

総説

中枢性自律神経調節

小山省三* 金井浩三* 相引真幸*
藤田 恭* 宮川 清*

心血管系の恒常性を維持するために自律神経系が作動することはよく知られている一方、遠心性交感神経活動を調節する中枢神経系での統御機構は末梢性圧受容器との関係において従来から論議されてきている。中枢神経内での統御様式については現在のところさまざまな説明がなされており仮説の域を出ていない現状と思われる。本稿では末梢性圧受容器を介する反射性交感神経調節と延髄を中心とした中枢性交感神経出力統御機構の概略を述べてみたい。本文中で用いる略語はあらかじめ下記に示すので御了承願いたい。AN=大動脈弓神経, DMV=迷走神経背側運動核, IML=中間外側細胞柱, IMM=中間内側細胞柱, LRN=外側網様体核, NA=疑核, NPR=傍正中網様体核, NTS=孤束核, SN=頸動脈洞神経である。

頸動脈洞神経 (SN) と大動脈弓神経 (AN) の一次シナプスの投射

SN は IX 脳神経 (舌咽神経), AN は X 脳神経に沿って上行し NTS に一次シナプスとして終わっている。この NTS に一次シナプスの終末が存在することは神経変成実験¹⁾ や最近に開発された horseradish peroxidase (HRP) の逆行性運搬を利用した方法²⁾ などで種差をこえてこの領域 (NTS) に終末があることが形態学的に証明されてきている (図 1)。また電気生理学的にこの領域を電気刺激をした際には AN, SN に誘発される電位を測定 (いわゆる antidromic activation) した成績とも一致している³⁾。この電気生理学的な検討によって SN の求心性線維のうち猫では

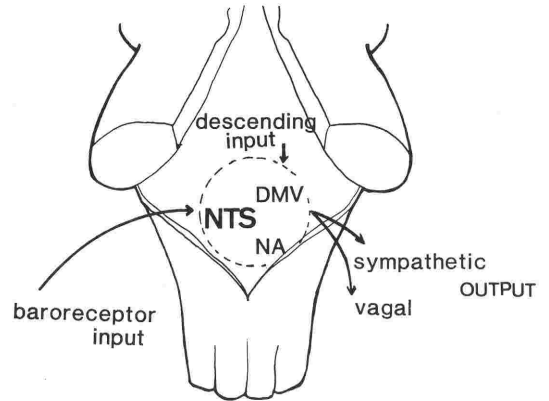


図 1 圧受容器からの延髄での一次シナプスの終末と自律神経出力の模型。NTS, 孤束核; DMV, 迷走神経背側運動核; NA, 疑核

Ovex から頭側 3 mm の位置の NTS に分布している。伝導速度 (12-32 m/s) が遅く、経が太い有髄神経線維は NTS のかぎられた領域に分布する一方、細い有髄神経線維 (2.5-12 m/sec) や無髄神経線維 (2.5 m/sec 以下) の終末は延髄の広い範囲に分布している^{3,4)}。また AN の延髄内の投射部位として orthodromic な誘発電位が延髄内で確認されており, Crill and Reis³⁾ は antidromic に刺激した結果, NTS に誘発電位が分布していることを報告している。また猫や家兎では Ovex より 1 mm 以内の DMV に近い NTS 内に終末部位があることも指摘されてきている。しかし現段階ではその正確な分布は十分解明されてはいない。このような SN や AN の中枢神経内分布ののち, NTS から脊髄への下行性の線維結合のあることが示されている^{5,6)} (図 2)。この下行性経路は主として対側の脊髄に投射され, その脊髄内での部位は IML, IMM であり⁶⁾, 一部

*信州大学医学部第二生理学教室

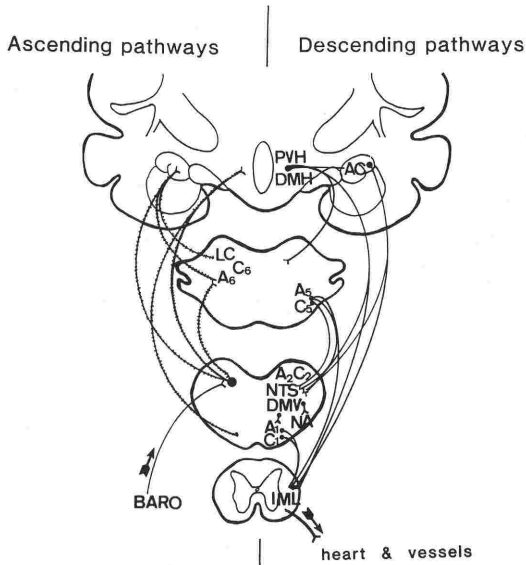


図2 圧受容器入力と遠心性交感神経出力に関する中枢神経内統御経路。BARO, 圧受容器; LC, 青斑核; PVH, paraventricular hypothalamic nucleus; DMH, dorsomedial hypothalamic nucleus; AC, amygdala nucleus; NTS, 孤束核; DMV, 迷走神経背側運動核; NA, 疑核; IML, 中間外側細胞柱; 数字付きのA及びCはそれぞれアドレナリン(A)またはカテコールアミン(C)含有細胞群を示している。

