

Pressure Waves Induced by Electrical Stimulation of Upper Pons and Lower Midbrain 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	http://hdl.handle.net/2297/7987

実験的くも膜下出血における橋上部および 中脳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講座 (主任：山本信二郎教授)

小 暮 祐 三 郎

(昭和62年11月10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おける橋上部および中脳下部の関与について研究した。32頭のイヌを用い、チアミラール静脈麻酔、非動化人工呼吸のもと、実験的くも膜下出血モデルを作製した。全身血圧 (systemic blood pressure, SBP)、頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP) および脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure, CPP) を連続的にポリグラフで観察すると共に磁気テープに記録した。種々の時期に橋上部および中脳下部を電気刺激し、その反応を検索した。正常の状態では脳幹を刺激しても圧波は生じないか、生じても極めて小さい。しかし、くも膜下出血後 ICP が二次的に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。刺激の強さは、0.1 mA, 1 msec, 40~50 Hz を標準とした。外耳孔より吻側に6~12 mm の範囲において橋上部および中脳下部を刺激し、82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、遅い圧波およびプラトウ波の3種類に分類された。速い圧波は、持続が10~30秒で、ICP が SBP と同期して上昇する反応であり、橋および中脳被蓋部の41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、吻側橋網様体および中脳網様体の12箇所を得られた。プラトウ波は持続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、時間の経過と共に遅い圧波から移行し、赤核より2 mm 外側の中脳網様体の2箇所を得られた。以上より橋および中脳被蓋部は速い圧波の発生に強く関与し、吻側橋網様体および中脳網様体は遅い圧波およびプラトウ波の発生に関係し、さらに遅い圧波とプラトウ波の関連が示唆された。

Key words 頭蓋内圧、くも膜下出血、電気刺激、吻側橋網様体、中脳網様体

くも膜下出血急性期において頭蓋内圧 (intracranial pressure: ICP) を連続的に観察すると出血直後に著しく増大した圧は、一旦下降するが、再び増大の傾向を示す^{1)~3)}。出血直後の一時的 ICP 亢進は出血自体によるものである。一方、二次的 ICP 亢進は脳腫張^{2)4)~9)}あるいは髄液吸収系の障害^{10)~12)}による水頭症によるものであり、予後に影響する最大の要因である。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に陥り、ICP は全身血圧 (systemic blood pressure: SBP) 依存性になり、もはや圧波の出現をみない^{3)9)13)~15)}。圧波は多くの場合、SBP、呼吸、瞳孔などの自律機能の変動や脳波の変化を伴い¹⁶⁾¹⁷⁾、麻酔剤、殊

にバルビタール剤によって抑制され²⁾¹⁸⁾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脳血管床の変化に起因すると考えられている。辻¹⁹⁾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、二見²⁰⁾は、同じモデルを使用して、視床下部の電気刺激を行い、圧波発生機序をそれぞれ延髄と視床下部との関連において検索した。橋から中脳にかけては自律機能の上位中枢である視床下部からの神経線維が下行し^{21)~23)}、青斑核や縫線核には、モノアミンを含む細胞群が存在する。著者は、実験的くも膜下出血による ICP 亢進モデルを用い、橋上部および中脳下部の電気刺激により圧波の発生を試み、圧波発生機構を橋上部および中脳下部との関連において検索した。

Abbreviations: CPP, cerebral perfusion pressure; ICP, intracranial pressure; R11, 11 mm rostral to external auditory meatus; SBP, systemic blood pressure.

材料および方法

実験には体重7~10 kgの雑種成犬32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。股動脈および股静脈を確保し、パンクロニウムブロマイド1 mg/hr 投与により非動化し人工呼吸器に接続した。圧点および切開創は、キシロカイン注射により麻酔した。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, 東海医理科TI-102) を並列に用いて、1台は記録速度を6 cm/hrに設定して連続的に、SBP, ICPを記録した。他方は2 cm/minに設定して、SBP, ICP, 脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure, CPP) を同時に記録して、それぞれの圧変化の詳細を検討した。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おいて記録した。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-601G) 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 mmHg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。この物質の1 mlに含まれる赤血球成分は全血約2.5 mlのそれに相当する。この物質の0.1~0.2 ml/kgを標準量とした。0.3 ml/kg以上では、1~2時間で致死的な急性頭蓋内圧亢進をきたし、0.1 ml/kg以下では、ICP亢進モデルを作製し難い結果が得られた。また、一部の症例では、21ゲージ針を視交叉槽に刺入する際、眼窩裂を経て海綿静脈洞内の内頸動脈を穿孔し、くも膜下出血をきたしたが、そのまま実験的くも膜下出血モデルとして使用した。刺激電極には直接100 μ 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 μ m露出させたものを3本束とし、各々の先端が1 mmずつずれるようにして密着させ、シアノアクリレートにて接着固定した。電極の刺入を容易にするため電極の束を外筒径900 μ mのステンレスパイプに挿入し、先端をパイプより約10 mm突出させた。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、Lim²⁴⁾の定位脳坐標図を参考にして橋上部および中脳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。くも膜下出血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。不関電極は、頸部切開創の筋層内に血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 mA, 1 msec, 40~50 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、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. 実験的くも膜下出血によるICP変動

図1は溶血赤血球0.19 ml/kg (1.5 ml/8 kg) 注入後の経過の一例を示す。30分後よりICPは上昇し始め、3時間50分後に50 mmHgに達し、振幅20 mmHg、持続時間4~5分の圧波が出現した。4時間10分後には平均ICPは80 mmHg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した。本実験では適量として0.1~0.2 ml/kgの量を用いた。注射針が誤って内頸動脈を穿孔し、くも膜下出血を来したものは5例あるが、硬膜下血腫と脳室内出血を合併した例において圧波が頻発し、その他の例ではICP亢進モデルの作製はできなかった。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分で、プラトウ波は3分以上であり、SBPは無変化か、SBP下降とICP上昇が同時に生じる。上記3種類の自発性圧波は、速い圧波は32例中26例、遅い圧波は18例、プラ

