連れて再開するのを見た。本研究でも、一旦消失したと思われた吸息放電が再び出現してきた例もあり、最長約45分の間その消失を確認した。しかし、わずかな

放電が認められる時に実験を終了したものや、消失確認時間を十分取れなかったものがあった。しかも、吸息放電が人工産物のため確認されなかった可能性もある。自発呼吸での報告では、体重 2~4kg のネコは頭蓋内容量の約 10%、CPP 約 30mmHg で呼吸が停止する²²⁾³³⁾。Namba ら³⁰⁾の実験では、ICP 110~120mmHg、バルーン容量 0.8ml で EEG の平坦化が起こり、ICP 150mmHg、バルーン容量 0.9ml で呼吸が停止し、EEG 平坦化の方が呼吸停止より早かった。しかし、Notermans ら⁴⁸⁾は、呼吸停止の 5分前に EEG の全般的徐波化と振幅の低下が見られ、呼吸が停止するや否や EEG が平坦化し、呼吸停止の方が若干早いと報告した。Zierski²⁹⁾の実験では、EEG 平坦化は 2例で CPP 25mmHg で起こったが残りはずべて 18mmHg 未満であり、CPP 平均 12mmHg で起こっている。今回の検討では、ICP、CPP およびバルーン容量の平均値から見ると、呼吸停止と EEG 平坦化の時期はほぼ等しかった。このことから、延髄より高位中枢の機能が吸息放電の存続に強く影響を及ぼしていることが示唆された。

結 論

ネコを用いて、テント上硬膜外バルーン膨隆による ICP 亢進状態を作製し、中枢神経系の吻側から尾側方向への障害が呼吸中枢に及ぼす影響を及ぼすかを検討した。

1. EEG の徐波成分が両側性に出現する ICP 20~40 mmHg の時期に、吸息放電の最大振幅とその増大速度が増加し、吸息放電機能増強状態となった。周期時間はコントロールと変わらなかったが、その変動がむしろ少なくなり、より規則的な周期となった。同時期に VPR の振幅が増大し最大値を示した。

2. さらなる ICP の上昇により、EEG の徐波化は進行したが、VPR の振幅は低下しコントロールに近付いた。吸息放電の増大速度は減少し、その最大振幅も次第に低下し、吸息放電機能増強はなくなった。周期時間は延長し始めその変動は大きくなった。

3. 瞳孔不同出現の直前の段階では、吸息放電の最大振幅が著減し、不規則な周期を示すものが見られた。

4. 瞳孔不同出現前後の段階を比較すると、瞳孔不同出現時には、吸息放電の最大振幅とその増大速度はほとんどの例でさらに減少しており、周期時間の変動も約半数の例でさらなる増加を示した。

5. 剖検では全例にテント切痕ヘルニア所見を認めた。また、間脳および中脳間脳移行部に BBB 障害を伴った出血性病変を認めた。

6. 吸息放電消失と EEG 平坦化はほぼ同時期に見られた。

以上より、中枢神経系が吻側から尾側方向へ進行性に障害されていく過程において、ICP 上昇の早期に延髄網様体機能が亢進することを証明した。それは呼吸中枢機能の一過性亢進状態であり、これには大脳皮質による抑制からの解除と共に、特に視床下部、中脳網様体系の促進的影響が作用しているものと考えられる。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜った山下純宏教授に深甚の謝意を表します。また、本研究の直接の御指導と御教示を賜った山口大学脳神経外科伊藤治英教授に深く感謝致します。ならびに、御協力頂いた

