

上位頸髄硬膜外電気刺激による 局所脳血流と脳波変化に関する実験的検討

奈良県立医科大学第2外科学教室

井上正純

EFFECT OF STIMULATION OF THE DORSAL ASPECT OF THE CERVICAL SPINAL CORD ON LOCAL CEREBRAL BLOOD FLOW and ELECTROENCEPHALOGRAM IN THE CAT

MASAZUMI INOUE

Second Department of Surgery, Nara Medical University

Received November 30, 1998

Abstract: Currently there is considerable interest in electrical stimulation of the dorsal aspect of the cervical spinal cord as a potentially effective therapy for persistent vegetative patients. Despite the clinical attempts, the mechanism of spinal cord stimulation (SCS) remains obscure and there are scarce experimental data available regarding suitable conditions for SCS. To investigate this issue, the authors assessed change in local cerebral blood flow (LCBF) and electroencephalogram (EEG) in the cat following SCS.

In 31 adult cats under isoflurane anesthesia, an electrode for SCS was implanted epidurally to the midline of the C2-C3 segment. Stimulation was performed at 25 Hz and 0.1 msec for 30 min. These animals were divided into five groups by the stimulation voltage: (1) 2 V (n=7), (2) 4 V (n=7), (3) 6 V (n=7), (4) 4 V with intravenous injection of muscarinic cholinergic agents - atropine sulfate (n=5), and (5) sham-operated control (n=5) without stimulation. LCBF was measured by laser Doppler flowmetry through bilateral small burr holes at the parietal area during and 60 min after stimulation. All data from the EEG, electrocardiogram (ECG) and CBF monitors were collected sequentially by the MacLab system.

At 2 V, LCBF increased only during SCS, then returned to the pre-stimulated level, while the increase continued until the end of the experiment at 4 and 6 V. The increase in LCBF was not affected by atropine sulfate. EEG showed spike and wave or polyspikes after SCS in 2 animals of the 6 V group, but not in the 2 V and 4 V groups, and moreover a moderate increase of the background activity at only 4 V.

The present data suggest that SCS at 4 V can provide appropriate microcirculatory enhancement with less harmful influence which continues to increase 30 min after SCS, although the exact mechanism should be elucidated continuously. Within the limitation of animal experiments, this study could provide the logical basis for determining the condition of SCS. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 6~13, 1999)

Key words: Cervical spinal cord stimulation, laser Doppler flowmetry, local cerebral blood

flow

緒 言

現代医学の発達、とりわけ、脳神経外科手術手技の向上、低体温療法やバルビツレート療法等の患者管理技術の進歩、脳圧モニターや各種電気生理学的モニターによる脳機能の客観的評価手段等の導入は、重傷脳損傷患者の救命率を著しく改善させた。しかしその一方で、救命はされたものの、重篤な脳損傷の後遺症に悩まされる患者の増加という新たな事態を生みだした。特に自律神経系が比較的正常に機能しているにもかかわらず動物としての運動・感覚系の障害および大脳による精神活動が欠如ないしほとんど欠如している状態、即ち Jennett らの提唱する「植物状態」患者の増加は社会的にも大きな問題となった。

そして長らく、一度植物状態(植物症)になればその回復は不可能であると考えられてきたが、1980年代になるとこの悲惨な状態に対して積極的な治療が試みられるようになり¹⁾、薬物治療や sensory stimulation²⁾、脳深部電気刺激治療³⁾、頸髄電気刺激療法などが試みられるようになった。なかでも頸髄電気刺激療法は侵襲が少なく効果的な方法として、わが国を中心に約700例あまりに試みられ⁴⁾、45.7%に何らかの効果がみられたとする報告もある⁵⁾。著者らも自験例の検討から、植物症に対する有効な治療手段の一つとらえてきた⁶⁾。しかしながら脊髄電気刺激治療を行っても、必ずしも常に満足すべき結果が得られる訳ではないために、本治療に否定的な見解もまた存在する^{4,5,9,10)}。その原因として、(1)動物実験も含めて作用機序が未だに解明されていないこと、(2)種々の検査法(magnetic resonance imaging, single photon emissin computed tomography, 脳波, 体性感覚誘発電位, 聴性脳幹誘発電位, pain related P 250 potential 等)を用いても脊髄電気刺激療法の有効性をあらかじめ確実に予想できず^{3,8)}、明確な適応基準の設定が困難であること、(3)電気刺激の条件が施設毎に異なり、至適刺激条件が確立されていないこと、(4)植物症の明確な分類がなく、治療効果の判定が困難であること⁹⁾等が揚げられる。それ故、著者らは脊髄電気刺激療法の植物症に対する治療法としての可能性を検証する必要があるとの考えに至った。

