

全脳虚血血流再開後における脳および脳脊髄液の酸塩基平衡障害

高須 伸克

成犬7頭に全脳虚血 (total cerebral ischemia: TCI) を作成し、虚血中および脳血流再開後にみられる動脈血、脳、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) の酸塩基平衡障害を ISFET センサーを用いて検討した。センサーは pH, PCO_2 を連続的に測定するために大脳槽 (cisterna magna) および脳実質内に留置された。また A-O バルーンカテーテル法により10分間の TCI と、その後の再循環が作成された。この検討により以下の結果を得た。

(1) 動脈血では、血流再開後 pH の低下、 PCO_2 の上昇がみられ、その後 control 値へ回復する傾向を示したものの、pH は血流再開120分後においても低値を示した。

(2) 脳では、TCI により pH の低下と PCO_2 の上昇を認め、脳血流再開120分後、pH, PCO_2 とも control 値近くまで回復した。

(3) CSF では、TCI により pH の低下を認め、血流再開後も回復傾向を示さなかった。また TCI により PCO_2 の上昇を認め、血流再開直後に回復傾向を示すものの血流再開120分後においても control 値より高値であり、CSF のアシドーシスは呼吸性および代謝性因子の両者により生じていることがうかがえた。

以上の結果より、全脳虚血血流再開後では CSF における pH, PCO_2 の異常が著明であり、血流再開後120分でも CSF のアシドーシスは回復する傾向がみられなかった。

これらのことより蘇生時および蘇生直後における CSF アシドーシスの改善は、脳蘇生を図る上で極めて重要であると思われた。

(昭和63年2月24日採用)

Acid-base Changes in Brain and Cerebrospinal Fluids during and after Total Cerebral Ischemia in the Dog

Nobukatsu Takasu

I examined acid-base changes with the ISFET sensors in arterial blood, brain and cerebrospinal fluids (CSF) during and after total cerebral ischemia (TCI) in 7 mongrel dogs. The sensors were implanted into the cisterna magna and the brain to measure the pH and PCO_2 continuously in CSF and brain. A ten-minute TCI was produced by inflation of the Aortic Occlusion Balloon Catheter. After the TCI, deflation of the balloon allowed to recirculate systemically. The following findings were obtained in this study;

1. In the arterial blood, the pH lowered and the PCO_2 elevated after the TCI. Although the pH showed a tendency to recover to the pre-TCI value, it was still lower at 120 min after the TCI than the pre-TCI value.

2. In the brain, the pH lowered and the PCO_2 elevated during the TCI. However, both the pH and the PCO_2 almost returned to the pre-TCI values during the recirculation for 120 min.

3. In the CSF, the pH lowered during the TCI and did not reincrease after the TCI. The PCO_2 increased during the TCI, decreased moderately just after the TCI and, thereafter, continued to be higher than the pre-TCI values for the 120-minute recirculation. Therefore, I think the CSF acidosis in this model may be induced not only by a respiratory mechanism but also by a metabolic one.

In this study, by measuring pH and PCO_2 continuously with the ISFET sensors, I could examine the changes in the CSF-pH and $-PCO_2$ before and after the TCI in detail. As a result, I found that there were differences of the post-TCI changes in pH and PCO_2 between the CSF and the brain, and that the CSF acidosis did not recover for 120 min after the TCI. Therefore, I suggest that it may be very important to correct acidosis in CSF of patients who are now resuscitated or who are in an early period of postresuscitation. (Accepted on February 24, 1988)

Kawasaki Igakkaishi 14(3): 336-346, 1988

Key Words ① Cerebrospinal fluid ② Total cerebral ischemia
③ Acid-base balance

I. はじめに

最近、心肺蘇生とともに脳蘇生ということが大きな話題となっているが、脳蘇生を図るためには脳における各種病態について詳しく知る必要がある。

脳における各種病態変化の中で最も重要なことは、呼吸停止、循環停止によって生じた低酸素状態によって、脳がどのような各種変化を生じるかということである。この中で、脳および脳脊髄液における酸塩基平衡がどのように変化するかということを知ることは、脳における呼吸、循環、代謝障害を知る上で基本的に重要なことである。

このことからこのたび、A-O バルーンカテーテル法¹⁾にて脳虚血を作成し、脳虚血および脳血流再開後にみられる脳および脳脊髄液の酸塩基平衡障害について検討してみた。

II. 実験方法

雑種成犬 (10~23 kg) を 26 頭用いて実験を行った。

まず雑種成犬に atropine sulfate 0.5 mg, ketamine hydrochloride 10 mg/kg を筋注し、10分後に Pancronium bromide 4 mg を静注した。筋弛緩を得た後、気管内挿管をして人工呼吸器 (AIKA R-60) に接続し、動脈血ガス分析で PaO_2 が 100 mmHg 前後、 $PaCO_2$ が 30 mmHg 前後になるように調節呼吸を行った。

その後両側上腕動脈および左大腿動脈より血圧測定用のカテーテルを挿入し、トランスデュサーと接続した。また、左大腿静脈より輸液 (乳酸加リンゲル液 5~10 ml/kg/hr) 用のカテーテルを挿入し、さらに右大腿動脈より全脳虚血作成のための A-O バルーンカテーテル (以下 AOB カテーテルとする) を左室腔内に

