

ネコ橋尾側腹外側部(持続性吸息中枢)刺激の横隔神経放電および延髄呼吸性ニューロンにおよぼす影響

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/2297/9054

ネコ橋尾側腹外側部（持続性吸息中枢）刺激の横隔神経放電 および延髄呼吸性ニューロンにおよぼす影響

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）

池 田 正 人

（昭和58年1月31日受付）

橋尾側部の持続性吸息中枢（以下 APC と略）が呼吸機構におよぼす影響について検索した。浅麻酔非動化したネコの橋尾側腹外側部を電気刺激して横隔神経の自発放電および延髄呼吸性ニューロンの変化を観察した。Nucleus olivaris superior の近傍を電気刺激（2～5 V, 20～100 Hz）すると、横隔神経が持続的に放電する持続性吸息反応が出現し、少数ではあるが放電が停止する持続性呼息反応が出現した。APC の外側部電気刺激で横隔神経に、6.4～7.5 msec の潜時の誘発電位を認めた。142 単位の延髄呼吸性ニューロン（吸息性 92 単位、呼息性 25 単位、phase spanning 型 25 単位）を孤束核および疑核近傍より記録した。122 単位について、APC 電気刺激による変化を検索した。105 単位（吸息性 73 単位、呼息性 14 単位、phase spanning 型 18 単位）のニューロンは、呼吸リズムの変化に一致して自発発射し、残りの 17 単位（吸息性 6 単位、呼息性 9 単位、phase spanning 型 2 単位）が、APC 電気刺激に反応して誘発発射を生じた。しかしこれらの場合、横隔神経に同時に誘発電位を生じたものは 1 例もなかった。誘発発射を示した 15 単位のニューロンは外側網様体に、2 単位は孤束近傍に存在した。同側 APC 刺激で誘発発射したものが 16 単位、同側、対側いずれの APC 刺激にも誘発発射したものが 1 単位あった。潜時は、2.2～12.7 msec であり、両側に誘発発射したニューロンでは、同側には、7.5 msec、対側には、11.5 msec の潜時を持った。以上の結果より、橋尾側腹外側部に持続性吸息中枢（APC）が存在し、同部は延髄呼吸性ニューロンと線維あるいはシナプスによる連絡を持ち、一部は横隔神経に直接連絡を持ち、呼吸リズムの形成に影響を与える事が証明された。

Key words apneustic center, caudal pons, phrenic discharges, medullary respiratory neuron, electrical stimulation

呼吸運動は生体内環境および外環境の変化に応じて、多くの神経性および化学的調節機転により制御されている。しかし脳幹それ自体は呼吸のリズムを形成し維持する自律機能を持つ。1923年 Lumsden¹⁾は、ネコの脳幹切断実験により、橋吻側部に存在する呼吸調節中枢が橋尾側部の持続性吸息中枢の活動を周期的に抑制する事により、正常な呼吸のリズムが形成されるとした。以来呼吸リズム形成には橋の存在が不可欠とする説^{1)~6)}と、延髄自体に呼吸リズムを形成する機能が

あるとする説^{7)~11)}がある。

Ngai ら¹²⁾、Baxter ら¹³⁾は脳幹の電気刺激実験により、持続性吸息中枢が、橋尾側外側網様体に存在するとした。Cohen ら¹⁴⁾、Kahn ら¹⁵⁾は橋呼吸性ニューロンの検索において、nucleus pontis caudalis, nucleus gigantocellularis に呼息から吸息への phase spanning 型ニューロンが存在し、これが呼息を中断させる働きを持つと主張した。延髄呼吸性ニューロンは孤束核、疑核、後疑核およびその近傍に多く存在するが、一括

Effects of Electrical Stimulation of the Caudal Ventrolateral Pons (Apneustic Center) upon Phrenic Discharges and Medullary Respiratory Neurons in Cats. Masato Ikeda, Department of Neurosurgery, (Director: Prof. S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University.

して、腹外側群にわけられ¹⁶⁾、背内側群の呼吸性ニューロンからは横隔神経運動ニューロンへ線維を投射し¹⁷⁾¹⁸⁾、腹外側群の呼吸性ニューロンからは補助呼吸筋運動ニューロンへの投射が証明されている¹⁹⁾。

本研究ではネコ橋尾側外側部(持続性吸息中枢)の電気刺激が横隔神経の放電および延髄の呼吸性ニューロンの発射におよぼす影響を検索した。

対象および方法

体重2.0~4.4 kgの成ネコ36匹を使用した。ペントバルビタール25 mg/kgを静注麻酔し、気管切開し、カニューレを挿入し、大腿静脈より静脈路を確保した。パンクロニウムブロマイド静注により非動化とし、人工呼吸器で陽圧呼吸を維持した。標準換気量として毎回換気数33回、毎回換気量を7 ml/kgとした。仰臥位にし右前頸部胸鎖乳突筋前縁に沿った線状皮切を加え、右横隔神経を露出し、手術顕微鏡下に神経を剝離し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、後に背側より到達しうるように準備した。

肺伸展受容器からの迷走神経、深部知覚を介した求心性入力、呼吸中枢のリズム形成に影響する²⁰⁾²¹⁾。非動化動物の横隔神経の自発放電は、人工呼吸器の周期に同期することがあり迷走神経を切断するとその影響が消失することが報告されている²²⁾²³⁾。従って、全例においてこの影響を除くために、両側迷走神経を切断した。筋肉および皮膚を縫合しネコを腹臥位にした後、頭部を定位脳固定装置に眼窩下縁—外耳孔面を水平より35°前屈させて固定し、下位脳幹定位脳座標²⁴⁾を利用できるようにし、さらに、第7頸椎の棘突起を定位脳固定装置の付属器具で固定した。後頸部正中より約2 cm右側にて正中に沿って線状皮切を加え筋肉を切離し結紮糸の目印のついた横隔神経を同定した。

橋尾側部電気刺激および延髄呼吸性ニューロンの単位発射記録のために、後頭部から後頸部にかけて正中切開を加え、デンタルドリルおよび碎骨鉗子を用いて、後頭下開頭、第1頸椎の椎弓を切除し、小脳を一部吸引除去し第4脳室底より延髄下部までを露出した。橋、延髄の露出部位ならびに横隔神経は、乾燥冷却を防ぐため36~37°Cに加温した流動パラフィンを置いた。手術創、圧点は1%リドカインを注入し、実験室の温度は27°C、湿度は70%に保ち動物は温水パッドにて直腸温36~37°Cに維持した。大腿動脈にカニューレを挿入しトランスデューサー(日本光電、MP-4)によって血圧をモニターした。

橋尾側部電気刺激は下位脳幹定位座標²⁴⁾を用い、外耳孔の高さより尾側3.0 mmの部分で正中より1 mm間隔に直径約0.3 mm、内芯約0.1 mmの同心円

電極を垂直に刺入し、0.5 mm間隔に電気刺激を試みた。電気刺激装置(日本光電、SS-101 J)よりアイソレーター(日本光電、SEN 1101)を介して、0.5 msec、1~5 V、1~100 Hzの矩形波電流を使用した。横隔神経の自発放電の記録には白金双極電極を用い、高入力インピーダンス前置増幅器(日本光電、AVZ-8)およびCR増幅器(日本光電、RB-2)により増幅し、オシロスコープ(日本光電、VC-9)にて観察した。延髄の呼吸性ニューロンの単位発射の記録には、先端1~2 μmの3 M NaClを満たした微小ガラス電極を用い、電極の抵抗は4~10 MΩであった。単位発射の記録はすべて単極誘導で行い、不関電極は後頸筋においた。微小電極用増幅器(日本光電、MEZ-8101)で増幅し、サウンドモニターを用いながらオシロスコープ(日本光電、VC-9)で観察した。延髄呼吸性ニューロンの単位発射、横隔神経の自発放電、これらの積分値、および血圧の記録は、インク書きオシログラフ(日本光電、WI-180 M)あるいは直記式電磁オシログラフ(横河電機、Type 2901)を用い、必要に応じて磁気テープレコーダー(SONY、DFR-3715)で記録した。増幅器の時定数は、延髄呼吸性ニューロンの単位発射の記録には0.01秒、横隔神経の自発放電の記録には0.3秒、各々の積分の記録には2.0秒とした。橋尾側部電気刺激により延髄呼吸性ニューロンが誘発発射された場合、データ処理装置(日本光電、ATAC-450)を使用して、その潜時ヒストグラムを作製しX-Yプロッター(HEWLETT PACKARD、7225 A PLOTTER)で記録した。横隔神経に誘発電位がみられた場合には、データ処理装置にて30回加算してX-Yプロッターで記録した。

延髄呼吸性ニューロンの分布は、孤束核¹⁸⁾²⁵⁾、疑核²⁶⁾、後疑核¹⁹⁾を中心とする網様体に多く存在している。このことを考慮して、門を中心として吻側1.0 mmより尾側2.0 mmまでの範囲で0.5 mm間隔に、延髄呼吸性ニューロンを検索した。記録部位に関しては門を標準点として、下位脳幹定位座標²⁴⁾を利用した。持続性吸息反応を得られた部位で、電極内芯を陰性とし30 μAの直流電流で約30秒間通電した後、10%のホルマリンにて固定し、セロイジン包埋により連続切片(30 μm)を作製し、Nissl染色を行い刺激部位を確認した。

