

## 全脳虚血後の脳および髄液の酸塩基平衡障害に対するジクロロ酢酸の効果

石松 伸一

雑種成犬に Aortic occlusion balloon catheter (A-O-B) 法による全脳虚血 (total cerebral ischemia: TCI) を作成し、血流再開後にみられる動脈血、脳、髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) のアシドーシスに対するジクロロ酢酸 (dichloroacetate: DCA) の効果を検討し、以下の結果を得た。

1. 動脈血では TCI により pH の低下、PaCO<sub>2</sub> の上昇がみられたが、DCA 投与によって動脈血中乳酸値は低値に維持され、pH も回復傾向を示したが 120 分間では虚血前値には戻らなかった。これは pH の低下に乳酸以外の代謝性因子も関与しているためと思われた。

2. 脳では TCI により pH の低下、PCO<sub>2</sub> の上昇が認められたが血流再開後は DCA 投与群と非投与群に差を認めず、虚血前値に回復した。これは脳の pH、PCO<sub>2</sub> の変化に対して脳血流が影響を及ぼしているためと考えられた。

3. 髄液も TCI により pH の低下、PCO<sub>2</sub> の上昇がみられた。DCA 投与群では髄液中乳酸値も低値で pH も徐々に回復したが、非投与群では pH の低値が持続した。血流再開後の PCO<sub>2</sub> の変化は両群で差を認めなかった。

以上の結果より、DCA は TCI 後の血液、髄液の乳酸アシドーシスに対しては有効であることがわかった。今後はこれらの治療薬剤の中樞神経機能に与える影響についても検討する必要があると思われた。

(平成 2 年 2 月 28 日採用)

## Effect of Dichloroacetate on Brain and Cerebrospinal Fluid Acidosis after Total Cerebral Ischemia in the Dog

Shinichi Ishimatsu

The effect of dichloroacetate (DCA) on brain and cerebrospinal fluid (CSF) acidosis after recirculation of total cerebral ischemia (TCI) was studied in dogs using A-O-B catheter method. The results were obtained as follows;

1. In the arterial blood, the pH lowered and PaCO<sub>2</sub> elevated after TCI. After DCA administration, arterial lactate were kept lower level. And pH increased to some extent, but it did not recover to preischemic level during 120 minutes observation. I considered that other metabolic factors except lactate might have prevented the recovery of acidemia.

2. In the brain, pH lowered and PCO<sub>2</sub> elevated during TCI. After recirculation, both pH and PCO<sub>2</sub> returned gradually to preischemic levels in each group.

It was speculated that changes of both values resulted from change of brain blood flow after TCI, since there was no significant difference of these values in between 2 groups.

3. In the CSF, pH lowered and  $PCO_2$  elevated during TCI. In DCA group, CSF lactate level was maintained in normal range and pH slowly recovered to preischemic value. There was no difference in  $PCO_2$  change between 2 groups.

Consequently, it was found that DCA was effective on correcting arterial and CSF lactic acidosis following TCI. The effect of DCA on CNS function after the treatment of lactic acidosis remained to be studied in the future. (Accepted on February 28, 1990) *Kawasaki Igakkaishi* 16 (1) : 75-83, 1990

**Key Words** ① Dichloroacetate (DCA) ② Total cerebral ischemia (TCI)  
③ Cerebrospinal fluid (CSF)

## はじめに

脳が十分な機能を営むためには、絶えず十分なエネルギーを必要とする。これらの供給が不十分になり脳虚血の状態が持続すると、脳は再び正常な機能を営みえず、意識の回復をみなくなる。このような状態の脳を回復させること、すなわち脳蘇生を図ることは救急領域における研究の重要な課題の一つになっている。このことからこのたび、全脳虚血後にみられる脳機能障害の原因の一つと考えられる脳および髄液の酸塩基平衡障害に対して、特に代謝性アシドーシスに対して pyruvate dehydrogenase (PDH) 活性を賦活し乳酸の代謝を促進させるジクロル酢酸 (以下 DCA) を投与し、その効果を検討した。実験はイヌを用いて全脳虚血状態を作成し、血流再開後に DCA を投与して血液、脳、髄液の酸塩基平衡状態を検討した。