さて、脊髄電気刺激による意識状態の改善においては、電気刺激による神経活動の賦活、脳血流の変化や神経伝達物質の変化など様々な因子が関与すると考えられるが、著者は、特に脊髄電気刺激が脳血流を変化させることに

着目した。

本研究の目的は、脊髄電気刺激による脳血流・脳波への影響を調べ、最も効果的な刺激の条件について検討することである。さらに、その機序を明らかにするため、脳内アセチルコリンの動態についての検討を行った。

実験方法

本実験は日本学術会議第80回総会(昭和50年10月)の動物実験ガイドラインの策定に関する勧告及び日本動物学会(昭和62年5月)の動物実験に関する指針に則って行われた。

1. 実験動物の管理・維持・手術法

31匹の雑種成猫(体重1.6—4.8 kg)を雌雄の別なく使用した。猫に気管内チューブを挿管し、脳血流に比較的影響の少ないイソフルレンを吸入麻酔した。0.2 mg/kg/hr のミオブロック注(Organon, Tokyo, Japan)を持続的に静脈内投与し、人工呼吸器(Model 607, HARVARD社製, Massachusetts, U. S. A.)で調節呼吸を行なった。呼吸終末二酸化炭素飽和度をガス分析器(POETII, Criticare System社製, Wisconsin, U. S. A.)で持続的にモニターし、実験期間中一定レベルに維持した。鼠径動脈にカットダウンチューブを挿入し、平均動脈血圧(mean arterial pressure; MAP)と心拍数を持続的に記録した。動脈血中酸素分圧(PO_2)、動脈血中二酸化炭素分圧(PCO_2)、pHを動脈血ガス分析装置(ABL 330, Radiometer社製, Copenhagen, Denmark)を用い測定した。鼠径静脈にポリエチレンチューブを挿入し、4-5 ml/kg/hr の生理的食塩水を持続投与し、ヘマトクリットに変動をきたさないように配慮した。実験中体温は直腸体温計でモニターし、ヒーティングパッドで体温を一定に調節維持した。動物を腹臥位とし、動物固定台で頭部を固定し、頭蓋正中中部で皮膚を切開し、両側頭頂部を露出した。手術用顕微鏡(Zeiss社製, Wetzlar, Germany)を用いて、脳に熱や物理的外力がかからないように硬膜は正常に保ちながら、両側頭頂部に直径10 mmの骨窓を歯科用電気ドリルを用いて作成した。次に、後頸部を正中切開し第4頸椎椎弓切除術を施行した。

2. 脊髄電気刺激

脊髄電気刺激のリード型電極(Pisces-Quad Lead, Medtronic社製, Minneapolis, U. S. A.)を第2—第3頸髄硬膜外の後方正中部に挿入した。刺激は双極刺激とした。浅麻酔下にテスト刺激を行い、傍頸椎部及び顔面の筋肉に筋収縮がおこる刺激強度で刺激し、電極が適切な

位置にあることを確かめた。刺激装置(Model 3623, Medtronic 社製, Minneapolis, U. S. A.)を用い電気刺激を行った。刺激条件は、周波数 25 Hz, パルス幅 0.1 msec として電圧は臨床例で行っているごとく変化させた。

3. 脳波測定

脳波導出は頭蓋骨誘導とし、両側頭頂部にビスを固定し脳波の導出電極とした。アースは正中線上で前頭部におき、その両側に基準電極をおいた(Fig. 1)。脳波測定中は、できる限り麻酔を浅く維持し、脳波測定は脳波装置(EEG-5310, 日本光電社製, Tokyo, Japan)を使用した。脳波の基礎活動は、MacLab/4 コンバーターを介してマッキントッシュコンピュータに取り込み、データは Chart/4 software を用い集積した。