は同側にも投射されている⁶⁾。この NTS 内の腹外側核は延髄での呼吸調節を行なうニューロンが存在しており⁷⁾、主として呼気ニューロンである⁸⁾。一方、呼吸に関係しないニューロンは SN からの入力を受けている⁹⁾。NTS の内側核は主に AN や SN からの入力を受けている⁹⁾。NTS は橋網様体核や N. parabrachialis さらに Kolliker-Fuse 核と線維結合しており特に心血管系や呼吸調節に重要な役割を果たしている⁶⁾。また NTS は対側の青斑核にも線維結合しており¹⁰⁾、さらに内側網様体や NPR や N. Raphe さらに NA や LRN にも線維連結がある¹¹⁾。LRN に存在するノルアドレナリン含有神経細胞の集団である A₁ 細胞群とも NTS は線維連絡していることが示されている^{6, 11, 12)}。さらに上位脳との連結は視床さらに視床下部の paraventricular N. dorsomedial N. arcuate N さらに medial preoptic N, そして amygdala N. にも投射されている (図 2)。電気生理学的にも AN, SN の電気刺激に対する誘発電位が NTS を中心とした延髄のみとめ

られている^{13, 14, 15)} 一方、反応出現までの潜時に“早い”反応と“遅い”反応があり、その計測値も一定していない現状である。このことは AN, SN の刺激条件の差も関係していると思われるが、より以上に延髄内でのシナプス結合が複雑なネットワークを形成しているためである。上述の外周電位を測定した成績に対して、単一ニューロン活動で検討した成績でも AN や SN の刺激に対して NTS 内に monosynaptic な入力を受けていることに関しては一致している^{16, 17)} 一方、NTS 内での地域特性については一致していない。この様に AN, SN からの入力は NTS で一次シナプス結合している一方、NTS の単一ニューロン活動での心拍に同期した活動を測定した成績は少ない^{18, 19)}。また心拍に同期したニューロンが発見されても非常に少ない数であり数百個のニューロンに対して28個程度である一方、このニューロンは AN, SN を介する入力に関係していないことが報告されている²⁰⁾。この点に関しては動脈系圧受容器入力よりも迷走神経入力に依存しているかもしれない。また後述する中枢性交感神経出力機構に関するさまざまな仮説を生み出す原因でもある。さらに呼吸に関係するニューロンのうち、圧受容器の刺激で呼気性ニューロンを抑制したりすることも知られており^{9, 21)}、心血管系に関与するニューロンについての検討をますます複雑にしている原因の一つでもある。

上位脳への圧反射系の入力

AN, SN からの一次シナプスは NTS で終わっていることを上述したが、破壊実験からの成績では延髄の中心部ならびに視床下部が圧反射による交感神経亢進反応に重要な部位であることが報告されている²²⁾ 一方、内側網様体や NPR の破壊では圧反射に影響を与えないことも報告されている^{23, 24)}。これらの成績は破壊実験の破壊領域の広がりに関係しているかもしれない。しかしながら、延髄外側領域の破壊では、NA を含んだ NTS から LRN の遠心性の投射領域 (A₁ 領域) の破壊で反射性除脈が阻止され交感神経活動が抑制される部位として大多数の見解は一致している^{25, 26)}。また圧受容器による反射性反応は除脳しても完全には消失せず、視床下部の圧反射系の関与が指摘されている^{23, 27)}。この視床下部の関与には前視床

下部が関与しており圧反射と一致する“降圧”反応を示す^{22,27)}。また前視床下部のニューロンの放電は SN の刺激で誘発されるが、両側の前視床下部の破壊では圧反射は残存しており刺激側と同側の延髄を破壊しておくとも完全に消失することが示されている²³⁾。このような成績は、圧反射に関して上位脳が重要な役割を果たしていることを示しているものといえる。

圧受容器反射による交感神経活動の制御

遠心性交感神経活動 (ESNA)

心血管系が ESNA によって制御調節されていることは循環の恒常性を維持するのに重要なことであることはよく知られている。またこのような ESNA が心拍に同期したリズムを持っていることも知られており、この ERNA のリズムには呼吸に関係したリズムがオーバーラップすることもよく知られている^{28,29,30)}。このようなリズムは圧受容器からの神経を切離しても完全には消失せず²⁹⁾、脳幹部での内因性リズムと圧受容器からの入力によって形成されていることが指摘されている。このリズムの周波数は約 3 Hz であり^{29,30)}、圧反射に関係した ESNA の抑制的な制御をしていると考えられる。また最近 Barman & Gebber³²⁾ や Gebber³³⁾ は調圧神経切離と除脳後にも 2-6 c/s のリズムが残っており中枢性交感神経発振機構のあることを示唆した。この点に関しては後述する。ESNA は上述の圧受容器からの入力を受けて中枢内で統御されるとともに体性知覚や内臓知覚からの求心性入力によっても調節されている³⁴⁾。これらの知覚性入力は圧受容器からの入力の影響を受けており、交感神経出力に対して脊髄レベルと脊髄上位脳の両者によって制御されている³⁰⁾。この詳細については Sato & Schmidt の総説³⁴⁾ を参照されたい。