トウ波は3例に認められた。速い圧波はくも膜下出血の早期からみられ、プラトウ波に重畳するものや比較的末期に頻発するものが認められた。遅い圧波は時間の経過に伴って頻度・振幅ともに増加し、それとともにICP基本圧の亢進を示した。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. 橋上部及び中脳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 mmHgに上昇した二次的ICP亢進の初期で未だ自発的圧波が出現しない時期における外耳孔より吻側に11 mm (11 mm rostral to external auditory meatus, R11)の中脳網様体の刺激条件と、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。20 Hzおよび30 Hzの刺激ではICPの変化は2 mmHg以下であるが、40 Hzおよび50 Hzの刺激ではICPは各々5 mmHgおよび7 mmHgの遅い圧波を認めた。図2Bは同じ部位を0.2 mAの強さで刺激した場合である。20 Hzの刺激ではICPは変化しないが、30 Hzおよび40 Hzの刺激ではICPは各々持続が60~70秒で8 mmHgおよび20 mmHgの上昇を生じ、SBPの一過性の下降を伴い、典型的遅い圧波のパターンを生じた。しかし、50 Hzの刺激ではICPの上昇は6 mmHg程度に減少し、持続は約20秒となりSBPは逆転して上

昇する反応が得られ、むしろ速い圧波のパターンとなった。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であることを示す。図3は他の動物におけるR11の中脳網様体の刺激条件と、SBP, ICPおよびCPPの変化を示す。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。10 Hzおよび30 Hzの刺激ではICPはほとんど変化しないが、50 Hzの刺激では、ICPは8 mmHg持続20秒の上昇を来し、SBPはICPと同期して70 mmHg持続20秒上昇する速い圧波が得られた。刺激頻度を70 HzにするとICPは15 mmHg持続15秒の上昇を来し、SBPは100 mmHg以上の上昇反応を来した後不規則な変動を生じた。以上より刺激には0.1 mA, 1 msec, 40~50 Hz, 5秒間を標準とし、最も典型的反応を生ずる刺激のパラメータを用いた。

i) 速い圧波

図4は溶血赤血球0.2 ml/kg (1.4 ml/7.0 kg)注入によるSBP, ICP変動の経過である。図5は血液注入前のA, 血液注入後のB及びCの各時点におけるR1-1の中脳中心灰白質の刺激によるSBP, ICP反応を示す。血液注入前(A)においては、ICPは4 mmHg持続1分の上昇を来すが、SBPは32 mmHg持続15秒の上昇を生じ、一旦下降して再び上昇に転じて約60秒間続く二峰性の圧上昇を生じた。CPPの変化はSBPと全く同位相であった。血液注入2時間後、ICP基本

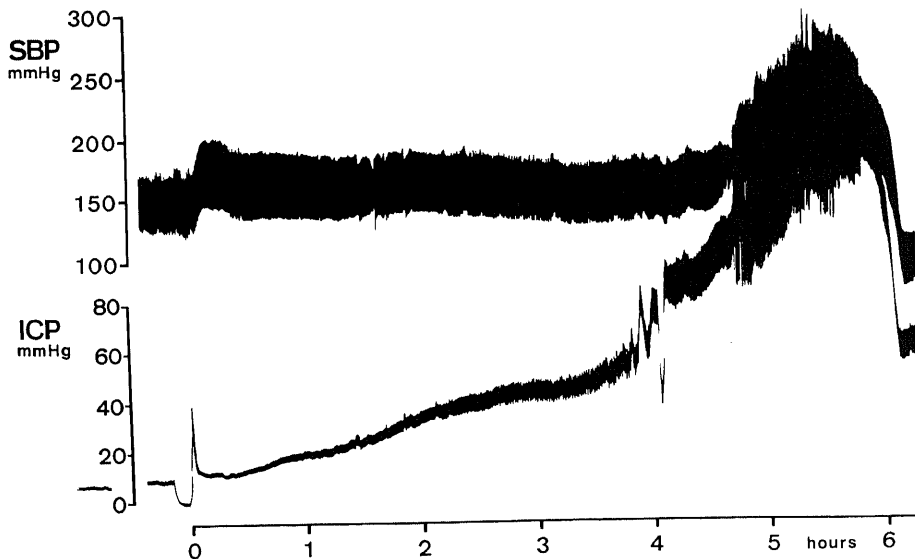


Fig. 1. Systemic blood pressure (SBP) and intracranial pressure (ICP) following subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells. The ICP occasionally showed transient rises, called as slow waves or plateau waves, which appeared from 3 hr and 50 min to 4 hr after the infusion.

圧が 40 mmHg に上昇した時点 (B) では、ICP は二峰相の反応を示し、初めに 14 mmHg 持続 20 秒の上昇を生じ一旦下降した後 9 mmHg 持続 50 秒の上昇を生じた。SBP は ICP に同期して二峰性の反応を示し、第

一峰は 40 mmHg 持続 20 秒の上昇、第二峰は 32 mmHg 持続 50 秒の上昇をそれぞれ来した。CPP の変化は SBP と全く同位相であった。5 時間 30 分後の ICP 基本圧が 70 mmHg に上昇した時点 (C) では、ICP と