4. laser-Doppler flowmetry(LDF)を用いた局所脳血流測定

局所脳血流は LDF(ALF 21, Advance 社製, Tokyo,

Japan)を用いモニターした。プローブ(内径 1.0 mm, 長さ 80 mm)を骨窓の硬膜表面に 0.5 mm 迄近づけて電極支持台で固定した。体温と同温の生理食塩水をプローブと硬膜との間に満たした。平均血圧(MAP), 心電図(ECG), 脳血流モニターの各データは脳波と同様 MacLab/4 コンバーターを介してマッキントッシュコンピュータに取り込み、実験データは Chart/4 software を用い集積した。局所脳血流は 100 msec 毎に集積したものの(2分間で 1200 データ)を平均し、各時間における値としてコントロールの脳血流に対する%変化率で表現した。

5. 実験プロトコール

血液ガスを測定し、諸値が一定になるように補正した。準備完了後少なくとも 30 分以上観察し、MAP と血液ガスの値が十分安定してから記録を開始した。刺激電圧 2, 4, 6 ボルトにおいて各 7 匹ずつ脊髄電気刺激を 30 分間施行した。さらに刺激終了後 60 分間観察した。5 匹においては、抗ムスカリンコリン作動薬である硫酸アトロピン(Tanabe, Tokyo, Japan)を 0.5 mg/kg 静脈内投与した後、刺激電圧 4 ボルトで 30 分間刺激した。すべての動物は実験終了時に脳血管の CO₂ 反応性が保たれていることを人工呼吸器の換気量変化及び 5% CO₂ に対する反応性により確認した。実験終了後、脳を取り出し組織学的検索を行った。さらに 5 匹で同様の準備を行い、脊髄電気刺激を行わなかった群を対照群とした。

6. 統計学的処理

結果は平均±標準偏差(SD)で表現した。左右の大脳半球の局所脳血流の値と血液ガスの値(PO₂, PCO₂, pH)は、unpaired t-test もしくは Kruskal-Wallis test を用い検討した。各局所脳血流及び基礎脳波活動は ANOVA (Dunnet's test)で評価した。危険率 5%以下をもって有意とした。

統計処理には Sigma-Stat software(Jandel Scientific, Erkrath, Germany)を使用した。

結 果

1. 生理学的変化

血液ガスの各値(PO₂, PCO₂, pH, HCO₃⁻, buffer excess(BE))を各群毎に示すが(Table 1), 脊髄電気刺激(2 V 群; n=7, 4 V 群; n=7, 6 V 群; n=7, atropine を投与した 4 V 群; n=5)群と脊髄電気刺激を施行していない群(対照群; n=5)の間に統計学的有意差を認めなかった(Kruskal-Wallis test)。

2. CO₂ 反応性

全例において、実験終了時に脳血管の CO₂ 反応性の保

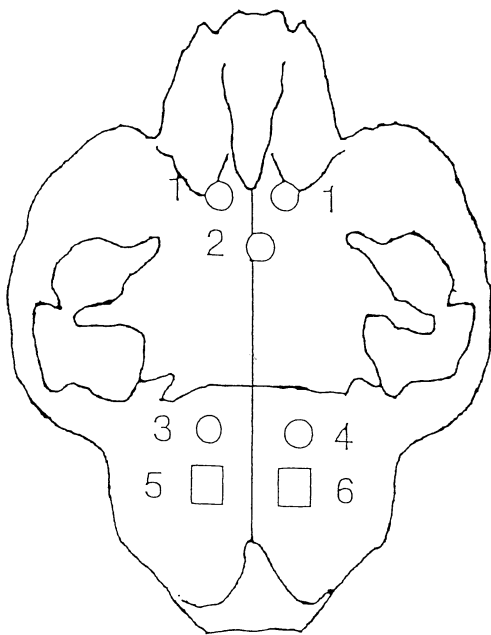


Fig. 1. The illustration shows the location of bilateral cranial windows, and EEG electrodes. LCBF was measured by laser Doppler flowmetry (LDF) through burr holes. 1: earth, 2: reference electrode, 3: left skull electrode, 4: right skull electrode, 5: left cranial window, 6: right cranial window

Table 1. Data from arterial blood gas analysis

	PO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)	pH	HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	BE (mEq/l)
control (n=5)	138.9±10.2	39.8±1.4	7.37±0.02	23.0±1.9	-1.46±2.2
2V (n=7)	139.1±15.7	39.5±1.5	7.36±0.02	22.4±1.9	-2.44±1.9
4V (n=7)	143.6±34.7	40.1±1.5	7.37±0.03	23.1±1.9	-1.44±2.3
6V (n=7)	146.8±21.3	37.1±3.8	7.39±0.04	22.2±2.5	-1.65±2.9
atropine (n=5)	144.5±20.2	40.0±1.6	7.37±0.03	22.8±2.0	-1.48±2.0

Values are mean±SD. There are no statistical differences among any of the groups.