節前交感神経のニューロンは頸髄から腰髄に至る広い範囲で存在しており腰髄では頸髄に比べて豊富である。脊髄内での部位は IML に分布している³⁵⁾。このニューロンの軸索は大部分有髄神経であり、後根より出て交感神経節に至る。この交感神経節より無髄神経が出て臓器に分布している。また脊髄内のニューロンも 10 Hz 以下の自発活動をもっており^{30,36)}、脊髄内で Renshaw 様の反回性の側副経路によって制御されていること

が示されている³⁷⁾。しかしながら反回性経路のためか、または樹状突起-樹状突起の相互作用のためなのか検討すべき重要な問題点として残されている。この脊髄内の節前交感神経ニューロンも心拍に同期したリズムをもっており^{30,38)}、血圧の収縮期の始めより 150-200 ms の遅れをもっていると報告されている³⁹⁾。しかしながら圧反射に直接的に関係していることを明確に示した成績は少ない。前述した介在ニューロンに関して、局所的な抑制性の介在ニューロンの関与が報告されている^{37,38)} が、形態学的な証明はされていない。また Gebber & McCall³⁸⁾ は心拍同期型のニューロンの存在とともに 1 心拍当たり 4 つの発火を起こす介在ニューロンのあることを示し、両者とも脳幹昇圧部の刺激で興奮を示した。このような成績から節前交感神経ニューロンを制御する興奮抑制経路の二つの経路が圧反射に重要な役割を果たしていると考えられる。

脊髄上位脳での交感神経の制御

脳幹部を電気刺激すると sympatho-excitatory pathway (SEP) が興奮することはよく知られている。この SEP に関して二つの経路が存在するとされている^{31,38,40)}。1 つは延髄、中脳や視床下部の電気刺激で潜時が短く一定の反応を示し圧受容器の刺激には変化しない経路と他の 1 つの経路は潜時が遅くいろいろな反応を示し圧受容器からの入力で完全に抑制される経路である。

延髄の昇圧部分は延髄の外側に存在しており (図 3)、この部位 (特に腹側網様体核や LRN)

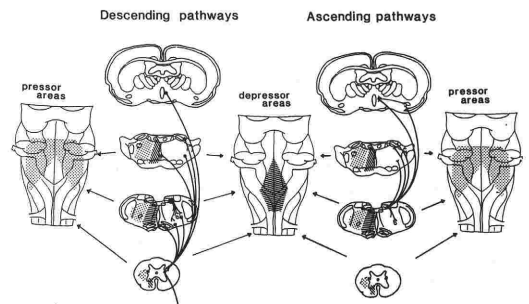


図 3 脳幹部の昇圧部位 (黒点) と降圧部位 (斜線) さらに圧受容器反射に対する交感神経活動の統御に関する下行路と上行路を示している。

を電気刺激すると節後交感神経に誘発電位を得ることができる⁴⁰⁾。前述したように脊髄の介在ニューロンをも興奮させることが報告されている。このような下行性の SEP は延髄の降圧部分の刺激で抑制される^{31, 38, 40)}。延髄の電気刺激により下行性の興奮及び抑制経路が節前交感神経ニューロンに集束することも示されているが、ニューロンの同定の問題点もあり再検討が必要である。

従来より視床下部は血圧の調節に影響していることはよく知られている。視床下部の遠心性経路は延髄内に連結しているが、直接的に脊髄(特に IML) に連結している経路も指摘されている⁴¹⁾。また前述したように脊髄内に SEP が存在することを述べたが、この下行性経路は背側索を下行する^{25, 26, 40, 42)}。この経路を破壊すると血圧は低下し両側頸動脈閉塞による心血管系反応は出現しない。またこの経路は下行性の抑制経路も含んでいる。さらに呼吸相での中枢性の呼吸調節機構は交感神経活動にも影響を及ぼし³⁶⁾、呼吸活動によって血管収縮性の交感神経の興奮は著しく影響を受けている。

傍正中網様体核(腹内側の延髄領域): NPR や腹内側領域を刺激すると ESNA は抑制される^{40, 43)}。この下行性経路は脊髄の腹索を通り、この経路の切断は体性-交感神経反射の脊髄成分を増大させる⁴⁴⁾。延髄の腹外側の LRN を刺激すると前述したように交感神経興奮作用と同様に、降圧や ESNA の低下を引きおこす^{13, 25)}。これらの抑制経路は背側索を通り、この経路が破壊されると腹外側領域の刺激による体性-交感神経反射の抑制が消失する^{25, 26, 44)}。HRP 染色では LRN の軸索は IML に終わることが示されている⁴⁵⁾。これらの抑制経路については今後の検討が必要である。