挿入した。また、静脈還流を減少させるための Fogarty バルーンカテーテル® (8 F) を右大腿静脈より挿入し下大静脈に留置した (Fig. 1)。

血圧、心電図のモニターおよび記録には多項目記録計 RM-85 (日本光電) を使用した。

1. 脳および脳脊髄液の pH, PCO₂ の測定

脳および脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) の pH, PCO₂ の測定には ISFET (ion

selective field effect transistor) を用いた pH センサー (pH-2024, クラレ), PCO₂ センサー (CO-1035, クラレ) を使用した。また、この測定には pH/PCO₂ モニター装置 (KR-500 および KR-5000, クラレ) とマイクロコンピュータ (PC-8801, 日本電気) を使用し、記録にはマルチペンレコーダー (RT 60, 理化電機) を用いた。いずれのセンサーも事前に2点法を用いたキャリブレーションを行った。

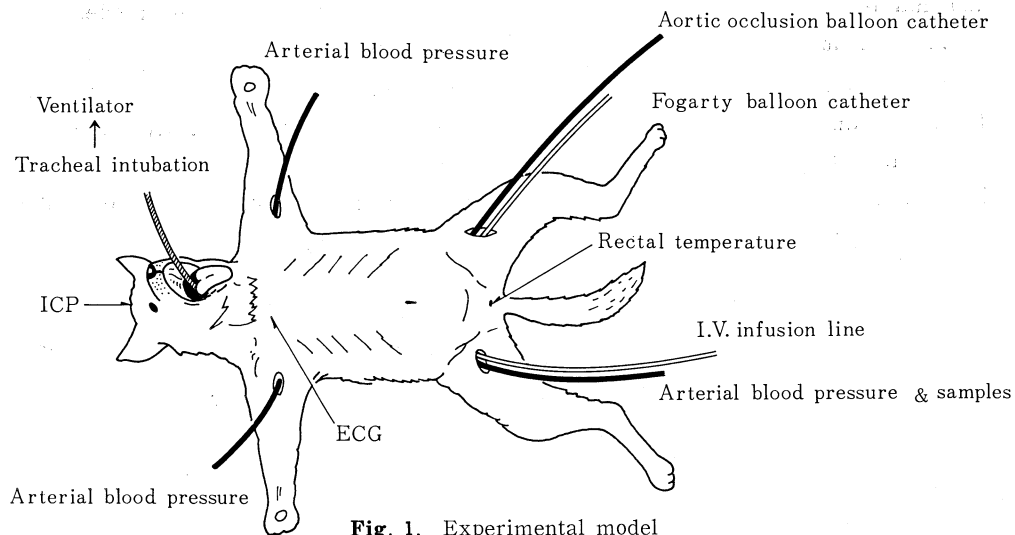


Fig. 1. Experimental model

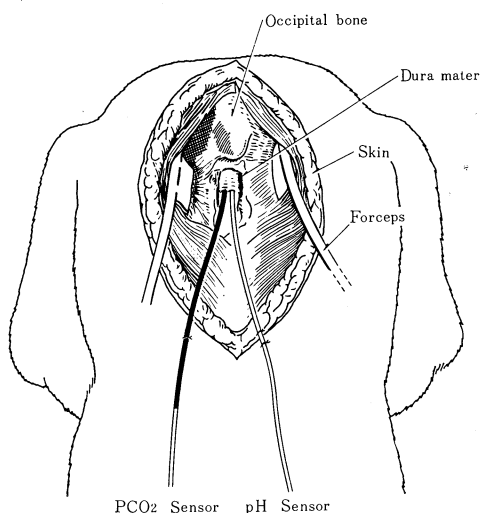


Fig. 2. Figure shows a view that PCO₂ sensor and pH sensor have been inserted into cisterna magna.

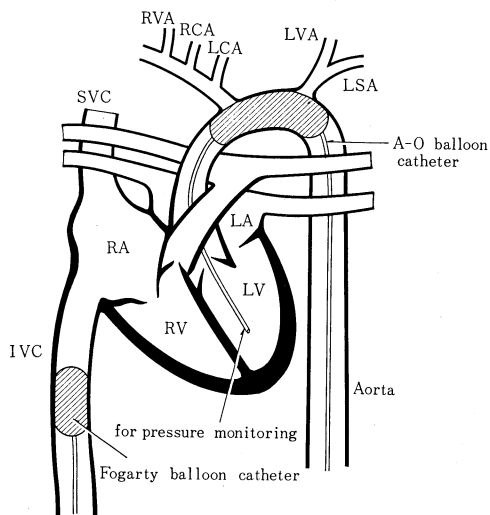


Fig. 3. A-O balloon catheter method producing total cerebral ischemia

なお、使用したセンサーの90% 応答時間はPCO₂センサーが30~90秒、pHセンサーが約2秒である。

実際の測定は、前述の処置後、犬を腹臥位に体位変換し、頭部を固定台に固定した後、側頭部に骨孔を開け、硬膜に切開を加えて大脳皮質を露出させ、この部位より大脳皮質内にpHおよびPCO₂センサーを1.5cm挿入し固定した。また髄液のpH、PCO₂を測定するために、後頭部から第3頸椎にかけて皮切を加え、第1、第2頸椎を露出、椎弓を切除して硬膜を露出させた。ついでこの硬膜に1~2mmの縦切開を加え、ここより大脳槽上に向けてpH、PCO₂センサーを挿入固定した (Fig. 2)。