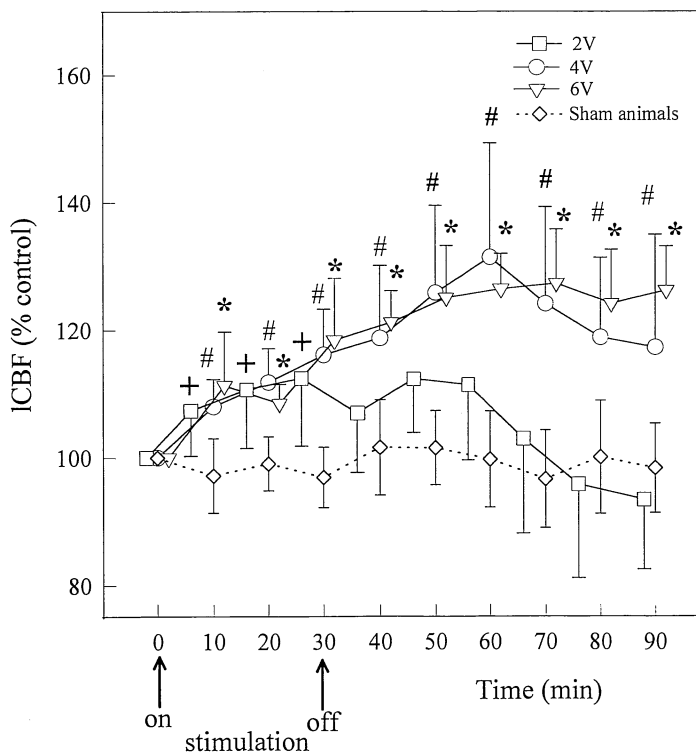


Fig. 2. Percentage change from the baseline in LCBF (mean±SD) in each condition of spinal cord stimulation (SCS) (ANOVA, Dunnet's test for multiple comparison). Note that LCBF increased not only during SCS, but also during the 60 min after cessation of SCS at 4V and 6V, and the highest increase occurred after the stimulation. +, #, *, P < 0.05.

たれていることを確認した。

3. 脊髄電気刺激と MAP の関係

脊髄電気刺激の各群において、MAP は実験全経過中において変化なく、生理的狀態に維持された。

4. 脊髄電気刺激における局所脳血流の変化

脊髄電気刺激を施行していない対照群において、局所脳血流は実験全経過中一定であった。脊髄電気刺激施行中、局所脳血流は有意に増加し、左右差を認めなかった ($P < 0.05$, ANOVA, Dunnet's test)。局所脳血流の値は左右の平均値とした。2 V では対照群と比較すると、脊髄電気刺激中のみ増加がみられたが、刺激終了後は増加を認めなかった ($P < 0.05$, ANOVA, Dunnet's test) (Fig. 2)。一方、4 V と 6 V では局所脳血流は脊髄電気刺激施行中だけでなく、脊髄電気刺激終了後 60 分間も増加

していた。局所脳血流は 4 V では脊髄電気刺激開始 60 分(刺激終了後 30 分)で、6 V では脊髄電気刺激開始 70 分(刺激終了後 40 分)で最も増加した(Fig. 2)。

5. 脊髄電気刺激に伴う脳波変化

脳波上、棘あるいは多棘が、6 V 群の 7 匹中 2 匹においてみられた。対照群・2 および 4 V 群では、棘は認められなかった。また、4 V 群では刺激前と比較して、刺激開始後 60 分から 90 分(刺激終了後 30 分から 60 分)において、脳波基礎活動の上昇 ($P < 0.05$, ANOVA, Dunnet's test) がみられた。