成 績

I. 橋尾側部の電気刺激による横隔神経の自発放電の変化

1. 刺激部位と呼吸反応

図1は橋尾側部における電気刺激部位と横隔神経の自発放電のパターンを示す。Nucleus olivaris superior

およびその近傍の腹外側部の電気刺激 (5 V, 50 Hz) により, 横隔神経の自発放電は次の3つの型に分類された。A: 呼吸相が短縮し殆んど横隔神経は持続的に放電する持続性吸息反応 (図1, A), B: 横隔神経の自発放電が, 電気刺激により停止し, 持続性吸息反応を示すもの (図1, B), C: 5~100 Hz の電気刺激によって吸息促進のみならず, 各刺激に誘発発射を生ずるもの (図1, C)。A型の反応は nucleus olivaris supreior を中心として内側および外側に比較的広い範囲に得られた。これに対し B型の反応は 36匹の動物のうち3匹のみに, nucleus olivaris supreior およびその背側8ヶ所の刺激で得られ, この群の動物では A型の反応は得られなかった。C型の反応は3匹の動物に nucleus olivaris supreior およびその外側部の7ヶ所の刺激で得られ, この群の動物では僅かに刺激部位を変えることによって A型の反応を生じた。一方 Lemniscus medialis およびその近傍の刺激により横隔神経の自発

放電は周期の短縮と減弱 (図1, D) を示したが, 本研究ではその詳細を省略した。図2は, A型の持続性吸息反応を生じた1例の刺激電極の先端の位置を示す。以下の実験では電気刺激を A型の持続性吸息反応を生ずる部位 (apneustic center, 以下 APC と略) について検索した。

2. 刺激のパラメーター

図3は, APC 刺激電圧を 5 V と一定にし, その刺激頻度を変化した場合の効果を示す。20 Hz より横隔神経の放電の周期の短縮を認め, 吸息が促進され, 100 Hz では呼吸相が消失し, 横隔神経は持続的に放電する持続性吸息反応を示した。図4は, APC 刺激頻度を 50 Hz に一定とし, 電圧を変化した場合の効果を示す。2 V より横隔神経の放電が短縮し, 呼吸がしだいに短縮し 5 V では呼吸相が殆んど消失し, 横隔神経は持続的に放電し, 持続性吸息反応を示した。上述の如く APC を刺激した場合, 弱い刺激あるいは刺激頻度が少ない場合に

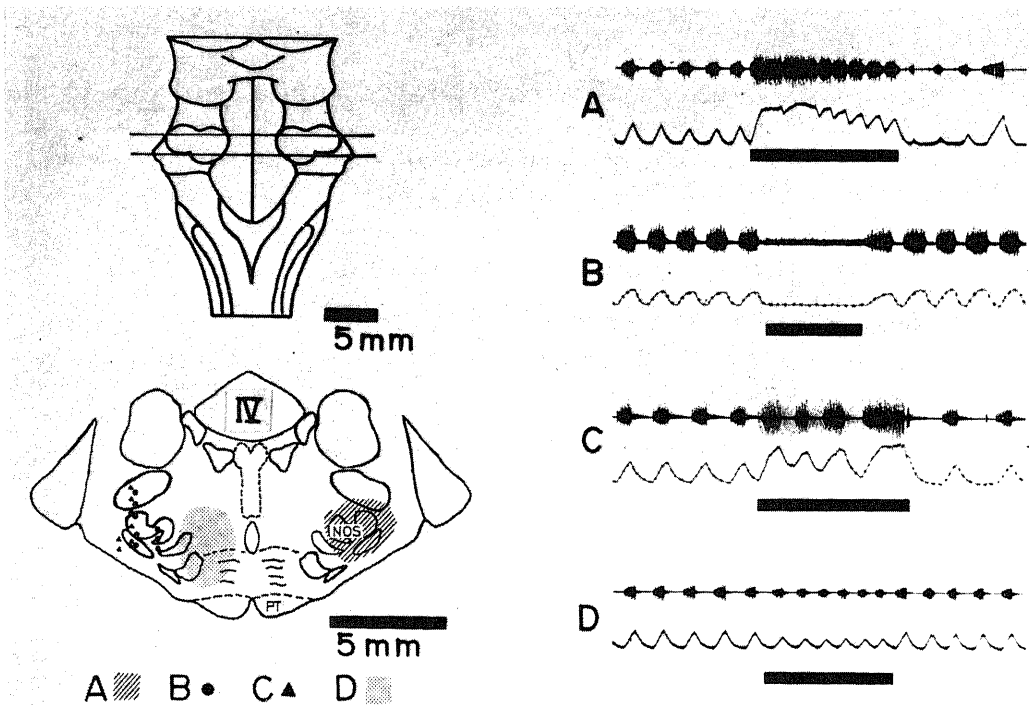


Fig. 1. Effects of the electrical stimulation in the caudal pons upon phrenic discharges. The stimulations of the superior olivary nucleus and its adjacent area (area A, APC) increase and sustain phrenic discharges (A). The stimulations of the almost same area (area B) arrest phrenic discharges (B). The stimulations of lateral area of APC (area C) produce evoked potentials in the phrenic nerves (C). The stimulations in the ventromedial region (area D) accelerate respiratory rhythm and decrease phrenic discharges (D). Upper trace, phrenic discharges; Lower trace, integrations of phrenic discharges; Heavy bars, electrical stimulations (0.5 msec, rectangular waves, 5 V, 50 Hz in A, B, D and 5 Hz in C). NOS, nucleus olivaris superior; PT, tractus pyramidalis; IV, ventriculus quartus.

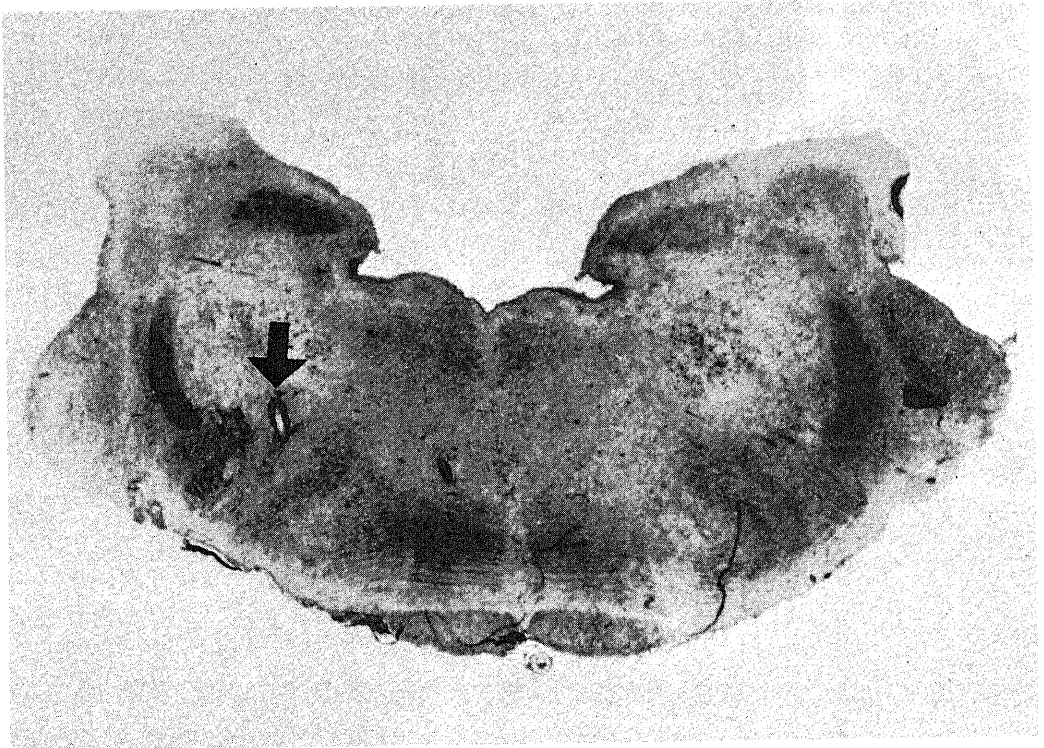


Fig. 2. A section ($30\ \mu\text{m}$) of caudal pons stained with cresyl violet. Arrow shows the site of stimulation which produced apneusis.

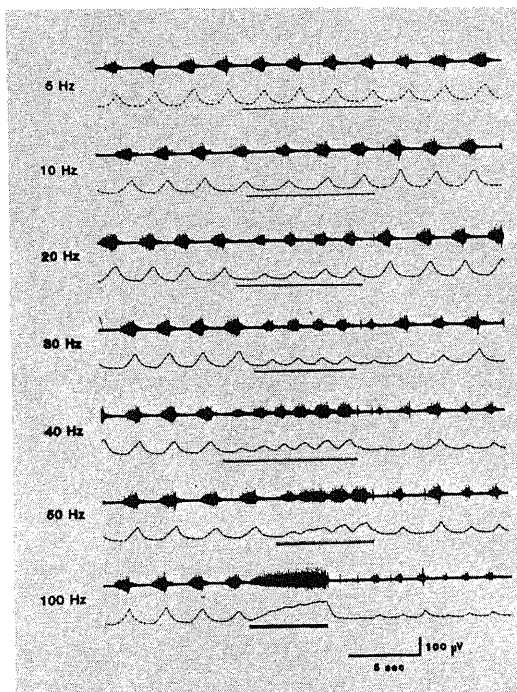


Fig. 3. Effects upon phrenic discharges by varying frequency of APC stimulation (5 V). Respiratory rhythm begins to accelerate at 20 Hz and phrenic discharges are sustained by 50 and 100 Hz stimulations. Upper trace, phrenic discharges; Middle trace, integrations of phrenic discharges; Lower trace, electrical stimulations.