なお、脳およびCSFのpH、PCO₂は各センサーで連続的に測定したが、平均値、有意差検定を行うために一定時間ごとに値を出し評価した。

2. 全脳虚血の作成

全脳虚血は田伏ら^{1),2)}のdouble balloon occlusion法を用いた。まず、大腿静脈より挿入したFogartyバルーンカテーテル®のバルーンを膨張させ下大静脈を閉塞し、ついで大腿動脈より挿入したAOBカテーテルのバルーンを膨張させて大動脈弓部を閉塞することにより作成した (Fig. 3)。全脳虚血 (total cerebral ischemia: TCI) が完全に行われていることの確認は、両側上腕動脈圧波の消失によって行い、この時点をもって脳血流停止とした。

全脳虚血は10~12分間行い、その後、両バルーンの膨張を除くことによって血流の再開を行った。観察時間は血流再開後120分間とした。

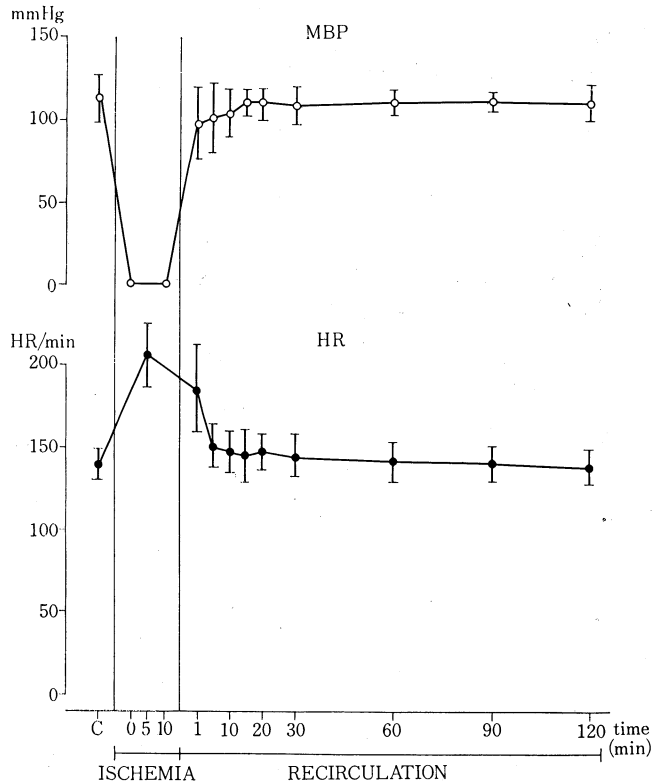


Fig. 4. Changes of mean arterial blood pressure (MBP) and heart rate (HR) during TCI and 120 min of recirculation. Values are mean \pm SD. C; Control

3. 測定項目

測定項目としては平均動脈圧 (MBP)、心拍数 (HR)、動脈血 pH、PCO₂、HCO₃⁻、脳 pH、PCO₂、脳脊髄液 (CSF) pH、PCO₂、HCO₃⁻ の測定を行い検討した。なお CSF HCO₃⁻ は下記の式

$$\text{CSF pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{PCO}_2 \cdot S}$$

より求めた。ただし pK' は 6.130、S は 0.0312 である。^{3),4)}

動脈血液ガス分析はヘパリン加ガラスシリンジで採血を行い、BGA-30/MK-2 (Radiometer社製) で測定した。

III. 結 果

実験を行った26頭の中で、必要とする各種データが得られた7頭について検討した。

1. MBP, HR (Fig. 4)

MBPは循環再開 (RECIRCULATION: RC) 後数分で CONTROL 値 (C値) に戻った。また HR は TCI により増加するが、RC とともに C 値に戻った。

2. 動脈血 pH (Fig. 5)

C値は 7.40 ± 0.02 であった。RC 直後で 7.15 ± 0.02 、RC 5分で 7.12 ± 0.02 と低下を認めた。その後徐々に上昇傾向を示すが、RC 120分後でも 7.25 ± 0.03 であり、C値に比して有意に低値 ($p < 0.05$) のままであった。

3. 動脈血 PCO_2 (Fig. 5)

C値は 29.1 ± 3.8 mmHg であった。RC 直後で 43.8 ± 1.7 mmHg まで増加をし、以後徐々に

減少傾向を示し、60分後で 34.6 ± 2.8 mmHg となり、C値と有意差のないレベルにまで戻った。

4. 動脈血 HCO_3^- (Fig. 5)

C値は 16.6 ± 2.1 mmol であり、RC 後は低下を示し10分で 13.5 ± 1.1 mmol であった。その後やや増加傾向を示し、120分後ではC値と有意差を認めなかったものの、その平均値はC値より低いままであった。