6. 抗ムスカリンコリン作働薬の脊髄電気刺激における局所脳血流の変化に対する効果

抗ムスカリンコリン作働薬である硫酸アトロピンを静脈内投与後、全動物において頻脈がみられたが、MAP に

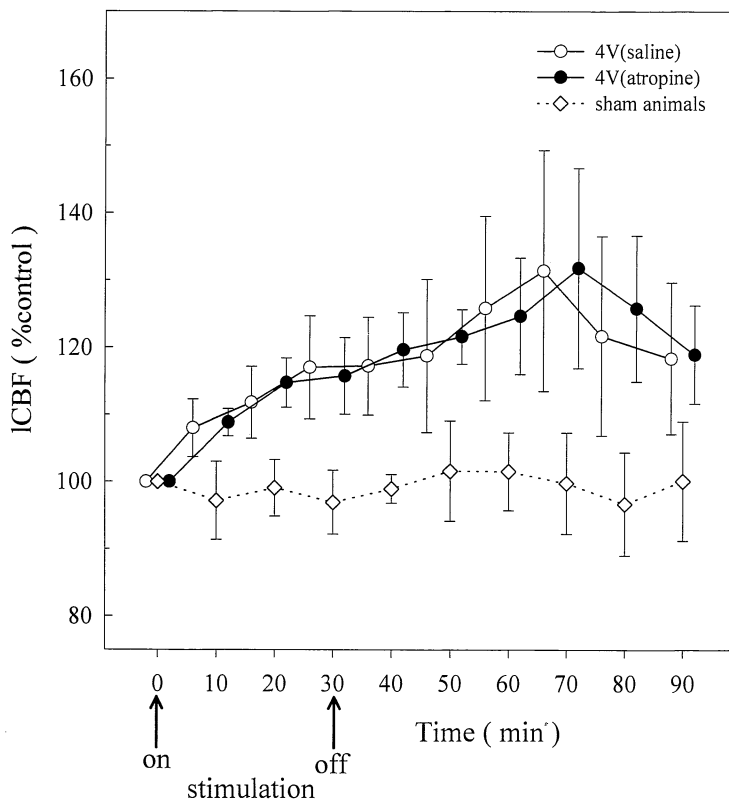


Fig. 3. Percentage change from baseline in LCBF (mean \pm SD) with or without the injection of atropine at 4V. There is no statistically significant difference between the two groups.

変化はみられなかった。投与後に4Vで脊髄電気刺激を施行したが、局所脳血流は投与により変化を認めず同様の変化を示した(Fig. 3)。

7. 組織学的検討

実験終了後、全動物の脳を光学顕微鏡において検討したが、組織学的な変化は認められなかった。

考 察

脊髄電気刺激療法は、植物症の患者に臨床応用されているが、その機序については不明な点が多く、その適応や至適な刺激条件など検討すべき点が多い^{4,5,9,10}。本研究では、雑種成猫を用いて上位頸髄硬膜外で電気刺激を行い、刺激強度と脳血流・脳波変化の関係について検討した。

1. 最も効果的な刺激部位について

脊髄電気刺激療法の脳に対する効果は、刺激する部位によっても異なる。総頸動脈及び内上頸動脈における血流の増加が、上位頸髄を電気刺激した場合に最大になるとする報告¹¹や Meglio らの脊髄電気刺激部位と脳血流との検討で頸髄刺激において脳血流が最も増大したとの報告があり¹²、自験例においてもより上位の頸髄で刺激した場合に、脳血流の変化が大きい傾向にあった。したがって、本検討では、特に第2・3頸髄で電気刺激を行い脳への影響を検討した。

2. 電気刺激と脳血流の増加

本実験において、これまでの報告と同様^{4,6,10,11,12,13,14,15}、脊髄電気刺激により頭頂葉の脳血流の増加を認めたが、刺激電圧4Vが至適電圧であり、より強い刺激(6V)では脳血流は上昇するものの脳波上に後放電(after discharge)が出現し、刺激電圧は強ければよいというものではなかった。しかも、Fig. 2に示した如く局所脳血流の増加は、刺激中のみならず刺激終了後にも認められ、刺激電圧4Vでは刺激終了30分後、6Vでは終了40分後で最高値を認めた。この刺激終了後の脳血流増加は、Hosobuchi らも報告している⁹。(本実験で示された)長時間におよび脳血流上昇とそれに伴う脳波の賦活は、意識障害に対する脊髄電気刺激の効果との関連が注目される。

至適刺激条件については、脊髄電気刺激の刺激条件を変えた植物症に対する効果の検討はこれまで行われていない。臨床的には、刺激による上肢帯の攣縮がでない程度の刺激強度を経験的に用いているに過ぎない。本実験では、4V群と6V群ともに有意な脳血流増加を認めたが、6V群で脳波上棘等の悪影響がみられた。4V群では脳血流の増加に伴い、脳波の基礎活動の増加がみられた。