迷走神経による心臓機能の調節

心臓に対する迷走神経の役割としては交感神経放電と相反する放電様式を起し、陰性の変時作用をもたらすことはよく知られている。しかしながら圧受容器を介する圧反射経路としての頸部での迷走神経活動、心臓枝での放電を検討した成績では ESNA と同様に心拍に同期した放電が測定されている⁴⁶⁾。しかし中枢神経内での迷走神経に関与するニューロン(CVN)については不明点

が多いが、ここでは現在までに明確になっている点を概説する。従来より延髄には2つの迷走神経核が存在することが知られている。その1つは背側に位置する背側運動核(DMV)で visceral motor 核であり、他の1つは腹側に位置する NA で somatomotor 核であるとされている⁴⁷⁾(図2)。そのため多くの教科書では心臓抑制ニューロンは DMV に存在しているとされているが、一方 NA の破壊実験などから NA にも CVN が存在することが指摘されている⁴⁸⁾。DMV や NA を電気刺激して CVN の役割が検討されてきている^{2, 49)}が、DMV の刺激においてはこの核が解剖学的に近い位置にあるため、圧反射系に関係する NTS をも同時に刺激する可能性があり、注意が必要である。また CVN には動物種差があり、猫では NA の刺激に際してのみ除脈が出現し^{2, 49)}、犬では DMV, NA の両方で除脈が出現する⁴⁹⁾と報告されている一方、猫の DMV でも除脈が出現することが報告されている。いずれにしても NA の刺激による除脈は同側の迷走神経切離で阻止されるが、DMV は一部しか阻止されない⁵⁰⁾。

Calaresu & Dearce⁵¹⁾は猫の DMV での心拍同期したニューロンを測定することができず、NA にのみ CVN が存在すると報告した。この NA のニューロンの軸索は計算上の伝導速度から B 線維群に属するとされている一方、この B 線維は迷走神経心臓枝と連結しているとする確証は今のところ報告されておらず、今後の生理学的な研究課題である。しかしながら、放電パターン等の解析によってこれらの CVN には2つの群に分けることが出来る。主要な CVN 群は呼吸相のパターンをもったニューロン群であり圧反射系に由来する心拍リズムを持っている⁵²⁾。いま一方の CVN 群は呼吸リズムをもった自発放電をもっている群である⁵²⁾。このことはまた CVN に対する圧受容器からの入力の影響について従来から指摘されてきている点でもある⁵³⁾。Kunze⁵⁴⁾は猫で SN を電気刺激すると迷走神経心臓枝に誘発電位の発生を測定し(その潜時は 30-90 msec である)、体血圧が上昇するとこのニューロンの放電は最高点に達することを報告した。また心電図の R 波をトリガーした際のヒストグラムでは収縮期の血圧上昇後 60-240 msec の遅れをもって最大放電を示すことが報告されている⁵³⁾が、このような反応時

間から圧受容器-迷走神経反射が遅い伝導速度をもった disynaptic な経路であるということではできない^{52,53}。多分、圧反射の場合と同じ様に上位脳からの入力支配を受けているためと思われる。実際、視床下部から DMV, NA, NTS に投射される経路が存在することが示されている⁴¹。しかしながら、CVN に関してさらにこの種の定性的分析とともに、定量的な分析が圧反射系の相互作用と合わせて検討されなければならない。

中枢神経内での交感神経のリズム形成機序

ここでは前述した ESNA のリズムの由来について Wurster⁵⁵ の仮説を中心に概説する。彼の仮説では基本的に3つの機序を想定している。その1つはネガティブフィードバックによって作動する発振装置であり、図4Aにその模型を示した。初めに入力を受けた細胞群が抑制されると抑制ニューロンの興奮は止まり、ある時間遅れをもって初期細胞群の抑制が解除される。その結果、初めに入力を受ける細胞群が放電し始める回路である。フィードバックに必要な時間間隙で発振周期は規定される。この仮説では、例えば 5 Hz の周期とすればこのフィードバックに必要な時間間隙は非常に長い遅れをもった回路か又は非常に遅い伝導速度をもっていることが必要である。この様なシステムを説明するようなニューロンは今のところ記録されていない。また図4Bに示したネガティブフィードバックによる発振装置は興奮性回路 (ExL) と抑制性回路 (InL) から成り立っており ExL は放電頻度を増加する一方、周期的に ExL を抑制する抑制性ニューロン (InL) がこの増加を抑制している。この際の発振周期は放電の増加率、抑制ニューロンの感受性と抑制持続時間に関係しており、呼吸に関係した制御様式にあてはまる模型かもしれない。図4Cに示した模型は歩調取り細胞を想定した内在性の発振装置をもっている場合である。樹状突起-樹状突起シナプス結合のような連結で作動している細胞群の脱分極の状態によって発振周期が依存しているものであり、細胞外液の K^+ 、膜内外の Ca^{++} 移動や膜でのイオンポンプに関係した細胞自身でのフィードバック回路をもっているものである。しかしこの歩調取り細胞と思われるニューロン活動は導出されておらず、仮説の域を出ていない。また