5. 脳 pH (Fig. 6)

C値は 6.77 ± 0.08 であり CSF pH および動脈血 pH より低い値を示した。TCI により低下を認め、RC 後もさらに低下を示し、RC 10分で 6.46 ± 0.10 となった。その後徐々に上昇を

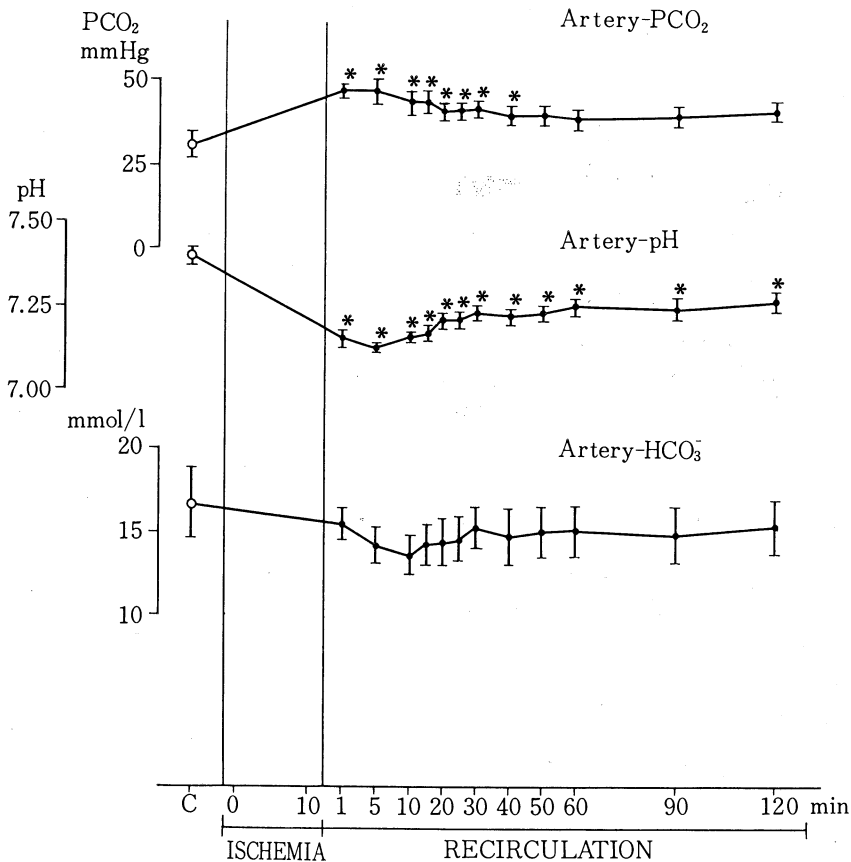


Fig. 5. Changes of pH, PCO_2 and HCO_3^- during 120 min of recirculation in arterial blood (n=7). Values are mean \pm SEM. *; Significantly different from control value $p < 0.05$.

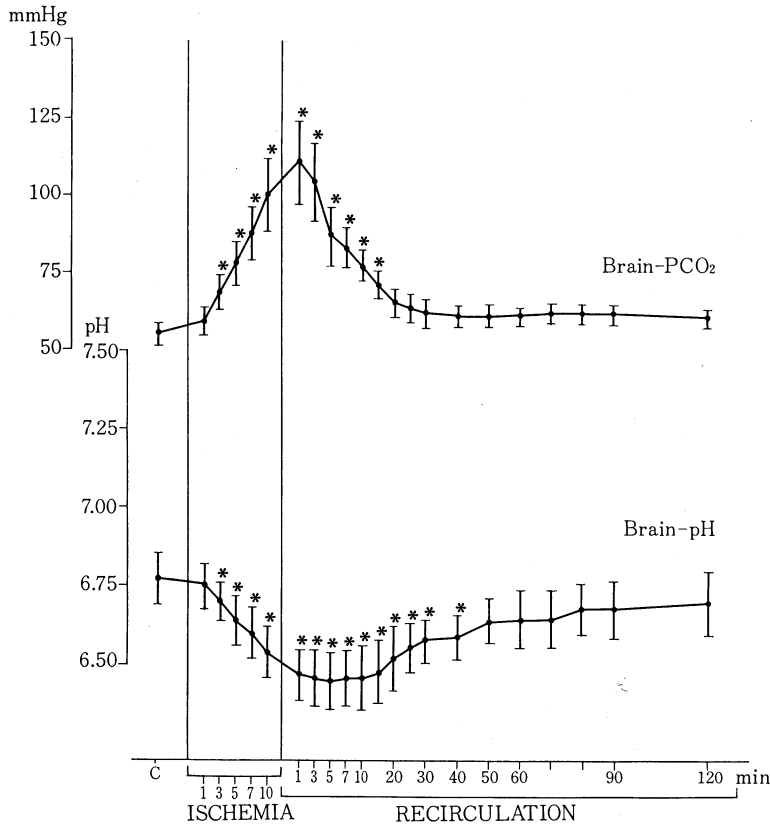


Fig. 6. Changes of brain pH and PCO₂ during TCI and 120 min of recirculation (n=7). Values are mean±SEM. *; Significantly different from control value p<0.05.