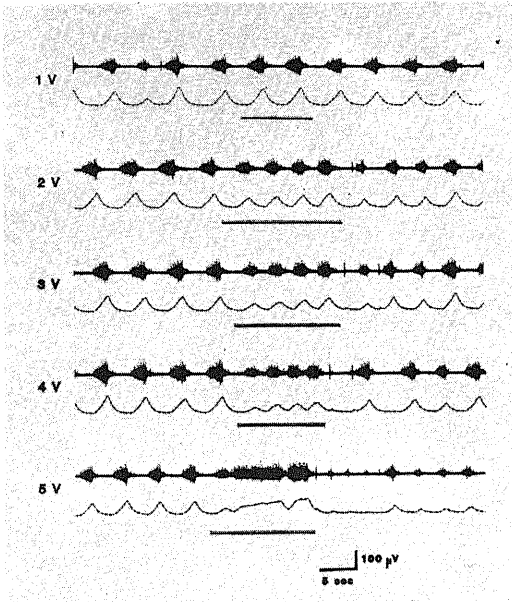


Fig. 4. Effect upon phrenic discharges by varying intensity of APC stimulation (50 Hz). Respiratory rhythm begins to accelerate at 2 V and phrenic discharges are sustained by 5 V stimulations. Upper trace, phrenic discharges; Middle trace, integrations of phrenic discharges; Lower trace, electrical stimulations.

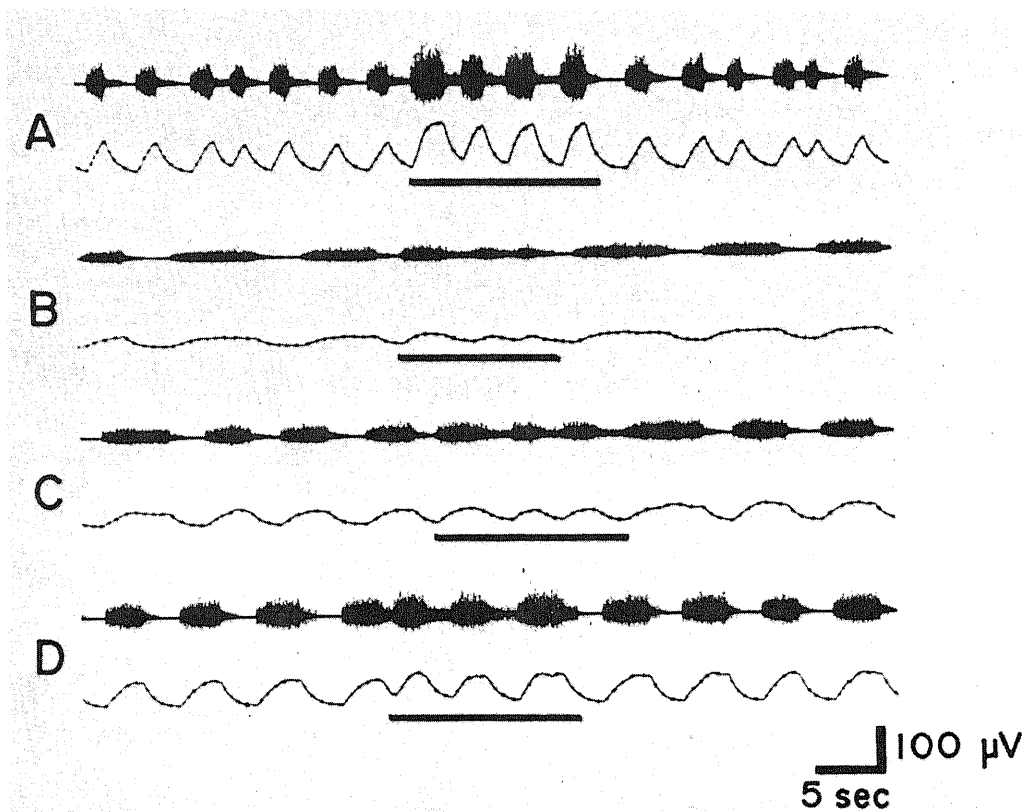


Fig. 5. The influence of anesthesia on respiratory response provoked by APC stimulation. A: control record before an administration of pentobarbital; B: about 20 sec after an administration of pentobarbital (3 mg/kg wt.); C: 15 min later; D: 30 min later. Upper trace, phrenic discharges; Lower trace, integrations of phrenic discharges; Horizontal bars, electrical stimulations.

は呼息相が短縮して吸息促進反応を生じ、十分な強さの刺激によってはじめて持続性吸息反応を生じた。

3. 横隔神経自発放電および APC 電気刺激におよぼす麻酔の影響

図 5 は、APC 刺激による呼吸反応に対するペントバルビタール投与の効果を示す。コントロール実験では APC 刺激により著明な吸息促進反応を生じたが、3.0 mg/kg 量の薬剤静注後約 20 秒で、横隔神経の自発放電は減弱し、周期も延長するが、APC 電気刺激により、放電の周期は短縮し、吸息促進反応が認められた。15 分後、および 30 分後と、横隔神経の自発放電は次第に増大回復し、自発放電の周期も短かくなる。一方、APC 刺激は一樣に吸息促進反応を生じた。上述の如く、浅い麻酔で、呼吸の周期ならびに横隔神経放電の強さに影響を来たすが、APC 刺激に対する吸息促進の効果には認むべき影響を与えなかった。

4. 横隔神経誘発電位

APC の外側部の電気刺激により、横隔神経に誘発電位を記録されたのは、3 匹の動物につき 7 点であり、いずれも同側性であった。その 1 例を図 6 に示す。その立ち上がり潜時は、6.4~7.5 msec、持続は約 15 msec であり、5 Hz より 50 Hz の電気刺激に対して明確な誘発電位が認められたが、100 Hz 刺激では誘発電位が

重畳して認められた。

II. 延髄呼吸性ニューロンと APC 電気刺激

門を指標として吻側 1.0 mm より尾側 2.0 mm の範囲より 142 単位の呼吸性ニューロンが記録された。その分布を図 7 に示す。呼吸性ニューロンの分布は、孤束核および疑核とその間の網様体にその多くが集中していた。吸息性ニューロン 92 単位、呼息性ニューロン 25 単位、発射が両相にまたがる phase spanning 型ニューロン 25 単位 (吸息→呼息 20 単位、呼息→吸息 5 単位) であった。(表 1) 吸息性ニューロンは門より吻側 1.0 mm から尾側 1.0 mm の範囲に 92 単位中 81 単位 (88%) が存在したが、呼息性ニューロンは同じ範囲に 25 単位中 18 単位 (72%) が存在し、吸息性ニューロンに比較して呼息性ニューロンは尾側に存在する割合が高かった。これらのニューロンのうち、APC 電気刺激し得た吸息性 79 単位、呼息性 23 単位、phase spanning 型 20 単位、計 122 単位の呼吸性ニューロンについて刺激の影響を検索した。

1. Rhythmic neurons

APC 電気刺激の有無にかかわらず、呼吸のリズムに一致して発射するニューロンである。吸息性ニューロン 73 単位、呼息性ニューロン 14 単位、phase spanning 型ニューロン 18 単位、計 105 単位であった。

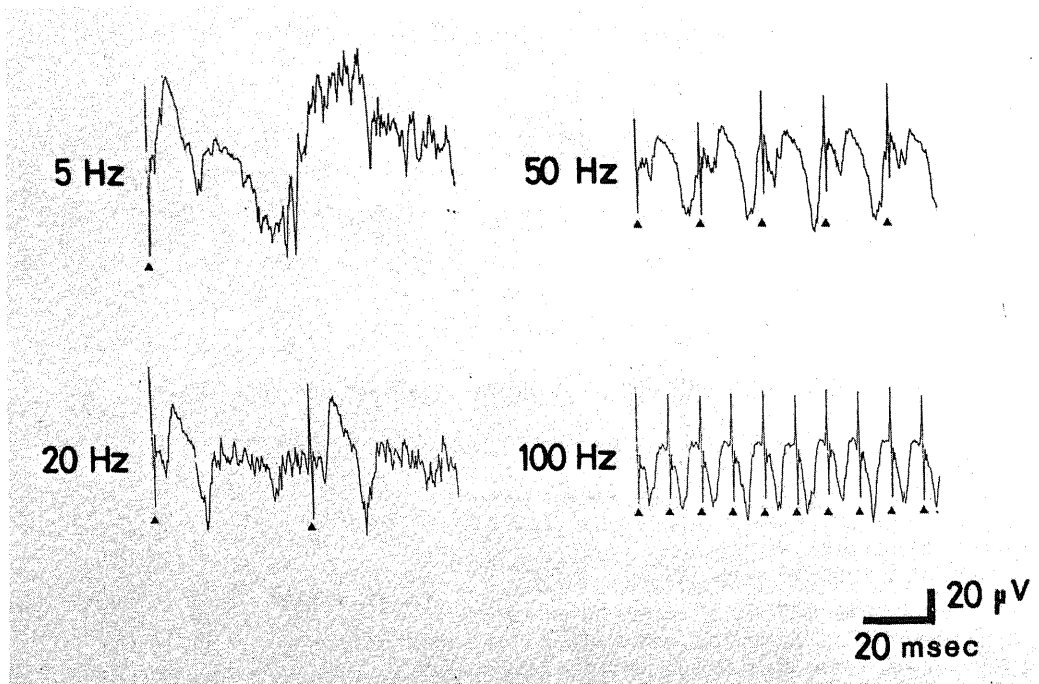


Fig. 6. Averaged evoked potentials in the phrenic nerve by stimulation of lateral area of APC. Triangle, electrical stimulations.