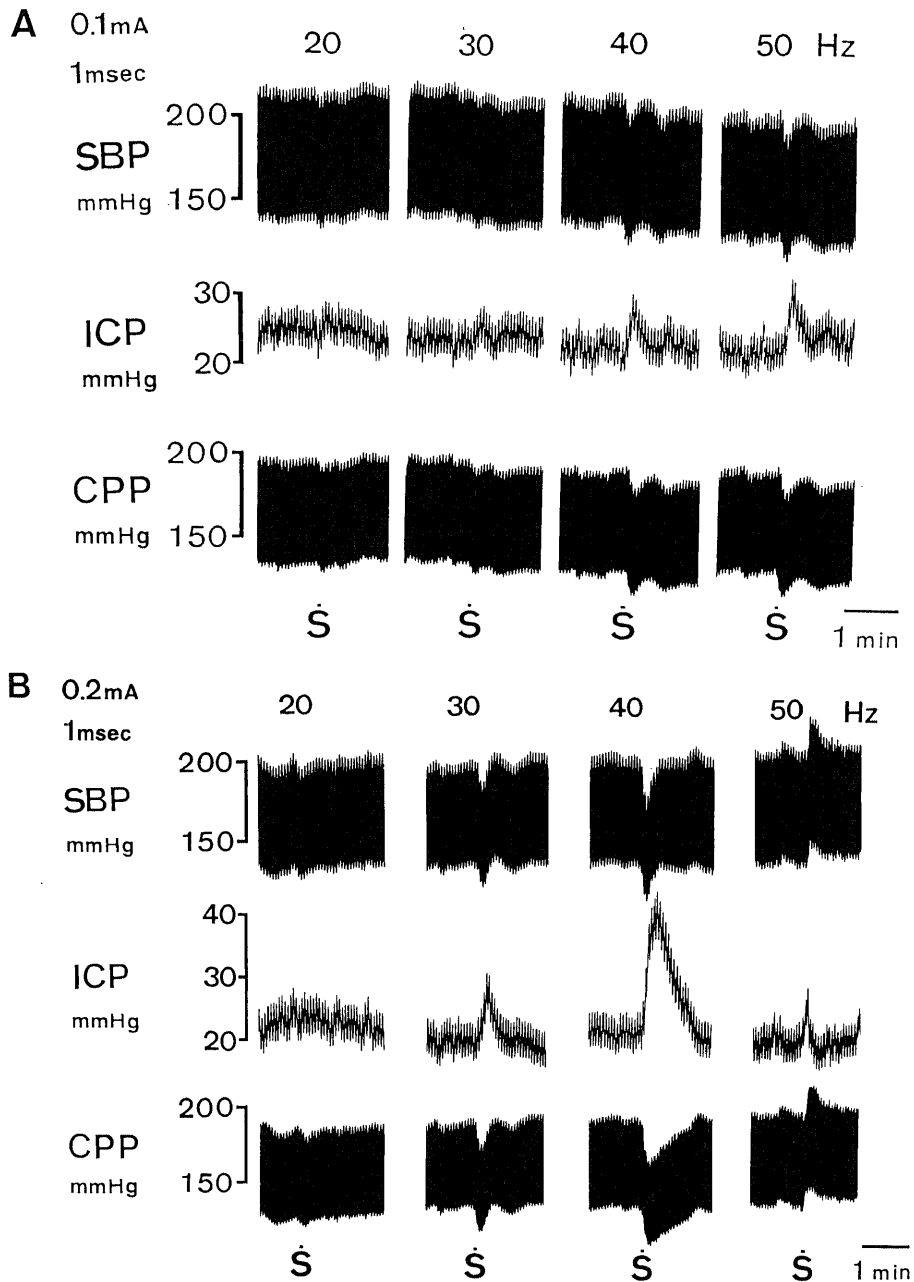


Fig. 2. Effects of electrical stimulation of the mesencephalic reticular formation. Each stimulation was given at a time marked with a dot. Stimulation parameters: A, 0.1 mA; 1 msec; 20~50 Hz; 5 sec. B, 0.2 mA; 1 msec; 20~50 Hz; 5 sec. CPP: cerebral perfusion pressure.

SBPは同期して各々28 mmHg持続20秒および15 mmHg持続20秒の単峰性の上昇を生じ、典型的な速い圧波を示した。速い圧波においてICPの反応は、SBPのそれと比較して常に小さく、位相のずれがない

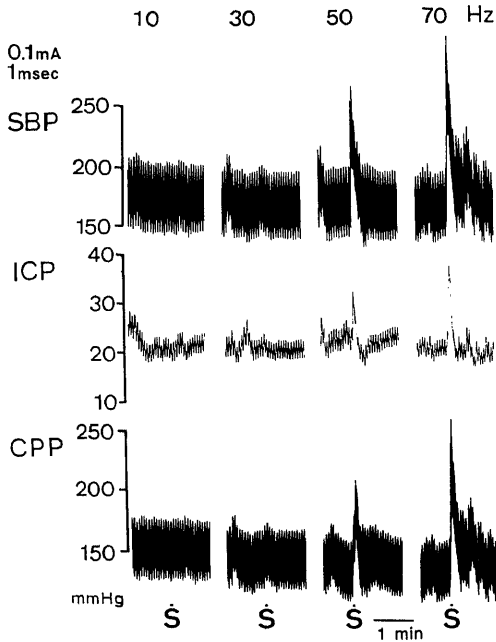


Fig. 3. Effects of electrical stimulation of the mesencephalic reticular formation. Each stimulation was given at a time marked with a dot. Stimulation parameters: 0.1 mA; 1 msec; 10 ~ 70 Hz; 5 sec.

のが常であった。本例のA、BおよびCでの反応はいずれも刺激によるSBPの昇圧反応に依存するICP変化であり、基本ICPが高度に亢進した(C)の時期において典型的な速い圧波の反応が得られた。速い圧波が得られた部位は、いずれも血液注入前における刺激で反応のパターンには若干の差はあるが、SBPの昇圧反応が得られた。

ii) 遅い圧波

図6は溶血赤血球0.19 ml/kg (1.4 ml/7.5 kg) 注入によるSBP, ICP変動の経過である。図7は血液注入前のA、血液注入後のB、C及びDの各時点におけるR11の中脳網様体の刺激によるSBP, ICP反応を示す。血液注入前(A)では、SBPは17 mmHg持続20秒下降したが、ICPの反応は得られなかった。注入3時間40分後、ICP基本圧が25 mmHgに上昇した時点(B)では、SBPは13 mmHg下降し、同期してICPは6 mmHg持続30秒上昇した。注入6時間40分後、ICP基本圧が50 mmHgに上昇した時点(C)では、SBPは13 mmHg下降し、同期してICPは40 mmHg持続1分30秒の上昇を示した。BおよびCでの反応はいずれも遅い圧波である。注入8時間20分後、ICP基本圧が120 mmHgに上昇した時点(D)では、ICPはSBPに同期して変動するのみとなり、脳血管麻痺の状態を呈した。遅い圧波の得られた部位は、血液注入前の刺激でSBP反応はないか、あるいは軽度の下降反応をきたした。