認め、RC 120分で 6.70 ± 0.10 とC値と有意差を認めないレベルにまで回復した。

7. 脳 PCO₂ (Fig. 6)

C値は 55.2 ± 3.8 mmHg と動脈血より高値を示していた。TCIと同時に増加しはじめ、RC 1分後 110.8 ± 14.8 mmHg のpeakを認めた。しかし示されたpeak値の幅は大きく61.8~172 mmHgであった。その後最初の数分で急激に低下し、以後は緩やかな低下を示した。RC 20分でC値と有意差を認めないレベルに達し、それ以後は変化を認めなかった。

8. CSF pH (Fig. 7)

C値は 7.09 ± 0.12 であり動脈血より低値を示した。TCI直後より低下を認め、さらにRC後も低下しRC 20分で 6.82 ± 0.13 ($p < 0.05$)

を示した。それ以後は横ばいとなり動脈血や脳組織でみられた再上昇傾向は認められなかった。

9. CSF PCO₂ (Fig. 7)

C値は 54.5 ± 6.2 mmHg であり動脈血より高値を示した。TCIにより増加しRC 5分で 90.0 ± 7.2 mmHg とpeakを示した。その後徐々に低下を示したもののRC 20分ではほぼ横ばいとなり、RC 120分でも 71.8 ± 8.3 mmHg とC値より高値 ($p < 0.05$) を認めた。

10. CSF HCO₃⁻ (Fig. 7)

C値は 17.0 ± 4.3 mmolを示しTCI再開直後ではあまり変化を示さなかったがその後急激に低下し120分で 11.4 ± 1.6 mmol と有意差は認められなかったもの

の、その平均値はC値に比して著しく低値であった。

IV. 考 察

一般に、脳虚血により細胞内pH、細胞外液pHは低下すると考えられ、現在までに脳虚血によるpHの変化を検討した実験はいくつか報告されてきた。近年ではion specific electrodeを用いたpH_eの検討⁵⁾⁻⁷⁾やpH indicatorによるpH_iの検討⁸⁾⁻¹¹⁾などが報告されている。しかし脳pH、CSF pHの虚血による変化を連続的に、しかもPCO₂とともに直接、脳およびCSFにおける変化を同時に連続測定した報告はない。

今回われわれは、最近開発されたISFET (ion selective field effect transistor) を応

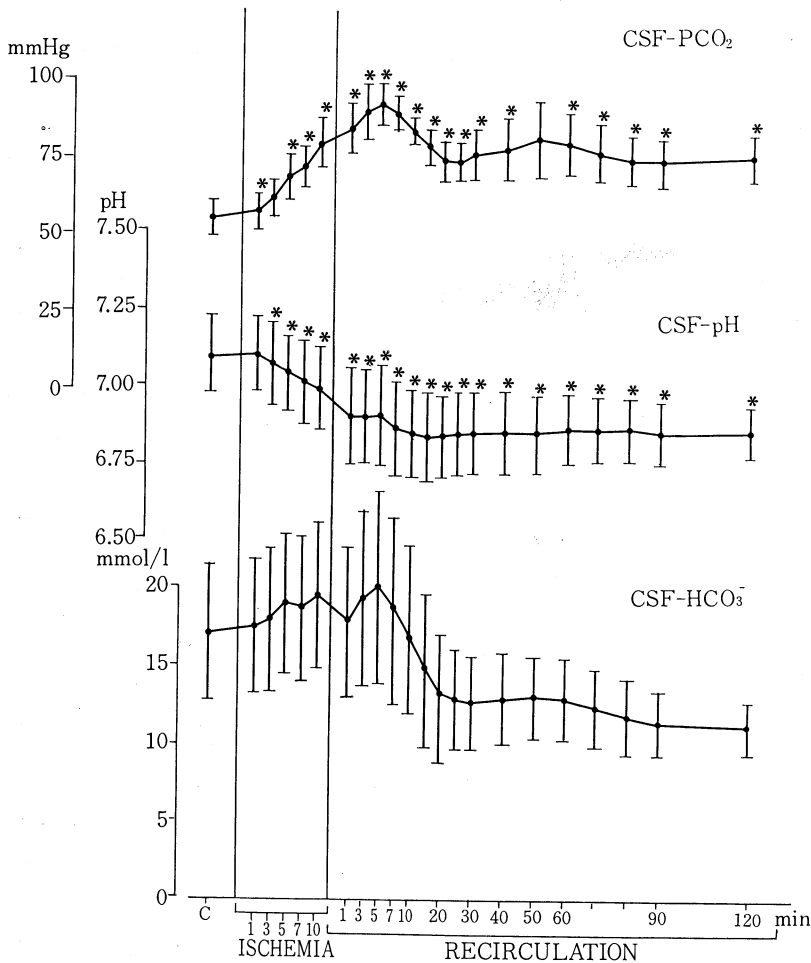


Fig. 7. Changes of CSF pH, PCO_2 and HCO_3^- during TCI and 120 min of recirculation ($n=7$). Values are mean \pm SEM. *; Significantly different from control value $p < 0.05$.