2. Driven neurons

APC 電気刺激により誘発発射を生じたニューロンである。この種のニューロンは吸息性ニューロン6単位、呼息性ニューロン9単位、phase spanning 型ニューロン2単位の計17単位(13.9%)であった。図8は、17単位の呼吸性ニューロンの分布を示す。これらのニュー

ロンのうち15単位は延髄外側網様体中存在し、僅かに2単位が孤束核近傍に存在した。表2は、各 driven neuron の潜時を示す。17単位中16単位が同側 APC 刺激にのみ誘発発射を生じ、1単位は両側いずれの APC 刺激にも誘発発射した。潜時は、17単位中15単位で2.2~5.9 msec で、2単位で7.5~12.7 msec であ

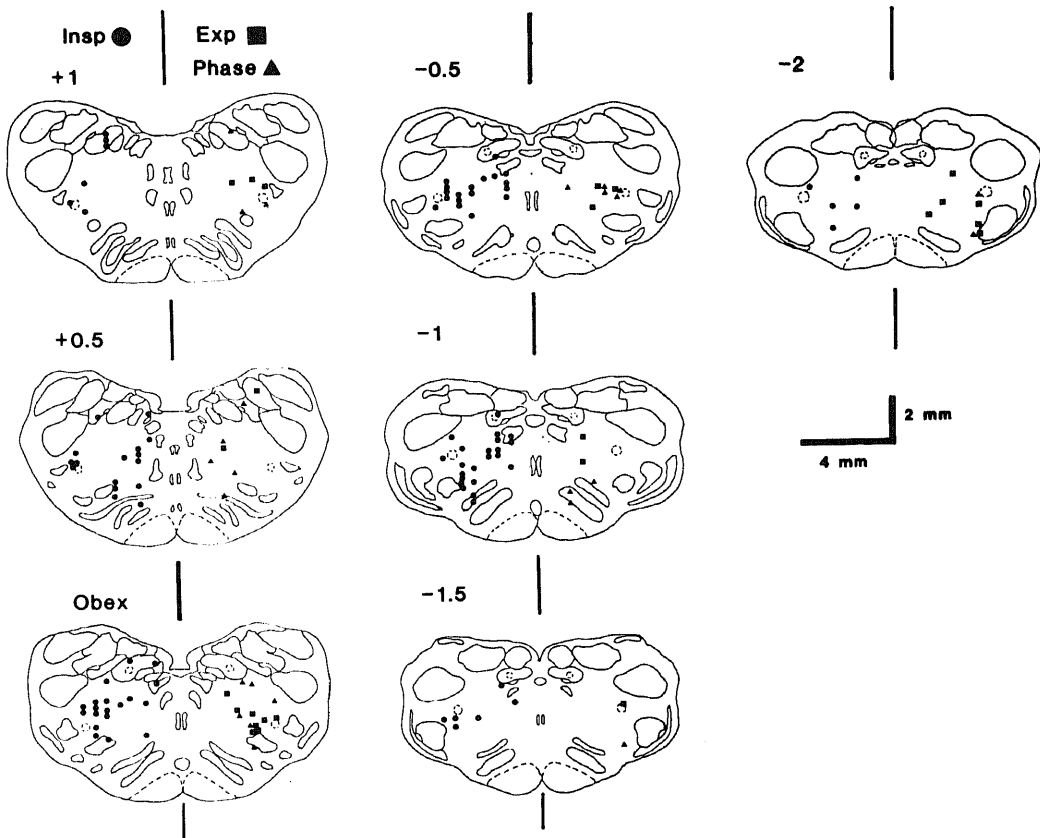


Fig. 7. Distribution of 142 medullary respiratory neurons. Circle, 92 inspiratory neurons (Insp); Square, 25 expiratory neurons (Exp); Triangle, 25 phase spanning neurons (Phase).

Table 1. Classification of medullary respiratory neurons based on the pattern of responses by stimulation of APC

	Inspiratory neurons	Expiratory neurons	Phase spanning neurons		Total
			IE	EI	
Recorded	92	25	20	5	142
Examined	79	23	16	4	122
Rhythmic	73	14	15	3	105
Driven	6	9	1	1	17

IE, inspiratory-expiratory phase spanning neurons.
EI, expiratory-inspiratory phase spanning neurons.

った。これらのニューロンの中で同時に横隔神経に誘発発射を生じたものは1例もなかった。(表2)

図9-Aは、外側網様体から記録された吸息性ニューロン(図8, No.8)の単位発射で横隔神経の自発放電に一致して発射しているのを示す。Bは、同側APCの20 Hz 刺激(1), 60 Hz 刺激(2)で吸息相の自発発射の他に、刺激に対応した誘発発射が吸息呼息両相にわたり出現していることを示す。Cは、吸息相および呼息相の速い掃引による40 Hz 刺激に対する誘発発射の記録である。図10は、図9と同一の吸息性ニューロンの吸息

相と呼息相におけるAPC刺激による誘発発射の潜時ヒストグラムである。吸息相では潜時は $5.0\sim 14.0$ msec (10.1 ± 2.2 msec, mean \pm S.D.), 呼息相では $7.0\sim 22.0$ msec (14.1 ± 3.1 msec)で、呼息相の潜時が吸息相に比して4.0 msec長い。

図11-Aは、外側網様体から記録された呼息性ニューロン(図8, No.15)の単位発射で呼息相に一致して発射している。Bは、両側のAPC刺激に誘発発射し、さらに吸息相には誘発発射せず、呼息相にのみ誘発発射することを示す。Cは、速い掃引による呼息相における

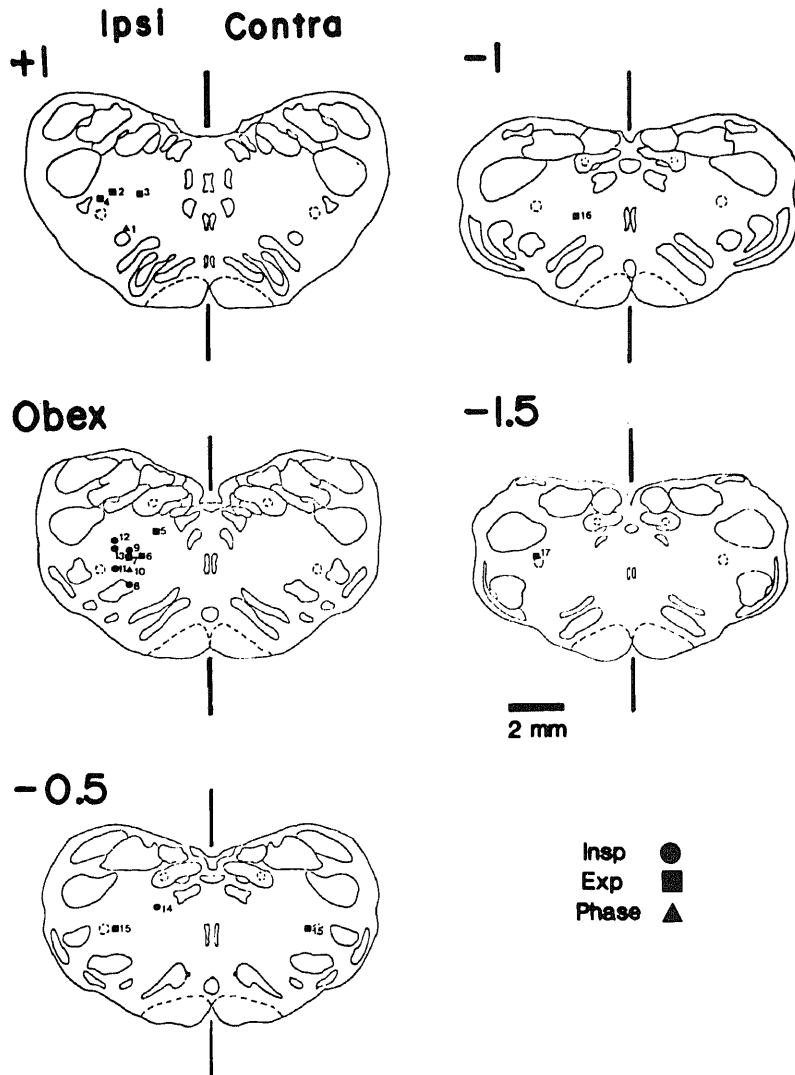


Fig. 8. Distribution of the respiratory neurons driven by APC stimulations. Sixteen neurons respond to ipsilateral stimulations and one neuron to bilateral stimulations. These 17 neurons are composed of 6 inspiratory (Insp), 9 expiratory (Exp) and 2 phase spanning (Phase) neurons.