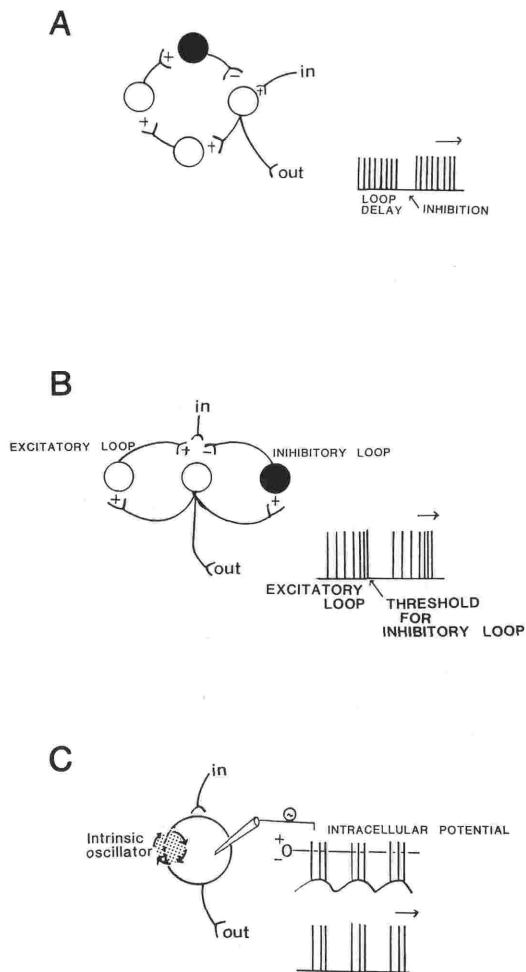


図4 遠心性交感神経活動のリズム形成に関する3つの予想制御回路の模型 (文献55より)。

- A : delayed negative feedback model.
- B : excitatory feedback with a parallel inhibitory loop.
- C : intrinsic oscillator contained in a cell body.

脳虚血に出現する血圧の第三級動揺のリズム形成に関して Miyakawa⁵⁶ は呼吸リズムに関係した複雑な発振装置を想定し、この発振装置の総和が延髄内の心血管系作動ニューロンの放電 (圧反射系に関係する Type I と圧受容体入力に関係しない Type II) が相反的に調節された結果、自律神経線維にリズムを形成し、血圧振動を発生させることを想定してきている。いずれにしても自律神経活動のリズム形成には外来性入力の他に内在

性の発振装置を想定せねば解釈出来ない生理学的現象が多く、今後の研究に残された重要な問題点といえる。

交感神経の自発放電を発生させる中枢神経の役割

先に圧受容器からの調圧神経を切離した後も ESNA には 2-6 c/s リズムが存在し、このリズムは延髄と脊髄の接合部で切断すると消失することから、脳幹部での交感神経発振装置の存在することを示した Gebber³³⁾ の仮説について概説する。

図5は Gebber 等^{33, 57)} の成績をまとめた脳幹部での交感神経発振装置の模型である。彼等は図中に示した SeR, SiR 及び SE ニューロンを測定導出し識別している。すなわち、図中の SeR ニューロンは 2-6 c/s の上昇期(興奮相)に同期したニューロンであり、SiR ニューロンは 2-6 c/s のリズムの減衰期(抑制相)に同期するニューロン群である。また SE ニューロンは前脳 (FB) から発生する脳波と同期する交感神経に関係したニューロンである。SeR および SiR ニューロンは SE ニューロンから入力を受けている。さらに B ニューロンは調圧神経 (BF) の求心路に存在する

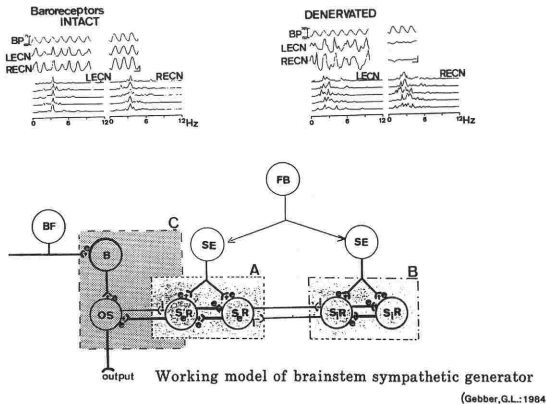


図5 中枢神経内交感神経出力発振調節機構の作業仮説 (文献33, 57より改変)。上段には圧受容器反射の温存された群(左)と調圧神経切離群(右)での交感神経活動(LECN, RECN)を示し、それぞれのパワースペクトルグラムでは2-6 c/secの周波数域帯があることを示している。下段では、このような2-6 c/secのリズムをもった交感神経活動が発生する発振機構のGebber等の作業仮説を示している。(e+)excitatory. (i-)inhibitory.