iii) プラトウ波

図8は経眼窩的に内頸動脈を穿刺しても膜下出血を生じた例のSBP, ICP変動の経過である。針を抜去

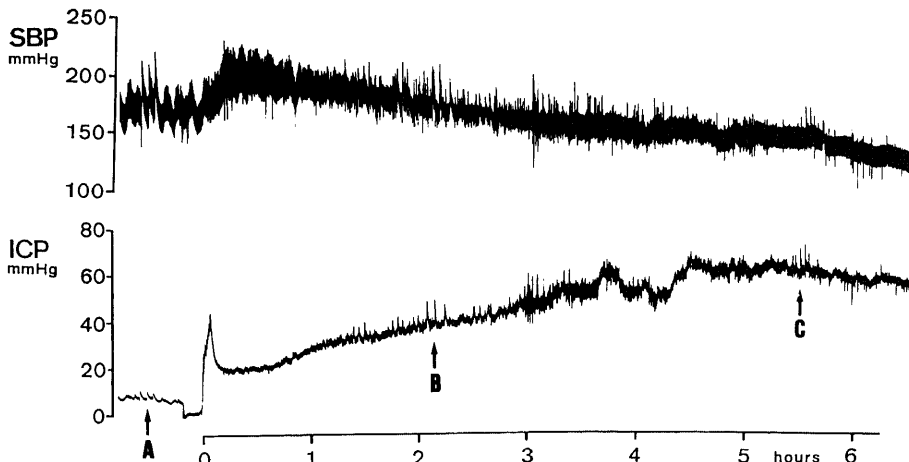


Fig. 4. SBP and ICP following subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells. Electrical stimulations were delivered at A, B and C to the mesencephalic central gray matter.

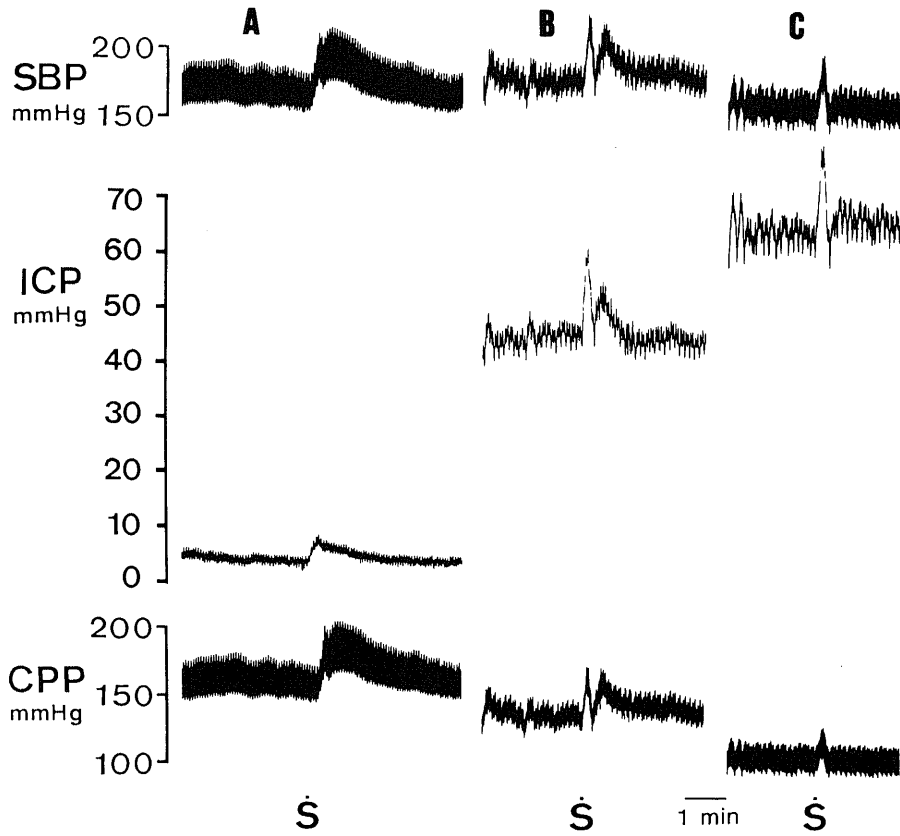


Fig. 5. Changes in SBP and ICP shown at a faster time scale. The records were obtained in the same experiment as Fig. 4. Records A, B and C were taken, respectively, at the stages marked with identical letters in Fig. 4.

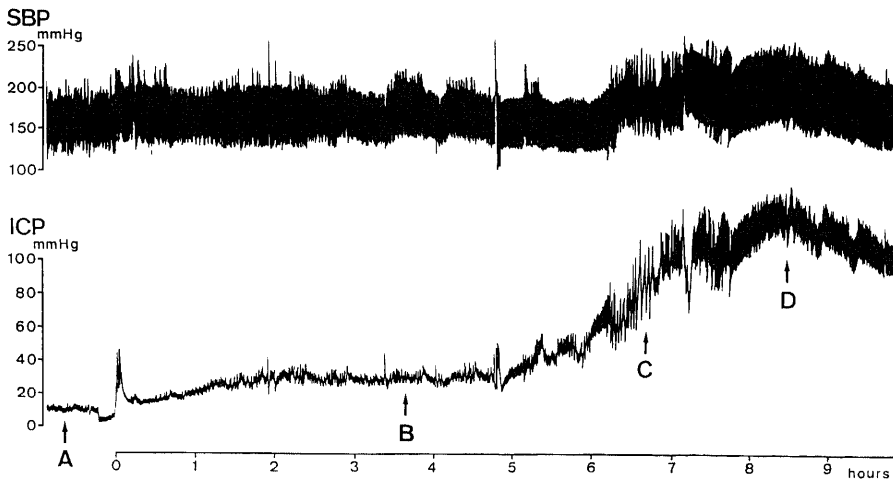


Fig. 6. SBP and ICP following subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells. Electrical stimulations were delivered at A, B, C and D to the mesencephalic reticular formation.