金沢大学脳神経外科池田清延講師はじめ同教室の皆様へ感謝します。

本研究の一部は、第12回日本神経外傷研究会(福岡, 1989), 第48回日本脳神経外科学会総会(盛岡, 1989)において発表した。

文 献

- 1) Csécssei, G., Klug, N. & Rap, Z. M.: Effect of increased intracranial pressure on the blink reflex in cats. *Acta Neurochir. (Wien)*, **68**, 85-92 (1983).
- 2) George, B.: Neurophysiological effects of experimental intracranial hypertension on three different structures of the brain stem in the cat. Rostrocaudal deterioration. *Acta Neurochir. (Wien)*, **55**, 71-83 (1980).
- 3) 藤本俊一郎: 局所脳圧迫による神経機能障害に関する基礎的研究. 第1編 水素クリアランス法の基礎実験および脳灌流圧低下の神経機能に及ぼす影響. *岡山医学会誌*, **91**, 937-960 (1979).
- 4) Klug, N. & Csécssei, G.: Electrically elicited blink reflex and early acoustic evoked potentials in circumscribed and diffuse brain stem lesions. *Acta Neurochir. (Wien)*, **40** (Suppl.), 57-94 (1987).
- 5) Nagao, S., Roccaforte, P. & Moody, R. A.: Acute intracranial hypertension and auditory brain-stem responses. part 1: Changes in the auditory brain-stem and somatosensory evoked responses in intracranial hypertension in cats. *J. Neurosurg.*, **51**, 669-676 (1979).
- 6) 須賀正和, 長尾省吾, 室田武伸, 久山秀幸, 西本 詮: 急性頭蓋内圧亢進時における脳幹の局所脳血流と電気生理学的活性の変化について. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **28**, 864-870 (1988).
- 7) 角南典生: 急性頭蓋内圧亢進時における脳幹部の血流変化に関する基礎的研究. *岡山医学会誌*, **95**, 369-385 (1983).
- 8) 小柏元英, 竹内一夫: 意識の生理 II. 意識障害の臨床. *臨床脳波*, **26**, 132-141 (1984).
- 9) Hugelin, A. & Cohen, M. I.: The reticular activating system and respiratory regulation in the cat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **109**, 586-603 (1963).
- 10) 池田清延: 迷走神経-横隔神経反射に関する研究. その中枢神経機構について. *十全医学会誌*, **91**, 1007-1022 (1982).
- 11) Gill, P. K. & Kuno, M.: Properties phrenic motoneurons. *J. Physiol. (London)*, **168**, 258-273 (1963).
- 12) Hukuhara, T., Jr.: Neuronal organization of the central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat. *Acta Neurobiol. Exp. (Warz.)*, **33**, 219-244 (1973).
- 13) 柏原謙悟: 呼吸運動に及ぼすネコ大脳皮質運動野の電気刺激効果. *十全医学会誌*, **90**, 63-79 (1981).
- 14) Mitchell, R. A. & Berger, A. J.: Neural regulation of respiration. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **111**, 206-224 (1975).
- 15) Pitts, R. F.: Excitation and inhibition of phrenic motor neurones. *J. Neurophysiol.*, **5**, 75-88 (1942).
- 16) Calma, I.: The reflex activity of the respiratory centre. *J. Physiol. (London)*, **117**, 9-21 (1952).
- 17) Pitts, R. F.: The function of components of the respiratory complex. *J. Neurophysiol.*, **5**, 403-413 (1942).
- 18) Yamamoto, S.: Reflex discharges in phrenic and abdominal muscle nerves to vagal afferent nerve stimulation. *Exp. Neurol.*, **13**, 402-417 (1965).