介在ニューロンであり、OS ニューロンは調圧神経系からのニューロンと 2-6 c/s を形成する神経回路からの両方の入力を受けるニューロンである。図中のA, Bの回路はそれぞれ SeR ニューロン又は SiR ニューロンの放電を同期化する回路であり、Cの回路は交感神経の興奮相の終わりに関係する抑制回路である。そして回路A, Bの相互作用で2-6 c/sのリズムの興奮相から抑制相に切り替えが行なわれている。回路Aでの SeR ニューロンの同期化は SeR ニューロン間、または SE ニューロンによってもたらされ、SiR ニューロンも同じである。また SeR ニューロンと SiR ニューロンの相反的な抑制(回路A, B間)は回路Cと同じように位相の切り替えに関係している。すなわち SiR ニューロンからの抑制が解除され SeR ニューロンからの入力が高まり 2-6 c/s の交感神経活動の上昇(興奮相)を形成し、OS ニューロンの活動が最大になると SeR ニューロンの放電は停止される一方、OS ニューロンは調圧神経系からの入力によって興奮させられているので調圧神経系からの入力によって SeR ニューロン活動の停止時期に関係している。しかしながら、この OS ニューロンや回路A, B, Cも仮説の域を出ておらず、呼吸リズム形成の発振装置とは独立したものと考えられているが、不明点が多数残存しており、今後の進展が期待される点である。

おわりに

中枢性の自律神経調節に関して述べるにはあまりにも多くの検証を必要とする点が残されており、本稿の前半は主として現在までによく検討されて来ている調圧反射系に関する中枢内統御について電気生理学的な成績について述べた。また後半では中枢内自律神経出力調節に関する2-3の実験的作業仮説を概説したが、そのような型で説明せねばならない現状であることを御理解いただければ幸いである。脳内カテコールアミン受容体や他の伝達物質の自律神経調節に対する役割も、近年、数多く報告されてきており多数の新知見も報告されてきているが、本稿では紙面の制約もあり割愛した。今後、電気生理学的な成績とともに伝達物質の役割がさらに詳細に検討され、ますます明確な自律神経出力調節に関する概念が確立され、循環ショックや脳虚血⁵⁸⁻⁶⁸⁾などでの病態解