Table 2. Respiratory neurons driven by stimulation of APC

	Neuron	Stimulation	Latency (msec, Mean±S.D.)
1	Phase spanning (EI)	Ipsi	3.3-4.8 (3.9±0.4)
2	Expiratory	Ipsi	2.3-4.5 (3.3±1.0)
3	Expiratory	Ipsi	4.4-6.0 (5.1±0.5)
4	Expiratory	Ipsi	2.8-5.9 (3.5±0.7)
5	Expiratory	Ipsi	3.5-5.3 (4.4±0.4)
6	Expiratory	Ipsi	3.2-5.3 (4.5±0.9)
7	Expiratory	Ipsi	1.6-3.1 (2.2±0.5)
8	Inspiratory	Ipsi	5.0-22.0 (12.7±2.8)
9	Inspiratory	Ipsi	2.7-3.9 (3.7±0.6)
10	Phase spanning (IE)	Ipsi	2.0-3.2 (2.4±0.5)
11	Inspiratory	Ipsi	3.7-5.0 (4.2±0.3)
12	Inspiratory	Ipsi	4.5-7.0 (5.9±0.8)
13	Inspiratory	Ipsi	4.5-7.2 (5.8±0.8)
14	Inspiratory	Ipsi	4.2-7.6 (5.6±1.5)
15	Expiratory	Ipsi	4.3-10.8(7.5±1.3)
		Contra	7.1-18.1 (11.5±2.3)
16	Expiratory	Ipsi	3.6-5.2 (4.9±0.8)
17	Expiratory	Ipsi	4.4-6.5 (5.4±0.6)

誘発発射の記録である。同側刺激による潜時が対側刺激による潜時より短かく、その詳細を次に示す。図12は、図11と同一のニューロンの同側、対側それぞれの潜時ヒストグラムである。同側のAPC刺激では、潜時は、4.3~10.8 msec (7.5±1.25 msec) であり、対側のAPC刺激では、7.1~18.1 msec (11.5±2.25 msec) であり、対側刺激による潜時は同側のそれに比して分散が大きく、しかも潜時が4.0 msec長かった。

考 察

呼吸中枢の局在および機構の検索は、19世紀初めより多くの研究者により行われた。1812年 LeGallois²⁷⁾は、ウサギの脳と小脳を除去しても呼吸運動は変化せず、迷走神経の出る高さの延髄を破壊すると呼吸運動は完全に停止することを見た。1865年 Rosenthal²⁸⁾は中枢神経系各部の破壊実験によって呼吸運動の維持には、中脳下丘から第6頸髄までの神経構造が必要であると主張した。1887年 Markwald²⁹⁾は、ウサギで、両側迷走神経を切断して、下丘の直下で脳幹を切断すると、呼吸運動は長く持続する吸息性けいれん (Athemkrämpfe) が、不規則にあらわれることを見、下丘のレベルに吸息を抑制する中枢が存在すると主張した。

Lumsden¹¹⁾はネコ脳幹切断実験において、下丘下縁で切断しても呼吸は変化せず、下丘より2~3 mm 尾側の切断により、持続性吸息 (apneusis) が出現し、さら

に聴条の尾側で切断すると持続性吸息は消失し、短い吸息にやや長い呼息からなる喘ぎ型の呼吸 (gaspig) が出現し、門の部分で切断すると呼吸運動は停止することを見た。この結果より彼は、橋上部に呼吸調節中枢 (pneumotaxic center)、聴条の部分に持続性吸息中枢 (apneustic center)、聴条以下の延髄に喘ぎ中枢 (gaspig center) が存在し、持続性吸息中枢の緊張性興奮を呼吸調節中枢の周期的抑制により正常呼吸が成立すると主張した。Stella³⁰⁾は脳幹を下丘下縁で切断した場合、迷走神経を切断することによってはじめて持続性吸息が出現するとし、橋尾側部の持続性吸息中枢は、橋吻側部呼吸調節中枢と共に迷走神経からも周期的に抑制を受けて自発呼吸運動をなすと主張した。

Pitts³¹⁾はネコの脳幹の電気刺激および破壊実験により、聴条下縁から門のやや尾側にわたる範囲の網様体の背側に呼息中枢、腹側に吸息中枢が存在し、ともに律動性を持たず、橋吻側部に存在する呼吸調節中枢および迷走神経により周期性が与えられると主張した。Beaton³¹⁾は、サルを用い、Amoroso³²⁾は、ヒツジを用いて脳幹の電気刺激実験を行い、Pitts³¹⁾とほぼ同じ結果を得た。これに対して Ngai¹²⁾はネコについて、下丘下縁から尾側3 mm より、梯形体までの範囲の外側網様体および橋尾側端までの内側網様体の電気刺激により持続性吸息反応を生じ、一方持続性呼息反応は、橋吻側より、梯形体にわたる範囲の外側網様体

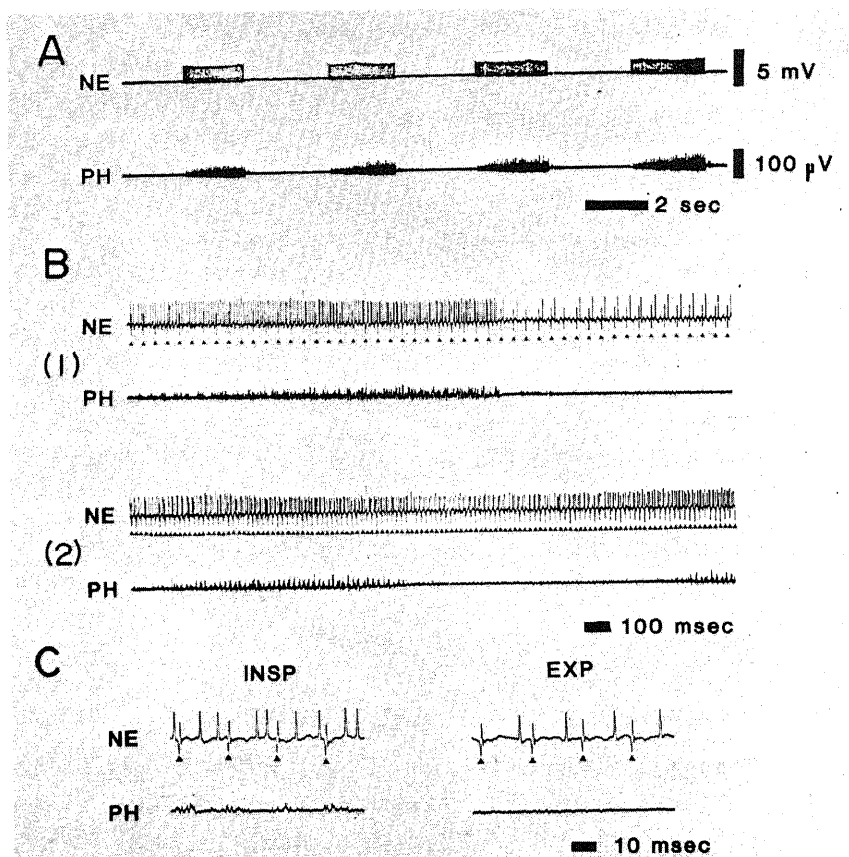


Fig. 9. An inspiratory neuron (No. 8 in Fig. 8) driven by ipsilateral APC stimulations. A: the neuron (NE) discharges synchronously with inspiratory phase. B: It is driven by ipsilateral APC stimulations. The stimulation frequency is 20 Hz (1) and 60 Hz (2). C: It is driven in each inspiratory (INSP) and expiratory (EXP) phase. PH, phrenic discharges; Triangle, electrical stimulations.

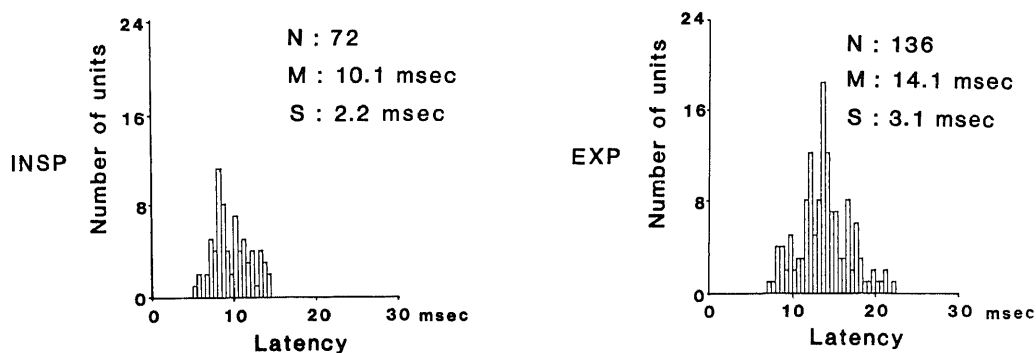


Fig. 10. Latency histograms of the neuron in Fig. 9 in inspiratory phase (left-INSP) and expiratory phase (right-EXP). N, number of units; M, mean; S, standard deviation. Bin duration = 0.5 msec.