- 19) Kabat, H.: Electrical stimulation of points in the forebrain and mid-brain: The resultant alterations in respiration. *J. Comp. Neurol.*, **64**, 187-208 (1936).
- 20) 大西寛明: ネコ橋吻側背外側部(呼吸調節中枢)刺激の横隔神経および延髄呼吸性ニューロンに及ぼす影響. *十全医学会誌*, **91**, 137-152 (1982).
- 21) Smith, W. K.: The representation of respiratory movements in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.*, **1**, 55-68 (1938).
- 22) 染田邦幸, 景山直樹, 栗本匡久, 中島孝之: 急性頭蓋内圧亢進時における脳微細循環. *脳神経外傷*, **3**, 497-505 (1971).
- 23) Zierski, J.: Blood flow in brain structures during increased ICP. *Acta Neurochir. (Wien)*, **40** (Suppl.), 95-116 (1987).
- 24) 後藤 弘: 頭蓋内圧亢進と tentorial shear strain. *日外宝*, **48**, 484-497 (1979).
- 25) Jennett, W. B.: Influence of the midbrain on the electroencephalogram in raised intracranial pressure. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, **84**, 179-181 (1959).
- 26) Jennett, W. B. & Stern, W. E.: Tentorial herniation, the midbrain and the pupil. Experimental studies in brain compression. *J. Neurosurg.*, **17**, 598-609 (1960).
- 27) Langfitt, T. W., Weinstein, J. D., Kassell, N. F. & Simeone, F. A.: Transmission of increased intracranial pressure. I. Within the craniospinal axis. *J. Neurosurg.*, **21**, 989-997 (1964).
- 28) Misu, N., Kuchiwaki, H., Hirai, N., Ishiguri, H., Takada, S. & Kageyama, N.: Local shift of the brain and its relation to the tentorial edge. *In* J. D. Miller, G. M. Teasdale, J. O. Rowan, S. L. Galbraith & A. D. Mendelow (eds.), *Intracranial Pressure V*, 1st ed., p318-324, Springer-Verlag, Berlin & Heidelberg, 1986.
- 29) Moody, R. A., Ruamsuke, S. & Mullan, S.: Experimental effects of acutely increased intracranial pressure on respiration and blood gases. *J. Neurosurg.*, **30**, 482-493 (1969).
- 30) Namba, H., Akimoto, M., Yamaura, A., Hagihara, Y., Makino, H. & Sakurai, K.: Effects of a respiratory stimulant on intracranial pressure and cerebral blood flow. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **23**, 515-520 (1983).
- 31) Symon, L., Pasztor, E., Branston, N. M. & Dorsch, N. W. C.: Effect of supratentorial space-occupying lesions on regional intracranial pressure and local cerebral blood flow: An experimental study in baboons. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **37**, 617-626 (1974).
- 32) Zwetnow, N. N., Löfgren, J. & Schrader, H.: Intracranial volume load tolerance. *In* J. D. Miller, G. M. Teasdale, J. O. Rowan, S. L. Galbraith & A. D. Mendelow (eds.), *Intracranial Pressure V*, 1st ed., p404-408, Springer-Verlag, Berlin & Heidelberg, 1986.
- 33) Zwetnow, N. N., Schrader, H. & Löfgren, J.: Effects of continuously expanding intracranial lesions on