## 方 法

実験モデルの作成は高須<sup>1)</sup>の方法に基づき行った。まず体重 10~15 kg の雑種成犬 30 頭を使用し、DCA 投与群 (D群) と DCA 非投与群 (コントロール: C群) の 2 群に分けた。硫酸アトロピン 0.5 mg を前投薬として筋肉内投与後、ケタミン 5 mg/kg を筋肉内投与し麻酔効果を得た後、臭化バンクロニウム 1 mg を静脈内投与して筋弛緩を得、気管内挿管を施行

した。麻酔は酸素 11, 笑気 31 で維持し、人工呼吸器 (アイカ R-60) を用いて  $PaO_2$  を 100 mmHg,  $PaCO_2$  を 35 mmHg になるように調節した。換気条件は実験中一定にし、バンクロニウムを間欠的に静脈内投与して筋弛緩を得た。

なお保温用マットを用い、体温が  $37^\circ C$  前後となるようにした。測定は動脈圧、心電図、動脈血 pH,  $PaCO_2$ ,  $PaO_2$ , 髄液 pH,  $PCO_2$ , 脳内 pH,  $PCO_2$ , 動脈血中および髄液中乳酸値について行った。

### 1) 動脈圧の測定

両側腋窩動脈および右大腿動脈内にそれぞれカテーテルを留置し、圧トランスデューサーに接続した。動脈圧波形は心電図と同時にポリグラフ (日本光電, RM-85) に連続的に記録した。

### 2) 動脈血 pH, $PCO_2$ , $PO_2$ , $HCO_3^-$ の測定

動脈血の pH,  $PCO_2$ ,  $PO_2$  は右大腿動脈に留置したカテーテルより採血し、血液ガス分析装置 (Instrumental Laboratory 社 IL-1302) により測定した。動脈血  $HCO_3^-$  は計算値を用いた。

### 3) 髄液 pH, $PCO_2$ , $HCO_3^-$ および脳内 pH, $PCO_2$ の測定

犬を腹臥位にした後、後頭部から後頸部に皮膚切開を加え、後頸筋群を分け第 1 頸椎に達

し、この第一頸椎の椎弓を切除して硬膜を露出した。ここより cisterna magna に ISFET (ion sensitive field effect transistor) pH センサー (Kuraray, pH-2135), および CO<sub>2</sub> センサー (Kuraray, CO-1035) を刺入留置し髄液の pH, PCO<sub>2</sub> の測定を行った。脳は左頭頂部に burr hole を開け硬膜を切開し、頭頂葉皮質下 1.0 cm に各センサーを刺入し行った。ISFET を応用したセンサーを用いることにより、髄液および脳内の pH, PCO<sub>2</sub> の連続的な測定が可能である。髄液の HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> は Henderson-Hasselbalch の式より計算した。この場合の定数は、 $S = 0.00324, pK' = -0.0917 \text{ pH} - 0.0022T + 6.898^{2)}$  を用いた。

#### 4) 全脳虚血の作成

全脳虚血 (total cerebral ischemia: TCI) の作成は田伏ら<sup>3),4)</sup> の aortic occlusion balloon catheter 法 (以下 AOB 法) により行った。脳血流遮断の確認は、両側上腕動脈の波形の消失をもって行い、この時点をも脳血流の停止時間とした。DCA 投与群では血流再開 1 分後に DCA 100 mg/kg を経静脈的に投与した。

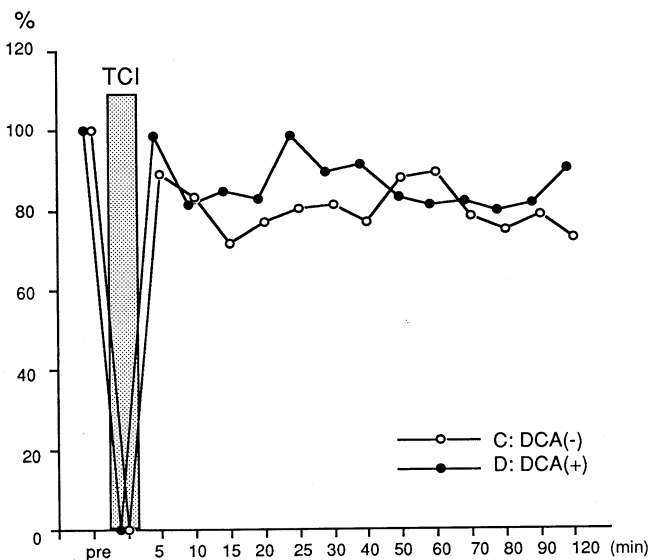


Fig. 1. % Changing ratio of mean arterial pressure before, during and after recirculation of TCI. Each point shows mean value for 7 dogs.