このことより、本実験条件では刺激電圧4Vが至適刺激強度と考えられた。

3. 血流増加の機序

本実験では、脊髄電気刺激中に全身血圧の変化が無かったことから、局所脳血流の増加は単に体血圧上昇によるものではなく局所脳血管の拡張によるものと考えられる。この血管拡張の機序としては、sympatholytic effectによる血管拡張^{16,17}、local vasoactive substanceの作用¹⁸、神経ペプチドを含めたhumoral factorの改善⁹、神経ペプチド分泌に伴ったグルコース代謝の賦活化^{14,18}、カテコラミン代謝の変化⁴などが考えられる。

ラットの実験では、アセチルコリンの増加により脳血流が増加することが知られており、また猫の脊髄電気刺激により脳内のアセチルコリンが増加することから⁹、まずアセチルコリンの増加による脳血流増加を想定し、抗ムスカリン作用のある硫酸アトロピンを投与したが、脊髄電気刺激による脳血流の増加に変化はみられなかった。アトロピンの投与量は動物実験での報告から決定したが^{19,20,21,22}、本実験中に心拍数が増加したことからアトロピンが作用していたことは明らかである。以上の結果から少なくとも脊髄刺激による脳血流増加にムスカリン受容体は関与していないものと考えられる。その他、局所脳血流の増加においては、サブスタンスPとカルシトニン遺伝子関連ペプチドが関与している可能性もある。また、アセチルコリンと一酸化窒素とともに働くcotransmitter, parasympathetic neuromodulatorである(vasoactive intestinal polypeptide)も、脳血流増加の仲介物質として考慮すべきであろう。

さらに、アトロピンの影響しない作用機序として、三叉神経由来の可能性も考えられる。三叉神経刺激においてもその効果は刺激終了後にみられ持続するものであることが知られている^{23,24}。

4. 本研究の意義

本研究の結果から、脊髄電気刺激は刺激中止後も60分以上続く脳血流の上昇と、それに伴い脳波を賦活させることがわかった。また、脳波上悪影響を及ぼさず有効に脳血流を上昇させる至適刺激強度が存在し、本研究では4Vであった。今回は植物状態でなく正常の動物を用いたの検討ではあるが、脊髄電気刺激は残存脳機能を賦活させ微小脳循環を改善させることにより意識障害を改善させる可能性があることが示唆された。今後は基礎的検討と臨床的経験より、脊髄電気刺激のより一層効果的な条件設定の検討が必要である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました奈良県立医科大学第二外科学教室榊寿右教授に深甚の謝意を捧げるとともに、御指導、御助言を賜りました中瀬裕之講師、平林秀裕講師に深謝いたします。また、日々御協力を頂いた第二外科学講座諸兄姉に深謝いたします。