用した pH センサーおよび PCO_2 センサーを用いて脳および CSF の pH, PCO_2 の同時連続測定を試みたのであるが、これらの結果からは以下のことが考えられた。

まず動脈血の pH, PCO_2 , HCO_3^- に関しては動脈血の pH は、AOB バルーンを用いた ischemia によりアシドーシスを示した。同時に HCO_3^- は低下を示し、また PCO_2 の増加を認めたが脳内 PCO_2 , CSF PCO_2 ほどの強い変化ではなかった。RC 後 PCO_2 は低下し C 値近くまでに戻るが、 HCO_3^- の戻りはわずかであり C 値より低値のままであった。そして pH は

徐々に再上昇を示すものの C 値までは戻らず、RC 120 分でも有意に低値であった。このことは代謝性アシドーシスの原因となる lactate の蓄積が示唆された。^{12),13)} また今回の実験において、代謝性アシドーシス補正のための重炭酸ナトリウム (NaHCO_3) の投与が行われなかったことも、このような結果が出た原因と思われた。

脳内 pH, PCO_2 については、 PCO_2 が上昇すると同時に pH が低下することより、脳 pH の低下には PCO_2 の増加が関与するものと思われた。しかし RC 後、 PCO_2 が C 値近くまで回復したにもかかわらず pH がさらに長く低値を示したこ

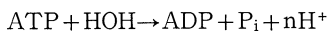
とは、脳 pH の低下に PCO_2 のみならず代謝性因子、すなわち lactate の関与もあることがうかがわれた。

このことに関して、Siesjö ら^{14),15)} は細胞内 pH の変化が PCO_2 によるのかそれ以外の因子によるのかを検討した。すなわち buffer base concentration [BB] と PCO_2 を測定し、これらの値から細胞内 pH_i を求める式を用いて検討したが、 $\text{PCO}_2=149 \text{ mmHg}$, [BB]=13 $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ の時 pH_i が 6.19 となることより、[BB] 値を一定にし $\text{PCO}_2=49 \text{ mmHg}$ とした時の pH_i を求めたところ 6.34 となった。つまり

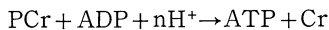
PCO₂ の変化 100 mmHg に対応する pH_i の変化は 0.15 であることがわかった。⁸⁾ このことより細胞内アシドーシス状態における PCO₂ の変化が pH に及ぼす影響は代謝性因子に比べて小さいと考えた。

すなわち、このことと考え合わせると、TCI による脳組織 pH の低下で PCO₂ によるのは一過性であり、持続的には代謝性の因子が関与しているものと考えられた。この因子について、Hanwehr ら¹⁶⁾ はラットで 15 分間の脳虚血を行い、細胞内の代謝性因子の変化を検討している。すなわち虚血により脳の細胞内 pH は 6.15 ± 0.06 (control 値: 7.01 ± 0.03) まで低下し、HCO₃⁻ は 5.17 ± 0.65 (同: 10.54 ± 0.66) μmol · g⁻¹ まで減少したとし、同時に lactate は 14.66 ± 0.35 (同: 1.75 ± 0.12) μmol · g⁻¹ まで増加し、ATP は 0.09 ± 0.01 (同: 2.94 ± 0.08) mol · kg⁻¹ まで減少したとした。そして、これらのことから、虚血と同時に脳組織内では glucose の嫌気性代謝により lactic acid が産生されており、これが pH 変化に大きく関与しているとした。

lactate 以外にも pH 低下に関与していると思われる因子に ATP の加水分解反応がある。¹⁷⁾ すなわち、



の反応であり、n は 0.7 とされている。¹⁸⁾ また同時に phosphocreatine (PCr) との反応



も生じている¹⁷⁾ わけだが、この反応における n は 0.3 である。¹⁸⁾ したがって、極めて微量であるが、これらの H⁺ イオンが pH の低下に関与していることになる。これら以外にも虚血時にはいくつかの反応が起こり H⁺ が産生されている。しかしながら嫌気性解糖代謝に比べれば pH 変化に与える影響は極めて少ないと考えられる。

以上のことより TCI における脳内 pH 低下には lactic acid などの代謝性因子と呼吸性因子である PCO₂ の上昇が関与していると考えられる。そしてこれらの因子は血流再開とともに

wash out されて減少し、脳組織 pH の上昇を来すものと考えられる。しかしこの場合、PCO₂ は早期に wash out されるが代謝性因子はすぐには wash out されないものと思われる。

つぎに CSF pH, PCO₂, HCO₃⁻ に関してであるが、cisternal CSF の pH 変化は、TCI 時、脳 pH 低下に比し緩やかな低下を認めた。しかし RC 後、脳 pH で認められた再上昇は CSF pH においては認められなかった。また CSF PCO₂ も TCI により増加を示したが、その増加傾向は脳 PCO₂ に比し緩やかであった。RC 後、CSF PCO₂ は脳 PCO₂ よりも RC 5 分遅れて低下を始めたが、20 分以後では、その低下傾向も見られなくなり、C 値よりも高値を示した。また HCO₃⁻ は、TCI 後減少を示し、RC 20 分後には横ばい状態となり、以後回復は認められなかった。このことは、CSF pH の低下には脳の場合と同様、代謝性および呼吸性の両者の因子が関与しているが、脳にみられたような PCO₂ の早期の低下はみられず、長期に呼吸性および代謝性の因子が関与し、pH の回復を悪くしていることが推測された。すなわち脳脊髄液は脳よりもその回復が悪いことがわかった。