5) 動脈血中および髄液中乳酸値の測定  
センサーを挿入しない全脳虚血モデル犬を用いて、血液は大腿動脈カテーテルより、髄液は cisterna magna より直接採取して酵素法により測定した。

#### 6) 測定値の検定

測定値の検定には、Student t 検定を用いた。

## 結 果

今回の実験では、pH, PCO<sub>2</sub> 測定のために用いた 19 頭のうち、血流再開後 120 分間観察ができたのは 14 頭 (D 群 7, C 群 7) で、このうち 12 頭 (D 群 6, C 群 6) で髄液、脳内の連続測定が可能であった。また乳酸値測定のため実験に用いた 11 頭のうち、血流再開後 120 分まで採取が可能であったのは 9 頭 (D 群 5, C 群 4) であった。以下にこれらの結果について述べる。

#### 1) 動脈圧の変化

Figure 1 は、平均動脈圧の変化を虚血前平均動脈圧との変化率で示したものである。AOB 法による循環停止の間、動脈圧は 0 となったが血流再開後、血圧は速やかに回復した。その後は虚血前値より低値を示したが、DCA 投与による血圧の大きな変化は認めなかった。

#### 2) 動脈血 pH, PCO<sub>2</sub> (Fig. 2)

循環停止により動脈血 pH は両群とも有意に低下した (C 群  $7.170 \pm 0.02$   $p < 0.005$ , D 群  $7.180 \pm 0.01$   $p < 0.005$ )。血流再開後は C 群、D 群ともに回復傾向を示したが D 群の方が回復は早く、血流再開 25 分以後は常に非治療群よりも有意に高かった (25 分値 C 群  $7.230 \pm 0.01$ , D 群  $7.280 \pm 0.02$ , 両群間で  $p < 0.01$ )。しかし両群とも 120 分間では虚血前値までは回復しなかった (120 分値 C 群  $7.250 \pm 0.02$ , D 群

7.320±0.02). PaCO<sub>2</sub>は循環停止により上昇し(C群 47.97±1.92 mmHg p<0.005, D群 47.07±1.55 mmHg p<0.005), 血流再開直後はC群で回復が遅延する傾向があったが, 血流再開7分以降では両者に差を認めなかった(7分値 C群 42.03±2.46mmHg, D群 39.00±0.63 mmHg). またC群, D群とも PaCO<sub>2</sub>は120分後も虚血前値に比べ有意差はなかったが高値が持続した. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>は全脳虚血によって低下し, C群では低値のままであったがD群では徐々に回復し, 25分以後は虚血前値と差を認めなくなった. なお PaO<sub>2</sub>は観察期間中, 変化はみられなかった.

### 3) 脳内 pH, PCO<sub>2</sub>

(Fig. 3)

脳内の pH は全脳虚血後低下したが(C群 6.510±0.09 p<0.005, D群 6.510±0.03 p<0.005), C群, D群ともに血流再開後より回復傾向を示したが虚血前値には回復しなかった. 脳内の PCO<sub>2</sub>は全脳虚血後増加したが(C群 125.17±11.74 mmHg p<0.005, D群 125.71±5.60 mmHg p<0.005), 2群間で差を認めないまま20分後には虚血前値に回復した(20分値 C群 62.33±4.67 mmHg, D群 61.14±2.81 mmHg).

### 4) 髄液 pH, PCO<sub>2</sub>

(Fig. 4)

髄液の pH も動脈血と同様に全脳虚血によって

低下した(C群 6.690±0.07 p<0.005, D群 6.703±0.04 p<0.005). 血流再開後C群では低値が持続し120分後でも虚血前値には回復しなかったが(120分値 6.730±0.06 p<0.005), D群ではゆっくりとした回復傾向がみられ, 90分以降は虚血前値と差を認めなくなった(90分値 7.170±0.061). 髄液の PCO<sub>2</sub>は全脳虚血後増加し(C群 82.17±3.08 mmHg