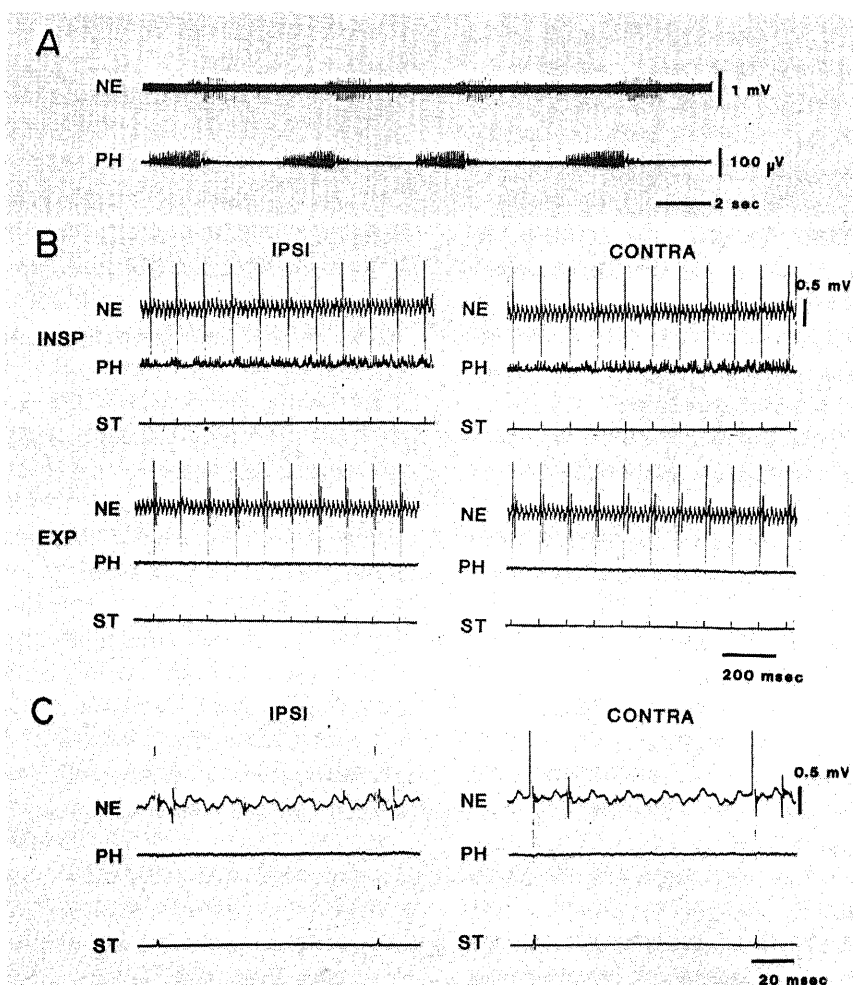


Fig. 11. An expiratory neuron (No. 15 in Fig. 8) driven by bilateral APC stimulations. A: The neuron (NE) discharges synchronously with expiratory phase. B. and C: It is driven by both ipsilateral (IPSI) and contralateral (CONTRA) APC stimulation (5 V, 10 Hz). It is driven in expiratory phase (EXP) and is not driven in inspiratory phase (INSP). PH, phrenic discharges; ST, electrical stimulations.

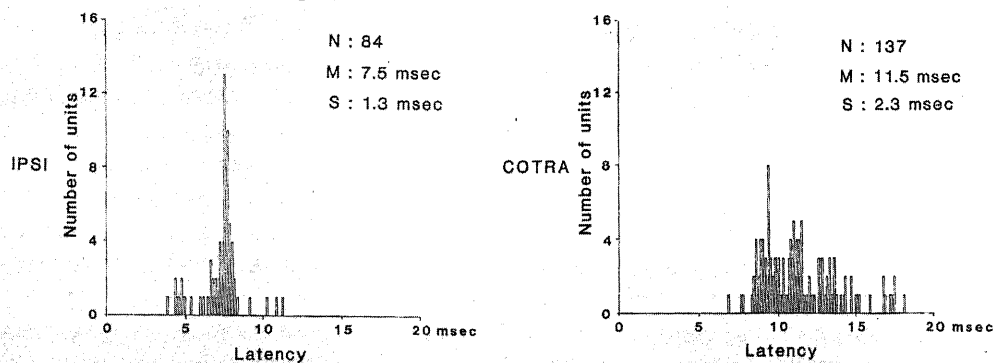


Fig. 12. Latency histograms of the neuron in Fig. 11 by ipsilateral stimulations (left-IPSI) contralateral stimulations (right-CONTRA). N, number of units; M, mean; S, standard deviation. Bin duration=0.1 msec.

の電気刺激でも生ずると報告した。Baxterら¹³⁾, Tanら³³⁾も、橋網様体外側部の電気刺激により吸息が促進するのを見た。Kerrら³⁴⁾は、前庭神経、上オリブ核を電気刺激し、持続性吸息が出現すると主張し、Carregalら³⁵⁾は、イヌおよびリスザルの橋尾側外側部の電気刺激で、吸息反応、呼息反応のいずれの反応も混在して出現したと報告している。以上のように、橋尾側外側網様体の電気刺激により持続性吸息が出現することが多く報告されている。

Kahnら¹⁵⁾は、ネコにおいて門より7~10 mm 吻側、3~4 mm 外側、3~4 mm 腹側の nucleus pontis caudalis, nucleus gigantocellularisより吸息性ニューロンを記録し、このニューロンが延髄呼吸性ニューロンを発射させる役割を持つと推定した。Salmoiraghiら³⁶⁾も同じ部位より呼吸性ニューロンを記録し、starter cellと定義している。Cohenら¹⁴⁾は、橋中部、尾側部腹外側部に phase spanning 型ニューロンが多く存在することを報告した。

本実験では、両側迷走神経を切断した浅麻酔非動化ネコで、橋尾側腹外側部、上オリブ核およびその近傍 (APC) の電気刺激により横隔神経の放電の持続と発射の増大よりなる持続性吸息反応が得られた。一方、APCの電気刺激により稀ではあるが、横隔神経の放電が停止する持続性呼息反応が出現した例もあり、したがって APCには吸息と呼息の2種類の反応をひきおこす中枢が混在しているが、前者が遙かに優位であることが認められた。

Ngaiら¹²⁾は持続性吸息反応を得た部位で、閾値以下の電気刺激をした時に呼吸運動は浅く速くなると報告している。本実験においても、刺激強度を強めていくに従って、呼息相が短縮し、それに従って呼吸促進がみられ、しだいに呼息相が消失してきて持続性吸息反応が出現して来るが見られた。

Wangら³⁷⁾は、ネコにおいて橋尾側部外側網様体を電気刺激して、血圧の著明に上昇することを観察している。実際 APCを刺激すると血圧上昇の反応を生ずるが、それは刺激開始約5~10秒でピークに達するものであり、これに対し、呼吸の反応は刺激と殆んど同時に出現する。したがって呼吸の反応は血圧の反応に由来するものではない。

Bertrandら³⁸⁾および、Cohen³⁹⁾は、nucleus parabrachialis medialisを電気刺激して、横隔神経において4~8 msecの潜時を持つ誘発電位を記録し、橋吻側部が、横隔神経に達する神経支配の存在を有していると推論している。本実験では、APC領域の外側部の電気刺激により、吸息性反応と共に横隔神経に平均潜時6.4~7.5 msecの誘発電位を生じた。この事実は、APC

のある部分より横隔神経に対して乏シナプス性の経路があることを示す。

1936年 Gesselら⁴⁰⁾は1.5~2.0 mm 間隔の双極電極を用いて脳幹より呼吸に一致した電位を記録し、門の周辺の網様体に呼吸性ニューロンが存在することを報告した。1951年 Dirkenら⁴¹⁾は直径50 μ mの白金双極電極で、ウサギの延髄より呼吸に一致した呼吸性ニューロンの単位発射を記録している。Haberら⁴²⁾, Nelson⁴³⁾は、延髄吸息性ニューロンは門より3 mm 吻側より尾側1 mm で正中より2~4 mm 外側、3~4 mm 腹側の部分に多く集中し、呼息性ニューロンは、門より尾側3 mm まで、2~4 mm 外側、2.5~3 mm 腹側に多く集まっていると報告した。一方、呼吸性ニューロンは、吸息性、呼息性ニューロンが混在し、その集中部位の区別はないという意見も多い⁴⁴⁾⁴⁵⁾。

呼吸性ニューロンの分布は、延髄網様体の中で、部位的に特徴があるとされ、外側網様体と、孤束近傍の2ヶ所に、前者を腹外側群、後者を背内側群として大別されて来ている。Archardら⁴⁶⁾は吸息性ニューロンと呼息性ニューロンが混在して疑核周辺に集中していることを報告し、Merrill¹⁹⁾は吸息性、呼息性ニューロンが門より第1頸椎の間の後疑核に存在するとした。一方 Baumgartenら²⁵⁾は門より吻側の孤速核近傍に吸息性ニューロンが多く集中していることを認めた。

背内側群の呼吸性ニューロンは対側の横隔神経運動ニューロンに投射して呼吸性律動を与える¹⁷⁾¹⁸⁾とともに、肺伸展受容器、迷走神経からの求心性入力を受けるニューロンが存在し⁴⁷⁾⁴⁹⁾、Hering-Breuer反射や、くしゃみ反射等の反射の統合部位であると主張されている¹⁸⁾。これに対し、腹外側群のうち、疑核には主に迷走神経の運動ニューロンが集中して呼吸運動の補助筋を支配し、一方後疑核は、吻側に吸息性、尾側に呼息性ニューロンが優位に存在し脊髄を下降し肋間筋、腹筋の呼吸性運動ニューロンを支配すると言われている¹⁹⁾⁵⁰⁾。

延髄呼吸性ニューロンの吸息性ニューロンと呼息性ニューロンの比は、Salmoiraghiら⁵¹⁾, Haberら⁴²⁾, Batsel²⁶⁾, 柏原⁵²⁾は2:1, Nelson⁴³⁾, Nesland⁵³⁾らは1:1, 福原¹¹⁾は、麻酔ネコで3.3:1, 非動化ネコでは1.8~1.6:1と報告しており、吸息相と呼息相にまたがって発射する phase spanning 型の占める割合は小さい。