したにも拘わらず 30 分後および 1 時間後の時点で SBP の上昇に先行して、100 mmHg 以上に達する ICP の上昇がみられ、この現象は内頸動脈穿刺部における自発的出血によるものと考えられた。その後基本 ICP は約 50 mmHg を保ったが、穿刺 3 時間後より圧波が出現し始め、次第に振幅、持続時間ともに増加し、プラトウ波が頻発した。図 9 は穿刺後の A, B および C の各時点において、赤核より 2 mm 外側の中脳網様体 (図 10, R12 の最腹側部) の刺激による SBP, ICP 反応を示す。3 時間 50 分後、ICP 基本圧が 50 mmHg で未だ自発的プラトウ波が出現しない時点 (A) においては、SBP は一過性に 6 mmHg 下降し、同期して ICP は 15 mmHg 持続 50 秒の遅い圧波をきたした。6 時間後、ICP 基本圧が 50 mmHg で自発的プラトウ波の出現をみる時点 (B) では、SBP は一過性に 8 mmHg 下降し、同時に ICP は上昇し始め 80 mmHg に達し 5

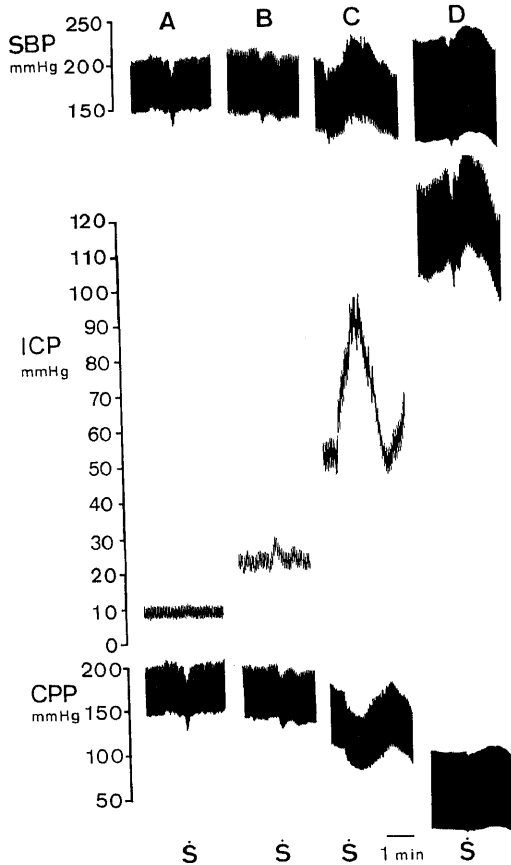


Fig. 7. Changes in SBP and ICP shown at a faster time scale. The records were obtained in the same experiment as Fig. 6. Records A, B, C and D were taken, respectively, at the stages marked with identical letters in Fig. 6.

分間持続した。10 時間 50 分後、ICP 基本圧は 35 mmHg に下がったが、自発的プラトウ波が増大して出現する時点 (C) においては、SBP は一過性に 16 mmHg 下降した後、16 mmHg 上昇した。ICP は SBP の一過性の下降と同時に上昇して約 80 mmHg に達し、台形部には SBP に同期した 10~15 mmHg 持続 10 秒の速い圧波が重畳した。同一動物において、これより背側に 1 mm 離れた部位の刺激でも、同様のプラトウ波が生じた。しかし、それよりさらに 1 mm 背側の刺激では、自発的にプラトウ波が出現する時期においても遅い圧波のみが得られた。実験終了後の検索によりくも膜下出血以外に硬膜下血腫および脳室内出血が認められた。

III. 刺激による圧波出現部位の局在

図 10 は刺激部位を組織学的に確認し得た 82 箇所につき、圧波のパターンとその局在を示す。速い圧波は 15 頭 41 箇所、橋縫線核、中脳中心灰白質、吻側橋網様体、中脳網様体および下丘の腹側に接する部位で得られた。遅い圧波は 6 頭 12 箇所を得られ、吻側橋網様体および中脳網様体に散在していた。プラトウ波は 1 頭 2 箇所、赤核より 2 mm 外側の中脳網様体で得られた。ほとんど反応を得ることができなかった部位が、27 箇所あった。

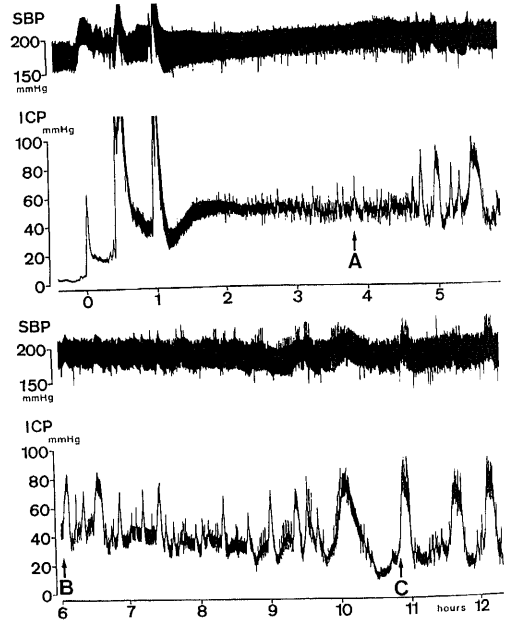


Fig. 8. SBP and ICP following subarachnoid hemorrhage made by puncture of the internal carotid artery. Electrical stimulations were delivered at 2 mm lateral to the red nucleus.

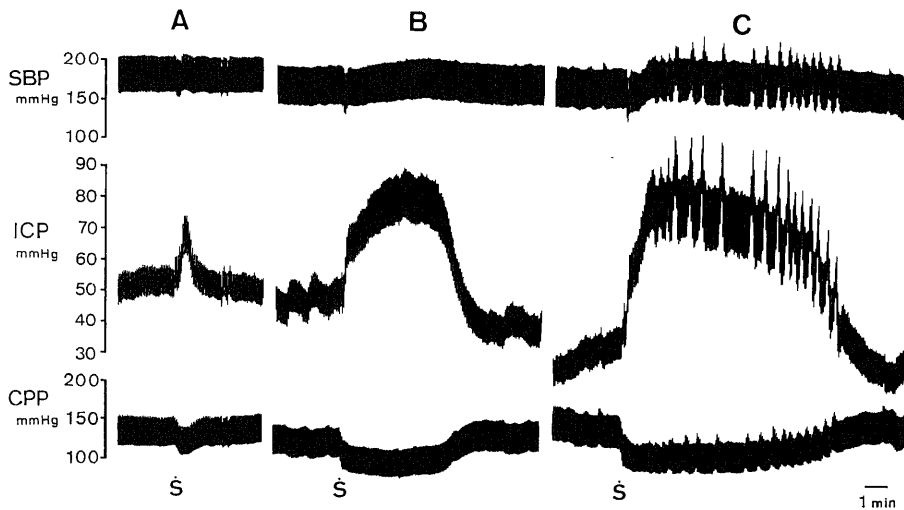


Fig. 9. Changes in SBP and ICP shown at a faster time scale. The records were obtained in the same experiment as Fig. 8. Records A, B and C were taken, respectively, at the stages marked with identical letters in Fig. 8.