文 献

- 1) Tsubokawa, T., Yamamoto, T. and Katayama, Y. : Chronic deep brain stimulation as a treatment for the vegetative state. *The Society for Treatment of Coma* 5 : 89-98, 1996.
- 2) Wood, R. L. : Critical analysis of the concept of sensory stimulation for patients in vegetative states. *Brain Inj.* 5 : 401-409, 1991.
- 3) Tsubokawa, T., Yamamoto, T., Katayama, Y., Hirayama, T., Maejima, S. and Moriya, T. : Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state : follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj.* 4 : 315-327, 1990.
- 4) Kanno, T., Kamei, Y., Yokoyama, T., Shoda, M., Tanji, H. and Nomura, M. : Effects of dorsal column spinal cord stimulation (DCS) on reversibility of neuronal function. Experience of treatment for vegetative states. *PACE* 12 : 733-738, 1989.
- 5) 桑田俊和 : 遷延性意識障害患者に対する頸髄硬膜外電気刺激療法の基礎的、臨床的研究. *脳神経外科* 21 : 325-331, 1993.
- 6) Matsui, T., Asano, T., Takakura, K., Yamada, R. and Hosobuchi, Y. : Beneficial effects of cervical spinal cord stimulation (CSCS) on patients with impaired consciousness : A preliminary report. *PACE* 12 : 718-725, 1989.
- 7) 神野哲夫 : 植物症, 最新脳神経外科学. 朝倉書店, 東京, p166-169, 1996.
- 8) Inoue, M., Hirabayashi, H., Sakaki, T., Okumura, Y., Shimomura, T. and Tominaga, M. : Recovery from a vegetative state. *The Society for Treatment of Coma* 5 : 69-75, 1996.
- 9) Hosobuchi, Y. : Electrical stimulation of the cervical spinal cord increases cerebral blood flow in humans. *Appl Neurophysiol* 48 : 372-376, 1985.
- 10) Hosobuchi, Y. : Treatment of cerebral ischemia with electrical stimulation of the cervical spinal cord. *PACE* 14 : 122-126, 1991.
- 11) Garcia-March, G., Sanchez-Ledesma, M. J., Anaya, J. and Broseta, J. : Cerebral and carotid haemodynamic changes following cervical spinal cord stimulation. An experimental study. *Acta Neurochir, Suppl.* 46 : 102-104, 1989.
- 12) Mazzone, P., Pisani, R., Nobili, F., Arrigo, A., Gambaro, M., and Rodriguez, G. : Assessment of regional cerebral blood flow during spinal cord stimulation in humans. *Stereotact Funct. Neurosurg.* 64 : 197-201, 1995.
- 13) Broseta, J., Garcia-March, G., Sanchez-Ledesma, M. J., Gonça Ives, J., Silva, I., Barcia, J. A., Llacer, J. L., and Barcia-Salorio, J. L. : High-cervical spinal cord electrical stimulation in brain low perfusion syndromes; experimental basis and preliminary clinical report. *Stereotact Funct. Neurosurg.* 62 : 171-178, 1994.
- 14) Matsui T and Hosobuchi Y : The effects of cervical spinal cord stimulation (cSCS) on experimental stroke. *PACE* 12 : 726-732, 1989.
- 15) 松居 徹, 藤原 悟, 高橋 弘, 塩貝俊之, 上田守三, 大平貴之, 竹内栄一, 横山哲也, 山城勝美, 片山容一, 神野哲夫, 太田富雄 : 慢性期重傷意識障害に対する脳頸髄電気刺激療法の現況. *脳外誌.* 7 : 14-23, 1998.
- 16) Broseta, J., Barbera, J., De Vera, J. A., Barcia-Salorio, J. L., Garcia-March, G., Gonzalez-Darder, J., Rovaina, F. and Joanes, V : Spinal cord stimulation in peripheral arterial disease. *J. Neurosurg.* 64 : 71-80, 1986.
- 17) Robaina, F. J., Dominguez, M., Diaz, M., Rodriguez, J. L., and De Vera, J. A. : Spinal cord stimulation for relief of chronic pain in vasospastic disorders of the upper limbs. *Neurosurgery* 24 : 63-67, 1989.
- 18) Meglio, M., Clioni, B., Visocchi, M., Nobili, F., Rodriguez, G., Rosadini, G., Chiappini, F. and Sandric, S. : Spinal cord stimulation and cerebral haemodynamics. *Acta Neurochir* 111 : 43-48, 1991.
- 19) Biesold, D., Inanami, O., Sato, A. and Sato, Y. : Stimulation of the nucleus basalis of Meynert increases cerebral cortical blood flow in

- rats. *Neurosci. Lett.* **98**: 39-44, 1989.
- 20) **Cao, W. H., Inanami, O., Sato, A. and Sato, Y.** : Stimulation of the septal complex increases local cerebral blood flow in the hippocampus in anesthetized rats. *Neurosci. Lett.* **107**: 135-140, 1989.
- 21) **Saeki, Y., Sato, A., Sato, Y. and Trzebski, A.** : Stimulation of the rostral ventrolateral medullary neurons increases cortical cerebral blood flow via activation of the intracerebral neural pathway. *Neurosci. Lett.* **107**: 26-32, 1989.
- 22) **Saeki, Y., Sato, A., Sato, Y. and Trzebski, A.** : Effects of stimulation of cervical sympathetic trunks with various frequencies on the local cortical cerebral blood flow measured by laser doppler flowmetry in the rat. *Jpn. J. Physiol.* **40**: 15-32, 1990.
- 23) **Lambert, G. A., Bogduk, N., Goadsby, P. J., Duckworth, J. W. and Lance, J. W.** : Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal stimulation. *J. Neurosurg.* **61**: 307-315, 1984.
- 24) **Lang, R. and Zimmer, R.** : Neurogenic control of cerebral blood flow. *Exp. Neurol.* **43**: 143-161, 1974.