- vital physiological parameters. An experimental animal study. *Acta Neurochir. (Wien)*, **80**, 47-56 (1986).
- 34) Plum, F. & Posner, J. B.: The Diagnosis of Stupor and Coma, 3rd ed., p1-112, F. A. Davis Company, Philadelphia, 1980.
- 35) Nitta, M., Tsutsui, T., Ueda, Y., Ladds, A. & Symon, L.: The effects of an extradural expanding lesion on regional intracranial pressure, blood flow, somatosensory conduction and brain herniation: An experimental study in baboons. *Acta Neurochir. (Wien)*, **104**, 30-37 (1990).
- 36) Matsuura, S., Kuno, M. & Nakamura, T.: Intracranial pressure and auditory evoked responses of the cat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, **102**, 12-19 (1986).
- 37) Leigh, R. J. & Shaw, D. A.: Rapid regular respiration in unconscious patients. *Arch. Neurol.*, **33**, 356-361 (1976).
- 38) Frost, E. A. M.: The physiopathology of respiration in neurosurgical patients. Review article. *J. Neurosurg.*, **50**, 699-714 (1979).
- 39) Cohen, M. I.: Respiratory periodicity in the paralyzed, vagotomized cat: Hypocapnic polypnea. *Am. J. Physiol.*, **206**, 845-854 (1964).
- 40) Tenney, S. M. & Ou, L. C.: Ventilatory response of decorticate and decerebrate cats to hypoxia and CO₂. *Respir. Physiol.*, **29**, 81-92 (1977).
- 41) Rossi, G. F. & Brodal, A.: Corticofugal fibres to the brain-stem reticular formation. An experimental study in the cat. *J. Anat.*, **90**, 42-63 (1952).
- 42) Cant, B. R. & Shaw, N. A.: Electroencephalography and compressed spectral array in severe intracranial disease. *Int. Anesthesiol. Clin.*, **17**, 343-374 (1979).
- 43) Prior, P.: Electroencephalography in cerebral monitoring: Coma, cerebral ischaemia and epilepsy. *In* E. Stalberg & R. R. Young (eds.), *Clinical Neurophysiology*, 1st ed., p347-383, Butterworths, London, 1981.
- 44) Lundervold, A.: EEG in patients with coma due to localized brain lesions. *In* R. Harner & R. Naquet (eds.), *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 12, 1st ed., p37-46, Elsevier, Amsterdam, 1975.
- 45) Notermans, S. L. H. & Boonstra, S.: Electroencephalographic findings in experimentally induced intracranial hypertension. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **27**, 337-345 (1969).
- 46) Stein, S. N. & Sonnenschein, R. R.: Some relationships between intracranial pressure and EEG frequency in cats. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, **82**, 509-511 (1953).
- 47) Wilson, W. P., Tindall, G. T. & Greenfield, J. C. Jr.: Effects of an acute increase of intracranial pressure upon the electroencephalogram. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **19**, 184-186 (1965).
- 48) Chatrian, G. E., White, L. E. Jr. & Daly, D.: Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **15**, 272-280 (1963).
- 49) Goodman, S. J., Becker, D. P. & Seelig, J.: The effects of mass-induced intracranial pressures on arterial hypertension and survival in awake cats. *J. Neurosurg.*, **37**, 514-527 (1972).
- 50) Cohen, M. I. & Wang, S. C.: Respiratory neuronal activity in pons of cat. *J. Neurophysiol.*, **22**, 33-50 (1959).
- 51) Redgate, E. S.: Hypothalamic influence on respiration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **109**, 606-618 (1963).
- 52) Weinstein, J. D., Langfitt, T. W., Bruno, L., Zaren, H. A. & Jackson, J. L. F.: Experimental study of patterns of brain distortion and ischemia produced by an intracranial mass. *J. Neurosurg.*, **28**, 513-521 (1968).
- 53) Sterri, W. E.: Studies in experimental brain swelling and brain compression. *J. Neurosurg.*, **16**, 676-704 (1959).
- 54) Hoff, J. T. & Mitchell, R. A.: The effect of hypoxia on the Cushing response. *In* M. Brock & H. Dietz (eds.), *Intracranial Pressure*, 1st ed., p205-209, Springer-Verlag, New York, Heidelberg & Berlin, 1972.
- 55) Nakatani, S. & Ommaya, A. K.: A critical rate of cerebral compression. *In* M. Brock & H. Dietz (eds.), *Intracranial Pressure*, 1st ed., p144-148, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg & New York, 1972.
- 56) Kaufmann, G. E. & Clark, K.: Continuous simultaneous monitoring of intraventricular and cervical subarachnoid cerebrospinal fluid pressure to indicate development of cerebral or tonsillar herniation. *J. Neurosurg.*, **33**, 145-150 (1970).
- 57) Thompson, R. K. & Malina, S.: Dynamic axial brain-stem distortion as a mechanism explaining the cardiorespiratory changes in increased intracranial pressure. *J. Neurosurg.*, **16**, 664-675 (1959).
- 58) Weaver, D. D., Winn, H. R. & Jane, J. A.: Differential intracranial pressure in patients with unilateral mass lesions. *J. Neurosurg.*, **56**, 660-665 (1982).
- 59) Sullivan, H. G., Miller, J. D., Becker, D. P., Flora, R. E. & Allen, G. A.: The physiological basis of intracranial pressure change with progressive epidural brain compression. An experimental evaluation in cats. *J. Neurosurg.*, **47**, 532-550 (1977).
- 60) Miller, J. D., Stanek, A. E. & Langfitt, T. W.: Cerebral blood flow regulation during experimental brain compression. *J. Neurosurg.*, **39**, 186-196 (1973).
- 61) Jennett, S. & Hoff, J. T.: Arterial blood gases during raised intracranial pressure in anesthetized cats under controlled ventilation. *J. Neurosurg.*, **48**, 390-401 (1978).