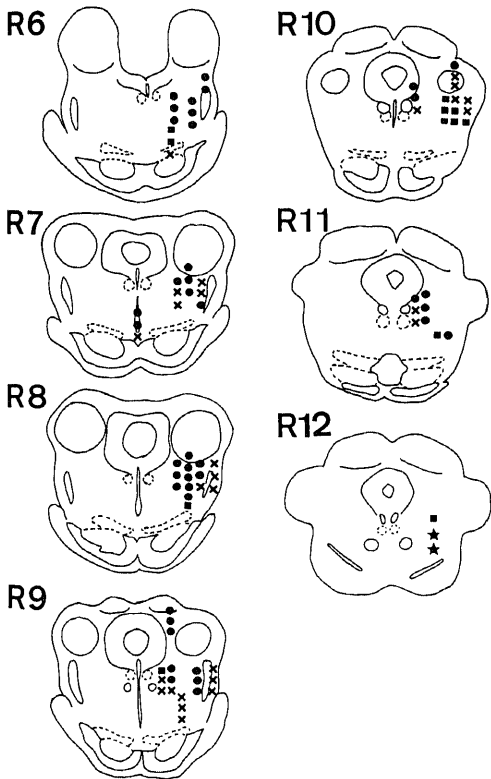


Fig. 10. Schematic drawings of frontal sections of the pons and the midbrain from 6 to 12 mm rostral (R) to external auditory meatus. Stimulation of the points marked with ●, ■, ★ and × induced fast waves, slow waves, plateau waves and no response, respectively.

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ても、2~3日を経て二次的に ICP 亢進をきたすものが多い。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り^{2)6)~8)18)}、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^{2)5)~8)18)25)}。McQueen ら¹¹⁾はイヌのくも膜下腔に自家血を注入した場合、常に ICP 亢進をきたすのには 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、定常的に ICP 亢進モデルをつくることは困難である。藤井²⁰⁾は上述の量の血球をフラン器に保存し、軽度で溶血した物質の注入が定常的に 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¹⁹⁾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、常温で加温して溶血させた物質をくも膜下腔に注入することにより定常的に ICP 亢進モデルを作製した。本研究では、辻の方法に従って溶血赤血球を作り、0.1~0.2 ml/kg をくも膜下腔に注入して、ICP 亢進モデルを作製した。また、一部の例では内頸動脈穿刺によってくも膜下出血を生じたが、ICP 亢進が生じたのは、5 例中 1 例のみであった。

Lundberg²⁷⁾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 波とよんだ。A 波は台形をなして急激に 50~100 mmHg 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、吐気を訴え、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 Cheyne-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¹⁹⁾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²⁸⁾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 の下降を伴うとした。藤井²⁶⁾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¹⁹⁾は急性実験で持続が 3~10 分の圧波を作ること成功し、これ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、これもプラトウ波に含めた。

山本ら²⁸⁾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¹⁹⁾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。Lundberg²⁹⁾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。

本研究では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。Ranck³⁰⁾は単極電極を用いて舌下神経核を 0.1~0.2 mA, 0.2 msec で刺激した場合、有効刺激の範囲は 0.5 mm であるとした。Wise³¹⁾は単極電極を用いて視床下部の摂食中枢を 20 Hz で刺激した場合、刺激効果の広がる範囲は、電流の大きさが 0.025 mA では 1/8 mm 以内、0.1 mA では 1/4~1/2 mm 以内であるとした。本研究で用いた刺激の強さは 0.1 mA, 1 msec, 40~50 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。

McQueen³²⁾は犬の脳幹電気刺激による SBP の反応を調べ、刺激頻度を増加するほど大きな反応が得られたが、一例において低頻度の刺激では降圧反応が生じ、高頻度の刺激にすると、昇圧反応に変化したと報告した。これは脳幹の昇圧点と降圧点が近接しているため、刺激頻度の増大により昇圧反応が優位に現れたと推定した。本研究でも、一例においてのみ中脳網様体の刺激で 0.2 mA, 1 msec, 5 秒間、40 Hz では降圧反応を示したが、50 Hz にすると昇圧反応が得られた。しかし、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。

Katayama ら³³⁾は、正常頭蓋内圧のネコの橋にカルバコールを注入し、プラトウ波に類似した ICP 変動を観察したが、その振幅は最大で 3.2 mmHg と小さいものであった。本研究では刺激に対する ICP 反応は、くも膜下出血前にはほとんど認められないか、あるいは小さく、くも膜下出血後、ICP 亢進が進むにつれ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が不安定あるいは過敏となり、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ようになったためとも考えられる。ICP がさらに亢進し、脳血管麻痺の状態に至ると、ICP は SBP 依存性に変動するのみとなる。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る。

刺激により誘発された圧波は速い圧波、遅い圧波およびプラトウ波の3種類に分類された。速い圧波は15頭41箇所、橋および中脳被蓋部の広い範囲から得られた。遅い圧波は6頭12箇所、吻側橋網様体および中脳網様体に散在していた。プラトウ波は1頭2箇所、赤核より2mm外側の中脳網様体で得られた。速い圧波を生じる部位はSBPの昇圧部位に相当し、遅い圧波あるいはプラトウ波を出現させた部位は

コントロール実験ではSBPが無反応かあるいは下降反応を生じた部位である。プラトウ波はICPの上昇にもかかわらず、SBPは不変かあるいはわずかに下降し、上昇しても僅少である点は、脳血管運動系に特異的に作用するものと考えられる。Langfittら³⁴⁾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自己調節によるものではなく、一次的血管拡張によるものであるとした。Nakaiら³⁵⁾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一次的血管拡張によるものとした。