析がますます発展することを期待するものである。

文 献

- 1) Glees, P. and Nauta, W. J. H.: A critical review of studies on axonal and terminal degeneration. *Monatsschr. Psychiatr. Neurol.* **129**:74-91, 1955.
- 2) Berger, A. J.: Distribution of carotid sinus nerve afferent fibers to solitary tract nuclei of the cat using transganglionic transport of horseradish peroxidase. *Neurosci. Lett.* **14**:153-158, 1979.
- 3) Crill, W. E. and Reis, D. J.: Distribution of carotid sinus and depressor nerves in the cat brain stem. *Am. J. Physiol.* **214**:269-276, 1968.
- 4) Jordan, D. and Spyer, K. M.: Studies on the termination of sinus nerve afferents. *Pflugers Arch.* **369**:65-73, 1977.
- 5) Norgren, R.: Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience* **3**:207-218, 1978.
- 6) Loewy, A. D. and Burton, H.: Nuclei of the solitary tract. Efferent projections to the lower brainstem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.* **181**:421-450, 1978.
- 7) Euler, C. von., Hayward, J. N., Marttila, I. and Wyman, R.: The spinal connections of the inspiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the cat's solitary tract. *Brain Res.* **61**:23-33, 1973.
- 8) Baumgarten, R. von. and Kanzow, E.: The interaction of two types of inspiratory neurones in the region of the tractus solitarius of the cat. *Arch. Ital. Biol.* **96**:361-373, 1958.
- 9) Lipski, J., McAllen, R. M. and Spyer, K. M.: The sinus nerve and baroreceptor input to the medulla of the cat. *J. Physiol. (Lond)* **251**:61-78, 1975.
- 10) Sakai, K., Touret, M., Salvart, D., Leger, L. and Jouvet, M.: Afferent projections to the cat locus coeruleus visualized by the horseradish peroxidase techniques. *Brain Res.* **119**:21-41, 1977.
- 11) Ricardo, J. A. and Koh, I. T.: Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Res.* **153**:1-26, 1978.
- 12) Dahlstrom, A. and K, Fuxe.: Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels in the bulbospinal neuron systems. *Acta. Physiol. Scand. (Suppl 247)* **64**:7-85, 1965.
- 13) Seller, H. and Illert, M.: The localization of the first synapse in the carotid sinus baroreceptor reflex pathway and its alteration of the afferent input. *Pflugers Arch.* **306**:1-19, 1969.
- 14) Miura, M. and Reis, D. J.: Cerebellum: A pressor response elicited from the fastigial nucleus and its efferent pathway in the brainstem. *Brain Res.* **13**:595-599, 1969.
- 15) Adair, J. R. and Manning, J. W.: Hypothalamic modulation of baroreceptor afferent unit activity. *Am. J. Physiol.* **229**:1357-1364, 1975.
- 16) Miura, M. and Reis, D. J.: Electrophysiological evidence that the carotid sinus nerve fibers terminate in the bulbar reticular formation. *Brain Res.* **9**:394-397, 1968.
- 17) McAllen, R. M. and Spyer, K. M.: "Baroreceptor" neurones in the medulla of the cat. *J. Physiol. (Lond)* **222**:68-69, 1972.
- 18) Middleton, S., Woosley, C. N., Burton, H. and Rose, J. E.: Neural activity with cardiac periodicity in the medulla oblongata of the cat. *Brain Res.* **50**:297-314, 1973.
- 19) Salmoiraghi, G. C.: "Cardiovascular" neurones in the brainstem of cat. *J. Neurophysiol.* **25**:182-197, 1962.
- 20) Widdicombe, J. G.: Action potentials in parasympathetic and fibers to trachea and lungs of dogs and cats. *J. Physiol. (Lond)* **186**:56-88, 1966.
- 21) Smith, O. A.: Reflex and central mechanisms involved in the control of the heart and circulation. *Ann. Rev. Physiol.* **36**:93-123, 1974.
- 22) Manning, J. W.: Cardiovascular reflexes following lesions in the medullary reticular formation. *Am. J. Physiol.* **208**:283-288, 1965.
- 23) Hilton, S. M. and Spyer, K. M.: Participation of the anterior hypothalamus in the baroreceptor reflex. *J. Physiol. (Lond)* **218**:271-293, 1971.
- 24) Barman, S. M. and Gebber, G. L.: Tonic sympathoinhibition in the baroreceptor denervated cat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **157**:648-655, 1978.
- 25) Coote, J. H. and Macleod, V. H.: The influence of bulbospinal monoaminergic pathways on sympathetic nerve activity. *J. Physiol. (Lond)* **241**:453-457, 1974.
- 26) Coote, J. H. and Macleod, V. H.: Evidence for the involvement in the baroreceptor reflex of a descending inhibitory pathway. *J. Physiol. (Lond)* **241**:477-496, 1974.
- 27) Spyer, K. M.: The central nervous organisation of the carotid sinus baroreceptor reflex. Ph. D. thesis, University of Birmingham, 1969.
- 28) Cohen, M. I. and Gootman, P. M.: Periodicities in efferent discharge of splanchnic nerve of the cat. *Am. J. Physiol.* **218**:1092-1101, 1970.
- 29) Gootman, P. M. and Cohen, M. I.: Efferent splanchnic activity and systemic arterial blood pressure. *Am. J. Physiol.* **219**:897-903, 1970.
- 30) Seller, H.: The discharge pattern of single units in thoracic and lumbar white rami in relation to cardiovascular events. *Pflugers Arch.* **343**:317-330, 1973.
- 31) Synder, D. W. and Gebber, G. L.: Relationships between medullary depressor region and central vasopressor pathways. *Am. J. Physiol.* **225**:1129-1137, 1973.
- 32) Barman, S. M. and Gebber, G. L.: Sympathetic nerve rhythm of brain stem origin. *Am. J. Physiol.* **239**:R42-R47, 1980.
- 33) Gebber, G. L.: Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge. *Am. J. Physiol.*