さて、正常状態では脳 pH と CSP pH とは大差がないとされている。特に cisternal CSF はより脳に近いので、脳での変化をすばやく反映しているとされ、临床上において脳での変化を知るために利用されている。¹⁹⁾

また、正常においては、CSF の lactate の増加は脳内の lactate 含有量に比例している²⁰⁾ とされ、また lactate を静注しても脳内の lactate 含有量には変化は認められず、血液脳関門は lactate を通過させない^{21), 22)} とされている。そして増加した CSF の lactate は再び脳に戻って行き結局は代謝される²³⁾ とされている。

同様に CSF PCO₂ は脳の PCO₂ とともに変化し、常に CSF PCO₂ と脳 PCO₂ は完全に平衡している^{24), 25)} とされている。さらに CSF PCO₂ の決定に重要な因子として local blood flow と関連した神経組織からの local な CO₂ 産生が関与しており、したがって cisternal

CSF PCO_2 は主に cerebral と medulla の PCO_2 をあらわしているともされている。²⁵⁾

また CSF- HCO_3^- の調節に関しては異論はあるものの active transport の存在も示唆されている。²⁶⁾ このように、正常では CSF の lactate と PCO_2 は脳組織と平衡しながら変化するとされている。

今回の実験では TCI により脳の pH, PCO_2 の変化と CSF の pH, PCO_2 の変化とに差が生じることがわかった。このことは TCI により正常な脳と髄液の関係が障害もしくは破壊されたことが疑われ、そのために CSF における lactate および PCO_2 の clearance が著しく低下した可能性が考えられる。また成犬 (体重 12~17 kg) の CSF 産生量は 0.047 ml/分といわれており、²⁷⁾ 成犬の CSF 量が 10~13 ml であることを考えると、その turn over time は約 3.5~4.6 時間となり、このために CSF pH の上昇および PCO_2 の低下が認められなかった可能性も考えられる。また CSF の循環不全も当然考えなければならないであろう。

Javaheri ら²⁸⁾ は KCL 静注により心停止させた犬で、brain surface pH と cisternal pH とを経時的に検討し、brain surface pH の急激な変化に対して cisternal CSF pH の変化は極めて緩やかであり、心停止時における CSF pH は脳 pH を反映しているとはいえないとした。

以前より CSF pH と意識との関連は示唆されており、Plum と Posner²⁹⁾ は、全身的に重症な acid-base balance の障害のある患者でも CSF-pH が正常であるときは意識は清明であり、逆に意識障害のある患者では CSF pH は低下しアシドーシスを呈しているとした。

今回の実験で RC 後、動脈血および脳の pH

の再上昇傾向は認められたものの、CSF の pH が低下したままであり、このことが心肺蘇生後の脳蘇生障害の一因となっている可能性もある。また、虚血における脳および CSF pH 低下の程度が、脳障害の程度の強さを示しているとも考えることもできるものと思われる。このことからすると、心肺停止後の脳蘇生においては、この CSF pH の低下と CSF PCO_2 の上昇を防ぐかもしくはこれを低下させる手段を講じなければならないということになる。

V. ま と め

(1) AOB カテーテル法により全脳虚血 (TCI) を行い、動脈血、脳、CSF の酸塩基平衡の障害を検討した。

(2) 動脈血では、RC 後 pH の低下と PCO_2 の上昇を認めた。 PCO_2 は、血流再開 120 分後 C 値近くまで回復したが、pH は上昇傾向を認めたものの C 値までは回復しなかった。

(3) 脳では、TCI により PCO_2 の上昇と pH の低下を認めた。RC 120 分後、pH, PCO_2 とも C 値近くまで回復した。

(4) CSF では、TCI により pH の低下と PCO_2 の上昇を認めた。これらの変化は、RC 120 分後においても回復しなかった。

(5) これらの結果は、全脳虚血血流再開後における酸塩基平衡障害において、CSF pH, PCO_2 の異常が重要であり、これを正常化するため何らかの予防が、今後脳蘇生において検討されなければならないと思われた。

稿を終えるにあたり、直接御指導と御校閲をいただいた恩師 小濱啓次教授に謹んで深謝いたします。また藤井千穂教授および鈴木幸一郎助教授をはじめ救急医学教室員諸兄に感謝致します。

文 献

- 1) 田伏久之, 福田充宏, 青山 喬, 小濱啓次: イヌにおける全脳虚血 (total cerebral ischemia) の新しい実験モデル. 医のあゆみ 114: 87-89, 1980
- 2) 田伏久之, 福田充宏: 心肺蘇生後の中枢神経系病変. 第1報 全脳虚血モデル犬の作製—Aortic occlusion balloon catheter 法—. 救急医 5: 317-323, 1981