プラトウ波の出現機序について林ら³⁶⁾は脳脊髄液吸収系の障害が関与しているとした。さらにプラトウ波出現時の脳血流をsingle photon emission computed tomographyにより観察し、脳幹部の血流が低下していないことを報告した³⁷⁾。Furuseら³⁸⁾は頭蓋腔からの導出静脈系の環流障害が頭蓋腔の緊張化をひきおこし、プラトウ波出現にかかわっているとした。Rosnerら³⁹⁾はネコを用いた外傷実験でプラトウ波出現に成功し、その出現機序に関し、SBPの低下はCPPの低下を起し脳血管自己調節機能で脳血管の拡張を来し、この事は更にICPを高め、この状態がある程度続くとSBPの昇圧反応を来しプラトウ波は消失すると主張し、従ってプラトウ波の発生は脳血管自己調節能に基づくものと主張した。本研究においてプラトウ波は内頸動脈穿刺によりくも膜下出血を生じ、脳室内出血および硬膜下血腫を合併していた例に認められ、しかも刺激によりプラトウ波が誘発されたのは自発的にプラトウ波が発生している時期に限られた。この実験例の同一部位の刺激において時間の経過とともに遅い圧波からプラトウ波への移行が認められた。したがって、プラトウ波発現のための条件が整えば、遅い圧波が得られた部位の中には刺激でプラトウ波が生じる部位が含まれている可能性が示唆された。

Matsudaら⁴⁰⁾はプラトウ波出現時に著明な脳血管抵抗の減少を認め、脳血管拡張によるものであるとした。Lundbergら⁴¹⁾はプラトウ波出現時の脳血管撮影で脳血管の拡張を観察した。大日方⁴²⁾はプラトウ波出現時において椎骨動脈の血流の著明な増加を観察した。本研究において短時間(5秒間)の刺激で3分以上持続するプラトウ波が生じることから、電気刺激が脳血管拡張を引き起こす引き金として働き、プラトウ波が発現したと推測される。

脳血管の神経支配に関する知見には数多くのものがあり、近年実質内毛細血管レベルにも血流調節機構の存在することが証明されてきた。Falckら⁴³⁾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

付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、Hartmanら⁴⁴⁾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。Edvinssonら⁴⁵⁾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、その蛍光反応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。Swansonら⁴⁶⁾は上頸神経節摘出5-hydroxy-dopamine処置ラット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群の細胞群が存在することが証明されている^{47)~49)}。Ungerstedtら⁵⁰⁾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。Jonesら⁵¹⁾は青斑核からの主な上行路は中脳中心灰白質の腹外側部を通るとした。Mooreら⁵²⁾は中脳縫線のセロトニン含有神経からの上行路は腹側被蓋部を通り、内側前脳束へ入ることを証明した。

Kabatら²¹⁾は視床下部外側野の刺激にてSBP上昇を認め、その下行路は傍室線維の背側部を通過して中心灰白質に至るとした。Magoun²²⁾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。Wangら⁵³⁾は橋を電気刺激し、血圧上昇反応を生じるのは、中心灰白質と被蓋部であり、血圧下降を生じるのは、腹側被蓋部であるとした。また、視床下部の血管運動中枢の遠心路は延髄外側網様体の大きな範囲を占めるとした⁵⁴⁾。Eliasson²³⁾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血管拡張経路の存在を推定した。

LeBeauら⁵⁵⁾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-橋-視床下部経路の遮断による神経性のものとし、Obradorら⁵⁶⁾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、脳腫脹も発生することを認めた。Langfittら³⁴⁾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の増加することを見た。Molnárら⁵⁷⁾は延髄を刺激して脳血流の減少を見、これ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⁵⁸⁾、Stoicaら⁵⁹⁾は脳幹網様体の電気刺激で、脳血流が著しく増加することを示した。Raichleら⁶⁰⁾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。

林⁸⁾は圧波出現時における脳波を記録し、速い圧波出現時には橋網様体に発作波がみられ、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認められるとしている。宗本⁶¹⁾は ICP 亢進の準備段階にて橋および中脳網様体の刺激は速い圧波を生じ、視床下部の刺激は、遅い圧波を生じたと述べた。また、延髄への pentobarbital 注入によりすべての圧波の消失を観察した。二見²⁰⁾は視床下部の電気刺激では速い圧波の発生は少ないとし、むしろ遅い圧波、プラトウ波の発生を多くみた。大日方⁴²⁾は延髄網様体の広い範囲で速い圧波を誘発し、孤束核近傍の刺激でプラトウ波を発生せしめ得たが、この現象は上位脳幹の圧波発生機構を賦活するものと推定した。辻¹⁹⁾は延髄外側網様体の穿刺により出血を生じた例に自発的プラトウ波が発生し、外側網様体オリブ核背外側部を刺激すると、速い圧波に続いてプラトウ波の発生を見た。本研究において、刺激による圧波の約 3/4 は速い圧波であり、橋および中脳被蓋部の広い範囲で誘発され、遅い圧波、プラトウ波は橋および中脳網様体で生じた。これらの事実は、速い圧波の発生には視床下部よりも下位脳幹の方が強く関与し、遅い圧波、プラトウ波の発生には視床下部、中脳および橋の関与が強く、これらの機構は、また延髄からの求心路によっても賦活されることを示唆する。

結 論

イヌを用いても膜下出血による ICP 亢進モデルを作製し、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、以下の結果を得た。

1. ICP 亢進の初期あるいは中期での橋上部および中脳下部の刺激により、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の 3 種類の圧波が生じた。

2. 速い圧波は橋および中脳被蓋部の広い範囲で、遅い圧波は吻側橋網様体および中脳網様体で、プラトウ波は赤核より 2 mm 外側の中脳網様体でそれぞれ誘発され、刺激による圧波出現部位の局在が示された。

3. 遅い圧波が生じた部位で時間の経過と共に反応が増大し、プラトウ波に移行した例があり、遅い圧波とプラトウ波との関連が示唆された。

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りました藤井博之講師他教室員の皆様に深く感謝致します。

文 献

- 1) Nornes, H. & Magnas, 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, 埴生知則: 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. *Excepta 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. 十全医会誌, 93, 173-189 (1984).

20) 二見一也: 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. 十全医会誌, 94, 108-121 (1985).

21) Kabat, H., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.: Electrical stimulation of points in the forebrain and midbrain. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 34, 931-955 (1935).

22) Magoun, H. W.: Descending connections from the hypothalamus. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 20, 270-285 (1940).

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

24) Lim, R. K. S., Liu, C. N. & Mofitt, R. L.: A stereotaxic atlas of the dog's brain. C. C. Thomas (ed.), Springfield, Illinois, 1960.

25) Ecker, A.: Irregular fluctuation of elevated cerebrospinal fluid pressure. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 74, 641-649 (1955).

26) 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).