本実験では、円を中心として吻側1.0 mm, 尾側2.0 mmの範囲で呼吸性ニューロンを検索し、孤束核、疑核およびその近傍の網様体から吸息性ニューロン92単位(64%), 呼息性ニューロン25単位(18%), phase spanning 型25単位(18%)の計142単位の呼吸性ニューロンを記録した。吸息性ニューロンは門より吻側1.0

mmより尾側1.0mmまでの範囲に81単位(88%)が存在したが、呼息性ニューロンは同じ範囲に、25単位中18単位(72%)が存在し、呼息性ニューロンが、吸息性ニューロンに比して尾側に存在する割合が高くなっている。

本実験において記録された延髄呼吸性ニューロンは、APC電気刺激による横隔神経の反応と同期して発射するrhythmic neuron 95単位、APC電気刺激に一定の潜時で誘発発射を生じるdriven neuron 17単位の2種に大別された。driven neuron 17単位中16単位は同側のAPC電気刺激にのみ誘発発射を生じ、1単位が両側のAPC電気刺激にも誘発発射を生じた。

Bystrzycka⁵⁴⁾は、疑核および後疑核で、呼吸性ニューロンを記録した部分にhorseradish peroxidaseを注入してその線維連絡を探索し、この部位の呼吸性ニューロンが、nucleus reticularis points oralis, nucleus paragigantocellularis lateralisより線維を両側性に受けていることを報告している。本実験においてもAPC電気刺激で誘発発射を生じたニューロンの分布は、大部分が疑核近傍の外側網様体中存在しており、一部孤束核近傍に存在していた。

Driven neuronの潜時は、17単位中15単位で、2.2~5.9 msecであり2単位は、7.5~12.7 msecと比較的長い潜時を示した。Bertrandら³⁸⁾、Cohen³⁹⁾、大西⁵⁵⁾によれば、呼吸調節中枢と考えられるnucleus parabrachialis medialisの電気刺激で、平均3.0~7.0 msecの潜時で延髄呼吸性ニューロンが誘発発射されたことを報告している。呼吸調節中枢を電気刺激し大西⁵⁵⁾は約7%の延髄呼吸性ニューロンに誘発発射を生じ、柏原⁵²⁾は、大脳皮質運動野の電気刺激で約8%が誘発発射を生じたのに比較し、APC電気刺激で、約14%が誘発発射を生じた。APCの刺激により延髄呼吸性ニューロンに誘発発射を生じたもので同時に横隔神経に誘発発射を生じたものは一例もなかった。この事実は、上述の延髄呼吸性ニューロンは、必ずしも横隔神経への中継核とは限らないことを示す。

潜時の長い2単位の呼吸性ニューロンに関しては、1単位は、呼息性ニューロンで、両側いずれのAPC電気刺激にも誘発発射を生じ、その平均潜時は、同側刺激で7.5 msec、対側刺激で11.5 msecと4 msecの差があるのみならず、潜時の分散が後者において遙かに著明であった。この事実より対側の経路は、同側のそれに比してより多くのシナプスを介して順向性に連絡していることがわかる。さらにこのニューロンは吸息相では誘発発射せず、呼息相でのみ誘発発射を生じたことは、呼吸相によって興奮性に影響を受けることを示す。Keder-Stepanova⁵⁶⁾は延髄呼吸性ニューロンをその近

傍で電気刺激してその誘発発射を観察し、刺激の弱い場合その呼吸性ニューロンの発射する相でのみ誘発発射を生じ、刺激を強めると、その誘発発射の潜時が、呼吸相により異なるのを見た。Eulerら⁴⁸⁾⁴⁹⁾、Merrill⁵⁷⁾が迷走神経、脊髄を刺激し、呼吸性ニューロンの潜時が呼吸相によって変化することを認めた。本実験においても、吸息性のみならず呼息性にも誘発発射を生じた吸息性ニューロンは吸息相の潜時が、 10.1 ± 2.2 msecで、呼息相の潜時が 14.1 ± 3.1 msecと呼息性において潜時の延長と分散の増大が認められた。

17単位のdriven neuronは、APCと延髄の呼吸性ニューロン間の連絡を証明するものである。しかしこの経路は呼吸機構の回路網の一部であり、これらのニューロンの興奮が持続性吸息反応をひきおこすものとは結論できない。持続性吸息中枢(APC)は、橋尾側腹外側部中存在し、延髄呼吸中枢との回路網を形成しながら、呼吸のリズム形成に関与しているものと考えられる。

結 論

両側迷走神経を切断した浅麻酔非動化ネコの橋尾側腹外側部(持続性吸息中枢、以下APCと略)を電氣的刺激し、横隔神経の自発放電および、延髄呼吸性ニューロンの発射におよぼす影響について探索した。

1. Nucleus olivaris superiorの近傍の橋尾側腹外側部連続電気刺激(2~5 V, 20~100 Hz)により横隔神経の自発放電が増大し持続する持発性吸息反応と、横隔神経の自発放電が停止する持続性呼息反応が出現し、前者が後者に比し遙かに優位であった。

2. 上記APCの外側部の電気刺激により横隔神経に潜時6.4~7.5 msec、持続約15 msecの誘発電位が認められた。

3. ペントバルビタール投与により横隔神経の自発放電はある程度抑制されるが、APC刺激による吸息促進反応には認むべき変化をきたさなかった。

4. 142単位の延髄呼吸性ニューロン(吸息性92単位、呼息性25単位、phase spanning型25単位)が、孤束核、疑核の近傍より記録された。呼息性ニューロンは、吸息性ニューロンに比してやや尾側に多く分布した。

5. 122単位についてAPC刺激の効果を探索した。吸息性ニューロン79単位の中73単位、呼息性ニューロン23単位の中14単位、phase spanning型ニューロン20単位の中18単位、計105単位がAPC電気刺激で呼吸の変化と同期して発射した。

6. APC電気刺激で、17単位(吸息性6単位、呼息性9単位、phase spanning型2単位)のニューロンが

誘発発射を生じた。このうち 15 単位が外側網様体に存在し、2 単位が孤束近傍に存在した。同時に横隔神経より誘発発射を認めたものは 1 単位もなかった。16 単位が同側 APC 刺激にのみ誘発発射し、1 単位が同側、対側いずれの APC 刺激にも誘発発射した。潜時は、2.2~12.7 msec であった。両側 APC 刺激に誘発発射したニューロンは、同側および対側の刺激に対し、7.5 msec および 11.5 msec の異なる潜時を持った。

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

文 献

- 1) Lumsden, T.: Observation on the respiratory centres in the cat. *J. Physiol.*, **57**, 153-160 (1923).
- 2) Lumsden, T.: The regulation of respiration. Part 1. *J. Physiol.*, **58**, 81-91 (1923).
- 3) Pitts, R. F., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.: Localization of the medullary respiratory centers in the cat. *Am. J. Physiol.*, **126**, 673-688 (1939).
- 4) Pitts, R. F., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.: The origin of respiratory rhythmicity. *Am. J. Physiol.*, **127**, 654-670 (1939).
- 5) Wang, S. C., Ngai, S. H. & Frumin, M. J.: Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: Genesis of normal respiratory rhythmicity. *Am. J. Physiol.*, **190**, 333-342 (1957).
- 6) Wang, S. C. & Ngai, S. H.: Respiration coordinating mechanism of the brain stem—a few contravertial points. *Ann. NY Acad. Sci.*, **109**, 550-559 (1963).
- 7) Hoff, H. E. & Breckenridge, C. G.: The medullary origin of respiratory periodicity in the dog. *Am. J. Physiol.*, **158**, 157-173 (1949).
- 8) Hoff, H. E. & Breckenridge, C. G.: Levels of intergration of respiratory patterns. *J. Neurophysiol.*, **15**, 47-56 (1952).
- 9) Hukuhara, T., Nakayama, S., Baba, S. & Odanaka, T.: On the localization of the respiratory center. *Jap. J. Physiol.*, **2**, 44-49 (1951).
- 10) 福原武彦: 呼吸運動の神経性調節: 特にその中枢神経機構について. *生体の科学*, **17**, 66-88 (1966).
- 11) 福原武彦: 呼吸調節. 呼吸と循環, **19**, 536-550 (1971).
- 12) Ngai, S. H. & Wang, S. C.: Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: Localization by stimulation and destruction. *Am. J. Physiol.*, **190**, 343-349 (1957).
- 13) Baxter, D. W. & Olszewski, J.: Respiratory responses evoked by electrical stimulation of pons and mesencephalon. *J. Neurophysiol.*, **18**, 276-287 (1955).
- 14) Cohen, M. I. & Wang, S. C.: Respiratory neuronal activity in pons of cat. *J. Neurophysiol.*, **22**, 33-50 (1959).
- 15) Kahn, N. & Wang, S. C.: Electrophysiological basis for pontine apneustic center and its role in integration of the Hering-Breuer reflex. *J. Neurophysiol.*, **30**, 301-318 (1967).
- 16) Mitchell, R. A. & Berger, A. J.: Neural regulation of respiration. *Am. Rev. Res. Dis.*, **111**, 206-224 (1975).
- 17) Nakayama, S. & Baumgarten, R. von.: Lokalisierung absteigender Atmungsbahnen im Rückenmark der Katze mittels antidromer Reizung. *Pflügers Arch.*, **281**, 231-244 (1964).
- 18) Bianchi, A. L.: Localisation et étude des neurones respiratoires bulbaires, Mise en jeu antidromique par stimulation spinale ou vagale. *J. Physiol. Paris*, **63**, 5-40 (1971).
- 19) Merrill, E. G.: The lateral respiratory neurones of the medulla: their associations with nucleus ambiguus, nucleus retroambiguus, the spinal accessory nucleus and the spinal cord. *Brain Res.*, **24**, 11-28 (1970).
- 20) Head, H.: On the regulation of respiration. Part 1. *Experimental J. Physiol.*, **10**, 1-70 (1889).
- 21) Yamamoto, S., Miyajima, M. & Urabe, M.: Respiratory neuronal activities in spinal afferents of cat. *Jap. J. Physiol.*, **10**, 509-517 (1960).
- 22) 中山昭雄・堀哲郎: Flaxédil 非動化における肺の膨縮と呼吸周期. *日本生理誌*, **27**, 373-374 (1965).
- 23) Cohen, M. I.: Discharge patterns of brain-stem respiratory neurons during Hering-Breuer reflex evoked by lung inflation. *J. Neurophysiol.*, **32**, 356-374 (1969).
- 24) 羽場勝彦: 猫の下位脳幹定位座標図. *十全会誌*, **87**, 135-183 (1978).
- 25) Baumgarten, R. von & Nakayama, S.: Spontane und reizbedingte Änderungen der antidromen Erregbarkeit von bulbären respiratorischen