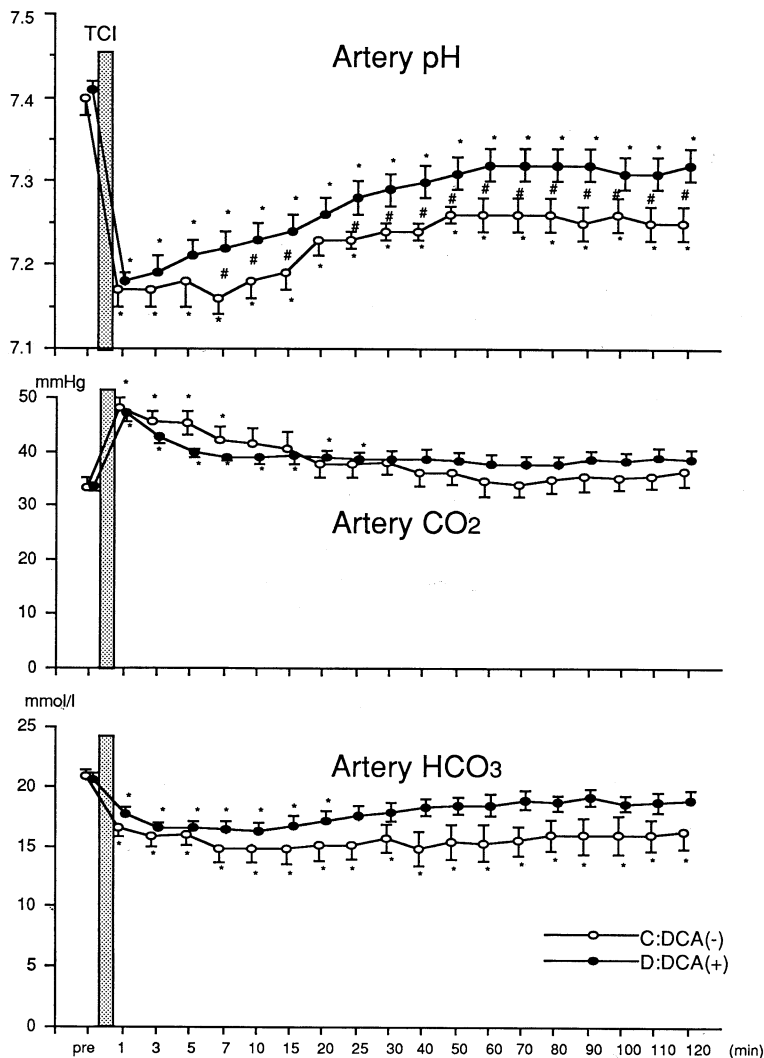


Fig. 2. Changes of pH, PCO<sub>2</sub> and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> in arterial blood before and after recirculation of TCI. Each point is the mean±SE for 7 dogs.

\*: Significantly different from preischemic value (p<0.02)

#: Significant difference between C group and D group (p<0.01)

$p < 0.005$ , D群  $75.50 \pm 4.60$  mmHg  $p < 0.005$ ), 血流再開後は両群で差を認めないまま虚血前値に回復した。

5) 動脈血, 髄液乳酸値 (Fig. 5)

C群では動脈血中の乳酸値は循環停止により有意に増加し (30分値  $64.85 \pm 12.52$  mg/dl  $p < 0.005$ ), 120分間は高値のままであったが (120分値  $56.78 \pm 12.69$  mg/dl  $p < 0.005$ ), D群では30分後に増加する傾向があるものの (30分値  $27.70 \pm 0.99$  mg/dl), その後は正常範囲内に維持された。髄液乳酸値も動脈血と同様C群では全脳虚血後より高値が持続し (30分値  $65.83 \pm 3.84$  mg/dl  $p < 0.005$ , 120分値  $51.88 \pm 6.18$  mg/dl  $p < 0.005$ ), D群では非治療群と比較し, 低値に維持された (30分値