- 3) 藤島正敏：髄液の生化学と酸塩基平衡。坪川孝志編：脳血管疾患のME検査。東京，中外医学社。1981，p. 146
- 4) Mitchell, R. A., Herbert, D. A. and Carman, C. T.: Acid-base constants and temperature coefficients for cerebrospinal fluid. *J. appl. Physiol.* 20: 27—30, 1965
- 5) Siemkowicz, E. and Hansen, A. J.: Brain extracellular ion composition and EEG activity following 10 minutes ischemia in normo- and hyperglycemic rats. *Stroke* 12: 236—240, 1981
- 6) Kraig, R. P., Ferreira-Filho, C. R. and Nicholson, C.: Alkaline and acid transients in cerebellar microenvironment. *J. Neurophysiol.* 49: 831—850, 1983
- 7) Mutch, W. A. C. and Hansen, A. J.: Extracellular pH changes during spreading depression and cerebral ischemia: mechanisms of brain pH regulation. *J. cerebr. Blood Flow Metabol.* 4: 17—27, 1984
- 8) Kogre, K., Bust, R., Schwartzman, R. J. and Scheinberg, P.: The dissociation of cerebral blood flow, metabolism, and function in the early stages of developing cerebral infarction. *Ann. Neurol.* 8: 278—290, 1980
- 9) Kogre, K., Alonso, O. F. and Martinez, E. A.: Topographic measurement of brain pH. *Brain Res.* 195: 95—109, 1980
- 10) Anderson, R. E. and Sundt, T. M.: Brain pH in focal cerebral ischemia and the protective effects of barbiturate anesthesia. *J. cerebr. Blood Flow Metabol.* 3: 493—497, 1983
- 11) Csiba, L., Paschen, W. and Hossmann, K. A.: A topographic quantitative method for measuring brain tissue pH under physiological and pathophysiological conditions. *Brain Res.* 289: 334—337, 1983
- 12) Mattar, J. A., Weil, M. H., Shubin, H. and Stein, L.: Cardiac arrest in the critically ill. *Am. J. Med.* 56: 162—168, 1974
- 13) Schuster, H. P.: Prognostic value of blood lactate in critically ill patients. *Resuscitation* 11: 141—146, 1984
- 14) Siesjö, B. K.: The solubility of carbon dioxide in cerebral cortical tissue from cats at 37.5°C. With a note on the solubility of carbon dioxide in water, 0.16M NaCl and cerebrospinal fluid. *Acta Physiol. Scand.* 55: 325—341, 1962
- 15) Siesjö, B. K.: The regulation of cerebrospinal fluid pH. *Kidney Int.* 1: 360—374, 1972
- 16) Hanwehr, R., Smith, M. L. and Siesjö, B. K.: Extra- and intracellular pH during near-complete forebrain ischemia in the rat. *J. Neurochem.* 46: 331—339, 1986
- 17) Siesjö, B. K.: Acid-base homeostasis in the brain; physiology, chemistry, and neurochemical pathology. *Prog. Brain Res.* 63: 121—154, 1985
- 18) Wilkie, D. R.: Generation of protons by metabolic processes other than glycolysis in muscle cells: A critical review. *J. mol. Cell. Cardiol.* 11: 325—330, 1979
- 19) Kalim, E. M., Tweed, W. A. and Lee, J.: Cerebro-spinal fluid acid-base and electrolyte changes resulting from cerebral anoxia in man. *N. Engl. J. Med.* 293: 1013—1016, 1975
- 20) Kazemi, H., Valenca, L. M. and Shannon, D. C.: Brain and cerebrospinal fluid lactate concentration in respiratory acidosis and alkalosis. *Respir. Physiol.* 6: 178—186, 1976
- 21) Posner, J. B. and Plum, F.: Independence of blood and cerebrospinal fluid lactate. *Arch. Neurol.* 16: 492—496, 1967
- 22) Van Vaerenbergh, P. J., Lacroix, E., Demeester, G. and Leusen, I.: Lactate in cerebrospinal fluid during muscular exercise. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 73: 729—737, 1965
- 23) Valenca, L. M., Shannon, D. C. and Kazemi, H.: Clearance of lactate from the cerebrospinal fluid. *Neurology* 21: 615—620, 1971

- 24) Ponten, U. and Siesjö, B. K.: Gradients of CO₂ tension in the brain. *Acta Physiol. Scand.* 67 : 129—140, 1966
- 25) Kazemi, H. and Johnson, D. C.: Regulation of cerebrospinal fluid acid-base balance. *Physiol. Rev.* 66 : 953—1037, 1986
- 26) 美馬達夫, 高倉公明: 脳脊髄液循環と電解質輸送系. *日臨* 45 (夏季増刊号) : 263—272, 1987
- 27) Bering, E. A., Jr. and Sato, O.: Hydrocephalus: changes in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles. *J. Neurosurg.* 20 : 1050—1055, 1963
- 28) Javaheri, S., Clendening, A., Papadakis, N. and Brody, J. S.: pH changes on the surface of brain and in cisternal fluid in dogs in cardiac arrest. *Stroke* 15 : 553—557, 1984
- 29) Posner, J. B. and Plum, F.: Spinal fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N. Engl. J. Med.* 277 : 605, 1967