- Nervenzellen der Katze. *Pflügers Arch.*, **281**, 245-258 (1964).
- 26) **Batsel, H. L.** : Localization of bulbar respiratory center by microelectrode sounding. *Exp. Neurol.*, **9**, 410-426 (1964).
- 27) **LeGallois, C. J. J.** : Experiences sur le principe de la vie. D'Hautel, Paris. 1812 : 16)による.
- 28) **Rosenthal, J.** : Studien über Athembewegungen. Zweiter Artikel. *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.*, 191-203 (1865).
- 29) **Marckwald, M.** : Die Athembewegungen und deren Innervation beim Kaninchen. *Z. Biol.*, **5**, 149-283 (1887).
- 30) **Stella, G.** : On the mechanism of production and the physiological significance of "apneusis". *J. Physiol.*, **93**, 10-23 (1938).
- 31) **Beaton, L. E. & Magoun, H. W.** : Localization of the medullary centers in the monkey. *Am. J. Physiol.*, **134**, 177-185 (1941).
- 32) **Amoroso, E. C., Bell, F. R. & Rosenberg, H.** : The localization of respiratory regions in the rhombencephalon of the sheep. *Proc. Roy. Soc. London, Ser., B* **139**, 128-140 (1951).
- 33) **Tan, E.** : Brain-stem regions for stimulus-bound and stimulus-related respiration. *Exp. Neurol.*, **17**, 517-528 (1967).
- 34) **Kerr, D. I. B., Dunlop, C. W., Best, E. D. & Mullner, J. A.** : Modification of apneusis by afferent vagal stimulation. *Am. J. Physiol.*, **176**, 508-512 (1954).
- 35) **Carregal, E. J. A., Williams, B. & Birzis, L.** : Respiratory centers in the dog and squirrel monkey : a comparative study. *Respir. Physiol.*, **3**, 333-348 (1967).
- 36) **Salmoiraghi, G. C. & Baumgarten, R. von.** : Intracellular potentials from respiratory neurones in brain stem of cat and mechanism of rhythmic respiration. *J. Neurophysiol.*, **24**, 203-218 (1961).
- 37) **Wang, S. C. & Ranson, S. W.** : Autonomic response to electrical stimulation of the lower brain stem. *J. Comp. Neurol.*, **71**, 437-455 (1939).
- 38) **Bertrand, F. A. & Hugelin, A.** : Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: pneumotaxic mechanism. *J. Neurophysiol.*, **34**, 189-207 (1971).
- 39) **Cohen, M. I.** : Switching of the respiratory phase and evoked phrenic response produced by rostral pontine electrical stimulation. *J. Physiol.*, **217**, 133-158 (1971).
- 40) **Gessell, R., Bricker, J. & Magee, C.** : Structural and functional organization of the central mechanism controlling breathing. *Am. J. Physiol.*, **117**, 423-452 (1936).
- 41) **Dirken, M. N. & Woldring, S.** : Unit activity in bulbar respiratory centre. *J. Neurophysiol.*, **14**, 211-225 (1951).
- 42) **Haber, E., Kohn, K. W., Ngai, S. H., Holaday, D. A. & Wang, S. C.** : Localization of spontaneous respiratory neuronal activities in the medulla oblongata of the cat : a new location of the expiratory center. *Am. J. Physiol.*, **190**, 350-355 (1957).
- 43) **Nelson, J. R.** : Single unit activity in medullary respiratory centers of cat. *J. Neurophysiol.*, **22**, 590-598 (1959).
- 44) **Amoroso, E. C., Bainbridge, J. G., Bell, F. R., Lawn, A. M. & Rosenberg, H.** : Central respiratory spike potentials. *Nature*, **167**, 603-604 (1951).
- 45) **Hukuhara, T., Nakayama, S. & Okada, H.** : Action potentials in the normal respiratory centers and its centrifugal pathways in the medulla oblongata and spinal cord. *Jap. J. Physiol.*, **4**, 145-153 (1954).
- 46) **Archard, O. & Bucher, V. M.** : Courants d'action bulbaires à rythme respiratoire. *Helv. Physiol. Acta*, **12**, 265-283 (1954).
- 47) **Batsel, H. L. & Lines, A. J.** : Bulbar respiratory neurons participating in the sniff reflex in the cat. *Exp. Neurol.*, **39**, 469-481 (1973).
- 48) **Euler, C. von., Hayward, J. N., Marttila, I. & Wyman, R. J.** : Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat : vagal input, spinal connections and morphological identification. *Brain Res.*, **61**, 1-22 (1973).
- 49) **Euler, C. von., Hayward, J. N., Marttila, I. & Wyman, R. J.** : The spinal connections of the inspiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the cat's tractus solitarius. *Brain Res.*, **61**, 23-34 (1973).
- 50) **Merrill, E. G.** : Finding a respiratory function for the medullary respiratory neurons, p 451-486. In R. Bellais & G. Gray (ed.), *Essays on the nervous system*, Oxford, Clarendon, 1974.

- 51) Salmoiraghi, G. C. & Burns, B. D.: Localization and patterns of discharge of respiratory neurones in brain-stem of cat. *J. Neurophysiol.*, **23**, 2-13 (1960).
- 52) 柏原謙悟: 呼吸運動に及ぼす大脳皮質運動野の電気刺激効果. 十全会誌, **90**, 63-79 (1981).
- 53) Nesland, R. & Plum, F.: Subtypes of medullary respiratory neurons. *Exp. Neurol.*, **12**, 337-348 (1965).
- 54) Bystrzycka, E. K.: Afferent projections to the dorsal and ventral respiratory nuclei in the medulla oblongata of the cat studied by the horseradish peroxidase technique. *Brain Res.*, **185**, 59-66 (1980).
- 55) 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. 十全会誌, **91**, 137-152 (1982).
- 56) Keder-Stepanova, I.: Direct and synaptic response of the cat's medullary respiratory neurons evoked by microstimulation. *Neurosci.*, **3**, 551-559 (1978).
- 57) Merrill, E. G.: Temporal patterns of antidromic invasion latencies for the respiratory neurones of nucleus retroambigualis in cats. *J. Physiol.*, **223**, 18-20 (1972).

Effects of Electrical Stimulation of the Caudal Ventrolateral Pons (Apneustic Center) upon Phrenic Discharges and Medullary Respiratory Neurons in Cats Masato Ikeda, Department of Neurosurgery, (Director: Prof. S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-J. *Juzen Med. Soc.*, **92**, 147-162 (1983)

Key words: apneustic center, caudal pons, phrenic discharges, medullary respiratory neuron, electrical stimulation

Abstract

This experiment was designed to study the influence of the apneustic center (APC) in the caudal pons on respiration. Changes of the phrenic discharges and activities of medullary respiratory neurons were investigated by stimulating electrically the ventrolateral region of the caudal pons of cats. When repetitive stimulations (2-5 V, 20-100 Hz) were given to the superior olivary nucleus and its adjacent area, phrenic discharges were accelerated indicating apneusis, but in some limited cases, they were arrested by stimulating the region. Stimulations in the lateral area of APC produced evoked potentials in the phrenic nerve. Their latencies were 6.4-7.5 msec. One hundred and forty-two medullary respiratory (92 inspiratory, 25 expiratory and 25 phase spanning) neurons were recorded in the vicinities of the solitary tract nucleus and the ambigular nucleus. Stimulating APC, changes of 122 neuronal activities were investigated. One hundred and five (73 inspiratory, 14 expiratory and 18 phase spanning) neurons discharged synchronously with changes of respiratory rhythm during APC stimulations. The remaining 17 (6 inspiratory, 9 expiratory and 2 phase spanning) neurons were driven by single shocks of APC stimulations. But no evoked potentials in the phrenic nerve were recorded in these cases. Fifteen driven neurons were situated in the lateral reticular formation and 2 neurons were situated close to the solitary tract nucleus. Sixteen neurons were driven by ipsilateral APC stimulations and had latencies of 2.2-12.7 msec. Only one neuron was driven by bilateral APC stimulations. The average latencies were 7.5 msec for ipsilateral stimulation and 11.5 msec for contralateral stimulation. The results suggest that the apneustic center in the caudal ventrolateral pons has some synaptic and fiber connections with medullary respiratory neurons and also with phrenic nerves, and contributes the regulation of respiratory rhythmicity.