$28.56 \pm 8.41$  mg/dl, 120分値  $13.42 \pm 3.45$  mg/dl)。

考 察

アシドーシスに対する治療薬としては古くから重炭酸ナトリウム<sup>5)</sup> やトロメタモール (THAM)<sup>6)</sup> が知られている。我々はいままで心臓停止蘇生後に生じる血液, 髄液, 脳におけるアシドーシスの治療薬として  $\text{NaHCO}_3$  を投与し, その効果を検討してきたのであるが, pHの低下は  $\text{NaHCO}_3$  の投与によって補正できたにもかかわらず,  $\text{NaHCO}_3$  は  $\text{CO}_2$  を発生することから  $\text{CO}_2$  上昇による影響を無視することができなかった。<sup>7)</sup> また重炭酸ナトリウム投与で, CSF や細胞内に paradoxical acidosis を呈したという報告もある。<sup>8)</sup> DCA は pyruvate dehydrogenase (PDH) kinase 活性を抑制することにより PDH 活性を賦活し乳酸の代謝を促進させる薬剤で,<sup>9)</sup> 低酸素性乳酸アシドーシス<sup>10)~13)</sup> や敗血症,<sup>14)</sup> 出血性ショック<sup>15)</sup> に対する効果が報告されている。このことから今回, 虚血後の血液, 脳, 髄液のアシドーシスに DCA を投与してその効果を検討したのであるが, 今回の結果から以下の考察ができる。

動脈血の変化について

動脈血の pH は, D群の方がC群よりも強い回復傾向があるにもかかわらず, 両群とも120分間では虚血前値までは回復しなかった。C群の場合  $\text{PaCO}_2$  は虚血前値近くに回復しているにもかかわらず動脈血中

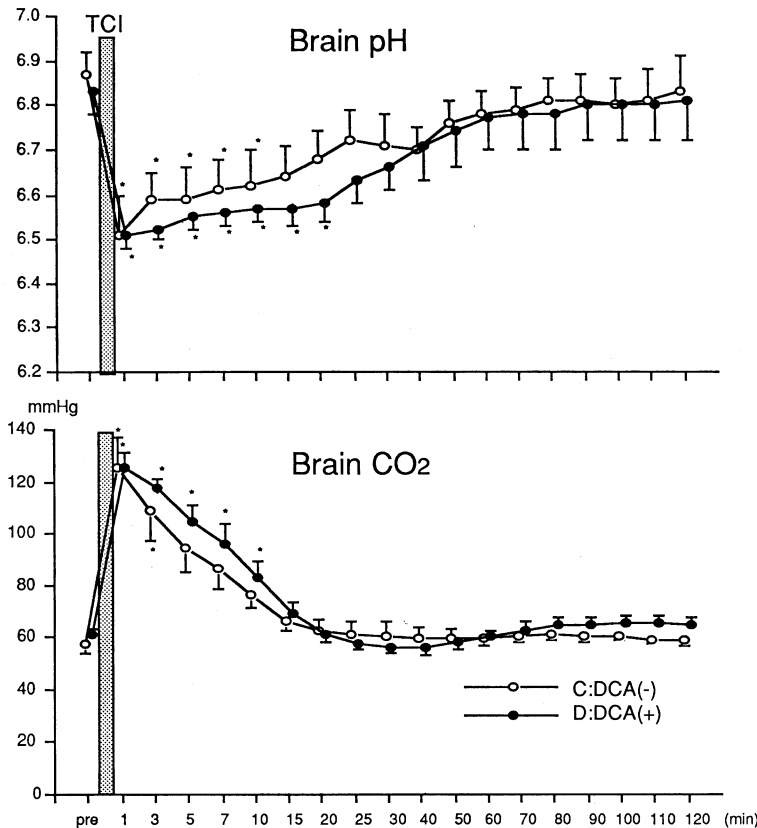


Fig. 3. Changes of pH and  $\text{PCO}_2$  in brain before and after recirculation of TCI. Each point shows mean  $\pm$  SE for 6 dogs. \*: Significantly different from preischemic value ( $p < 0.02$ )