- 239:H143-H155, 1980.
- 34) Sato, A. and Schmidt, R. F.: Somato-sympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol Rev* **53**: 916-947, 1973.
 - 35) Wurster, R. D.: Spinal sympathetic control of the heart. In: Randall WC (ed) *Neural regulation of the heart*. Oxford University Press, New York, pp. 211-246, 1977.
 - 36) Preiss, G. and Polosa, C.: The relation between end-tidal CO₂ and discharge patterns of sympathetic preganglionic neurons. *Brain Res* **122**: 255-267, 1977.
 - 37) Lebedev, V. P. and Petrov, V. I., Skobelev, V. A.: Do sympathetic preganglionic neurones have a recurrent inhibitory mechanism. *Pfluegers Arch* **385**:91-97, 1980.
 - 38) Gebber, G. L. and McCall, R. S.: Identification and discharge patterns of spinal sympathetic interneurons. *Am. J. Physiol.* **231**:722-733, 1976.
 - 39) Coote, J. H. and Westbury, D. R.: Functional grouping of sympathetic preganglionic neurones in the third thoracic segment of the spinal cord. *Brain Res.* **179**:367-372, 1979.
 - 40) Gebber, G. L., Taylor, D. G. and Weaver, L. C.: Electrophysiological studies on organization of central vasopressor pathways. *Am. J. Physiol.* **224**:470-481, 1973.
 - 41) Saper, C., Loewy, A. D., Swanson, L. W. and Cowan, W. N.: Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res.* **117**:305-312, 1976.
 - 42) Barman, S. M., McCaffrey, T. V. and Wurster, R. D.: Cardiovascular and electrophysiological response to sympathetic pathway stimulation. *Am. J. Physiol.* **230**:1095-1100, 1976.
 - 43) Gootman, P. M. and Cohen, M. I.: Evoked splanchnic potentials produced by electrical stimulation of medullary vasomotor regions. *Exp Brain Res.* **13**:1-14, 1971.
 - 44) Coote, J. H. and Macleod, V. H.: The spinal route of sympatho-inhibitory pathways descending from the medulla oblongata. *Pfluegers Arch.* **359**:335-347, 1975.
 - 45) Martin, G. F. and Humbertson, A. O., Laxson, C., Parreton, W. M.: Evidence for direct bulbospinal projections to lamina IX, X and the intermedialateral cell column. Studies using axonal transport techniques in the North American opossum. *Brain Res.* **170**:165-171, 1979.
 - 46) Kirchheim, H. R.: Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol. Rev.* **56**:100-176, 1976.
 - 47) Mitchell, G. A. G., Warwick, R.: The dorsal vagal nucleus. *Acta. Anat.* **25**:371-395, 1955.
 - 48) Kerr, F. W. L.: Function of the dorsal motor nucleus of the vagus. *Science* **157**:451-452, 1967.
 - 49) Gunn, C. G., Sevelius, G., Puiggan, M. S. and Myers, F. K.: Vagal cardiomotor mechanisms in the hindbrain of the dog and cat. *Am. J. Physiol.* **214**:258-262, 1968.
 - 50) Sears, T.: Efferent discharges in alpha and fusimotor fibers of intercostal nerves of the cat. *J. Physiol. (Lond)* **174**:295-315, 1964.
 - 51) Calaresu, F. R. and Pearce, J. W.: Effects on heart rate of electrical stimulation of medullary vagal structures in the cat. *J. Physiol. (Lond)* **176**:241-251, 1965.
 - 52) McAllen, R. M. and Spyer, K. M.: The baroreceptor input to cardiac vagal motoneurons. *J. Physiol. (Lond)* **282**:365-374, 1978.
 - 53) Spyer, K. M.: The baroreceptor control of vagal preganglionic activity. In: Brooks C Mc, Koizumi K, Sato A (eds) *Integrative functions of the autonomic nervous system*. University of Tokyo Press, Tokyo, pp. 283-292, 1979.
 - 54) Kunze, D. L.: Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferent fibres. *J Physiol (Lond)* **222**:1-15, 1972.
 - 55) Wurster, R. D.: Central nervous system regulation of the heart: An Overview, in *Nervous control of cardiovascular function*. ed. by Randall WC, Oxford Univ. Press New York, pp. 307-320, 1984.
 - 56) Miyakawa K.: Blood pressure waves as an adaptation. In *Mechanisms of blood pressure waves*. ed by Miyakawa, K., Koepchen, H-P. and Polosa, C. Japan Scientific Soc. press Tokyo pp. 119-135, 1984.
 - 57) Gebber, G. L.: Brainstem systems involved in cardiovascular regulation. in *Nervous control of cardiovascular function*. ed by Randall, W. C., Oxford Univ. Press New York pp. 364-368, 1984.
 - 58) Koyama, S.: Autonomic nervous function (sympathetic nerve activity) during hemorrhagic hypotension and shock. *Shock* **1**:6-17, 1986.
 - 59) Koyama, S., Santiesteban, H. L., Ammons, W. S. and Manning, J. W.: Centrally mediated hypotensive effect of E. coli endotoxin in the anesthetized cat. *Circulatory Shock* **9**:559-570, 1982.
 - 60) Koyama, S. and Manning, J. W.: Role of sympathetic nerve activity in endotoxin induced hypotension in cat. *Cardiovas. Res.* **19**:27-31, 1985.
 - 61) Koyama, S.: Participation of central alpha receptors on hemodynamic responses to E. coli endotoxin. *Am. J. Physiol.* **247**:R655-R662, 1984.
 - 62) Koyama, S.: Central impairment of renal nerve response to stimulation of medullary pressor area in rabbit endotoxic hypotension. *Brain Res.* **366**:217-223, 1986.
 - 63) Koyama, S., Terada, N., Shiojima, Y. and Takeuchi, T.: Baroreflex participation of cardiovascular response to E. coli endotoxin. *Jpn. J. Physiol.* **36**:267-275, 1986.
 - 64) Koyama, S., Magunium, V., Santiesteban, H. L., Ammons, W. S., and Manning, J. W.: Effect of naloxone on baroreflex sympathetic tone and blood pressure in the cat. *Eur. J. Pharmacol.* **90**:367-376, 1983.
 - 65) Koyama, S.: Characteristic cardiovascular effects of RA642, a pyrimido-pyrimidine derivative in anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*

- 233:480-484, 1985.
- 66) Koyama, S.: Effects of methylprednisolone on renal nerve response to stimulation of medullary pressor area in endotoxin-induced hypotension. *Circulatory Shock* 20:205-215, 1986.
- 67) Koyama, S., Manning, J. W. and Takeuchi, T.: Pyrimido-pyrimidine derivation, RA642, a central pressor agent in cat endotoxin shock. *Eur. J. Pharmacol.* 83:191-198, 1982.
- 68) Koyama, S.: Cardiovascular improvement due to RA642, a pyrimido-pyrimidine derivative in canine endotoxin shock. *Circulatory Shock* 13:341-351, 1984.