27) Lundberg, N.: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, 36, (Suppl. 149), 1-193 (1960).

28) 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).

29) Lundberg, N.: Monitoring of the intracranial pressure. *In* M. Critchley, J. L. O'Leary & B. Jennett (eds.), *Scientific Foundation of Neurology*, p.356-371, William Hetheman Medical Books Ltd., London, 1972.

30) Ranck, J. B. Jr.: Which elements are excited

in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.*, 98, 417-440 (1975).

31) Wise, R. A.: Spread of current from monopolar stimulation of the lateral hypothalamus. *Am. J. Physiol.*, 223, 545-548 (1972).

32) McQueen, J. D.: Role of the brainstem in blood pressure regulation in the dog. *Neurology*, 4, 1-13 (1954).

33) Katayama, Y., Nakamura, T., Becker, D. P. & Hayes, R. L.: Intracranial pressure variations associated with activation of the cholinceptive pontine inhibitory area in the unanesthetized drug-free cat. *J. Neurosurg.*, 61, 713-724 (1984).

34) Langfitt, T. W. & Kassell, N. F.: Cerebral vasodilatation produced by brain-stem stimulation: neurogenic control vs. autoregulation. *Am. J. Physiol.*, 215, 90-97 (1968).

35) Nakai, M., Iadecola, C., Ruggiero, D. A., Tucker, L. W. & Reis, D. J.: Electrical stimulation of 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).

36) 林 実, 古林秀則, 半田裕二, 河野寛一, 兜 正則, 石井久雅, 山本信二郎: プラトウ波の出現条件に関する検討. 脳神経, 36, 1127-1133 (1984).

37) 林 実, 古林秀則, 河野寛一, 半田裕二, 野口善之, 白崎直樹, 広測敏士: プラトウ波出現時における脳血流動態. 脳神経, 38, 685-691 (1986).

38) Furuse, M., Kuchiwaki, H., Hasuo, M., Nakaya, T., Toyama, K., Asano, Y., Teruoka, M., Kageyama, N. & Ikeyama, A.: The pathogenesis of pressure waves. *Neurol. Med. Chir.*, 22, 37-42 (1982).

39) Rosner, M. J. & Becker, D. P.: Origin and evolution of plateau waves. *J. Neurosurg.*, 60, 312-324 (1984).

40) Matsuda, M., Yoneda, S., Handa, H. & Gotoh, H.: Cerebral hemodynamic changes during plateau waves in brain-tumor patients. *J. Neurosurg.*, 50, 483-488 (1979).

41) Lundberg, N., Cronqvist, S. & Kjallquist, A.: Clinical investigation on interrelations between intracranial pressure and intracranial hemodynamics. *Prog. Brain Res.*, 30, 69-75 (1968).

42) 大日方千春: 実験的くも膜下出血における延髄

電気刺激による圧波の発生. 十全医会誌, 96, 391-408 (1987).

43) Falck, B., Mchedlishvili, G. I. & Owman, C.: 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 β -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, C.: Are brain vessels innervated also by central (non-sympathetic) adrenergic neurons? *Brain Res.*, 63, 496-499 (1973).

46) 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).

47) Dahlström, 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).

48) 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).

49) 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).

50) Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.* (Suppl. 367), 1-49 (1971).

51) Jones, B. E. & Moore, R. Y.: Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res.*, 127, 23-53 (1977).

52) Moore, R. Y., Halaris, A. E. & Jones, B. E.: Serotonin neurons of the midbrain raphe: Ascending projections. *J. Comp. Neurol.*, 180, 417-438 (1978).

53) Wang, S. C. & Ranson, S. W.: Autonomic response to electrical stimulation of the lower brain stem. *J. Comp. Neurol.*, 71, 437-455 (1939).

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

55) LeBeau, J. & Bonvallet, M.: Oedeme aigu du cerveau par lesion du tronc cerebral. *C. R. Soc. Biol.*, 127, 126-128 (1938).

56) Obrador, S. & Pi-Suner, J.: Experimental swelling of the brain. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 49, 826-830 (1943).

57) 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).

58) 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).

59) 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).

60) 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).

61) 宗本 滋: 急性頭蓋内圧亢進における頭蓋内圧変動の神経機序. 十全医会誌, 88, 53-67 (1979).

Pressure Waves Induced by Electrical Stimulation of Upper Pons and Lower Midbrain in Dogs with Experimental Subarachnoid Hemorrhage Yuzaburo Kogure, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juen Med. Soc., 96, 1042—1055 (1987)

Key words: intracranial pressure, subarachnoid hemorrhage, electrical stimulation, rostral pontine reticular formation, mesencephalic reticular formation

Abstract

Neurogenic mechanisms of pressure waves were investigated by means of electrical stimulation of the upper pons and the lower midbrain of 32 dogs in which subarachnoid hemorrhage had been induced experimentally. The dogs were slightly anesthetized, immobilized and artificially respired. After subarachnoid infusion of red blood cells, continuous recordings of systemic blood pressure (SBP), intracranial pressure (ICP) and cerebral perfusion pressure (CPP) were made simultaneously. At the stage of increased ICP, pressure waves were induced by electrical stimulation of the upper pons and the lower midbrain from 6 to 12 mm rostral to external auditory meatus. Stimulation parameters, i.e., intensity, duration and frequency, were kept constant at 0.1 mA, 1 msec and 40~50Hz, respectively, throughout experiments. The induced pressure waves were classified into three types: fast, slow and plateau waves. Fast waves had a duration of 10~30 sec, being associated with a marked increase in SBP. They were induced by stimulation of 41 points in various portions of the pontine and mesencephalic tegmentum. Slow waves had a duration of 30 sec to 3 min, being associated with no change or a decrease in SBP. They were induced by stimulation of 12 points in the rostral pontine reticular formation and the mesencephalic reticular formation. Plateau waves had a duration of 3 min or more, being associated with no change or a decrease in SBP. They were induced by stimulation of 2 points in the mesencephalic reticular formation 2 mm lateral to the red nucleus, where slow waves had been induced earlier. These results suggest that the pontine and mesencephalic tegmentum are closely concerned with the production of fast waves; the rostral pontine reticular formation and the mesencephalic reticular formation are concerned with that of slow waves and plateau waves. In addition, plateau waves are suggested to have a relation to slow waves.