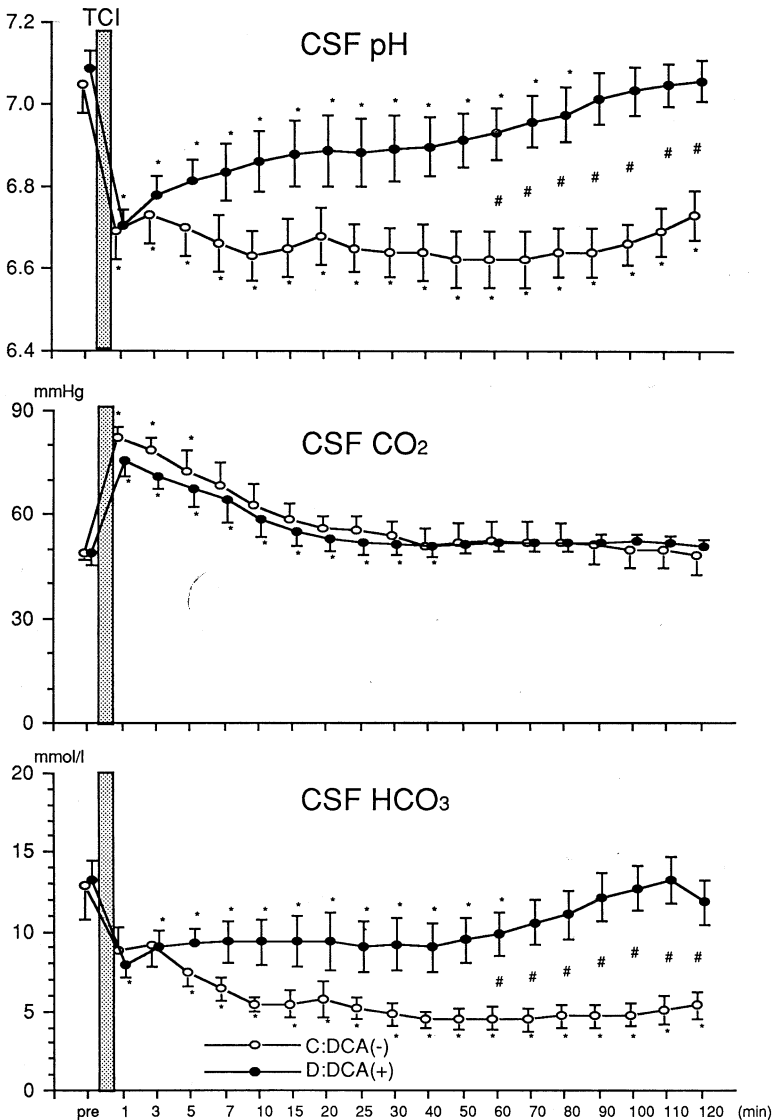
乳酸値は高値のままであり、C群に関しては  $\text{HCO}_3^-$  の値よりみても血流再開後期には代謝性因子によるアシドーシスが主と考えられた。一方、D群では乳酸値は低値に維持され、 $\text{HCO}_3^-$  の回復もC群より良好であるが完全には虚血前値には回復しておらず、また  $\text{PaCO}_2$  は120分でも虚血前値より高値を示す傾向にあるので、乳酸以外の軽度の代謝性因子と呼吸性因子の両

者がアシドーシスに影響を及ぼしているものと思われた。D群において  $\text{PaCO}_2$  が回復しなかった原因については不明である。しかしDCA投与の結果、蓄積された乳酸がピルビン酸へ代謝され、これがミトコンドリア内に取り込まれてクエン酸回路によるエネルギー産生に寄与した場合に、ミトコンドリア内にて産出される  $\text{CO}_2$  も無視することはできない。これが

換気条件を一定にしたために前値に回復しなかった原因とも考えられるが、確認するためには細胞レベルでの代謝変化や全身の全  $\text{CO}_2$  産生量の比較が必要であろう。

#### 脳内の変化

脳細胞が虚血に陥った場合、細胞内外には様々な変化が起こると考えられる。虚血を細胞への酸素供給の停止という面からみると細胞内ではグルコースの嫌氣的代謝による乳酸の産生があり、エネルギー供給の停止という面からは高エネルギーリン化合物や脳内脂質の分解による各種の酸性化合物の蓄積がある。また一方で循環の停止という面で考えた場合、これらの代謝分解産物や二次的に産生された  $\text{CO}_2$  の局所外への搬出が障害され、虚血状態が持続するとやがて細胞は自身の恒常性を保てなくなり細胞死へと移行する。血流再開後にはこれらの障害が徐々に回復すると考えられ、脳内 pH の回復は



**Fig. 4.** Changes of pH,  $\text{PCO}_2$  and  $\text{HCO}_3^-$  in CSF before and after recirculation of TCI. Each point shows mean  $\pm$  SE for 6 dogs.  
 \*: Significantly different from preischemic value ( $p < 0.02$ )  
 #: Significant difference between two groups ( $p < 0.01$ )

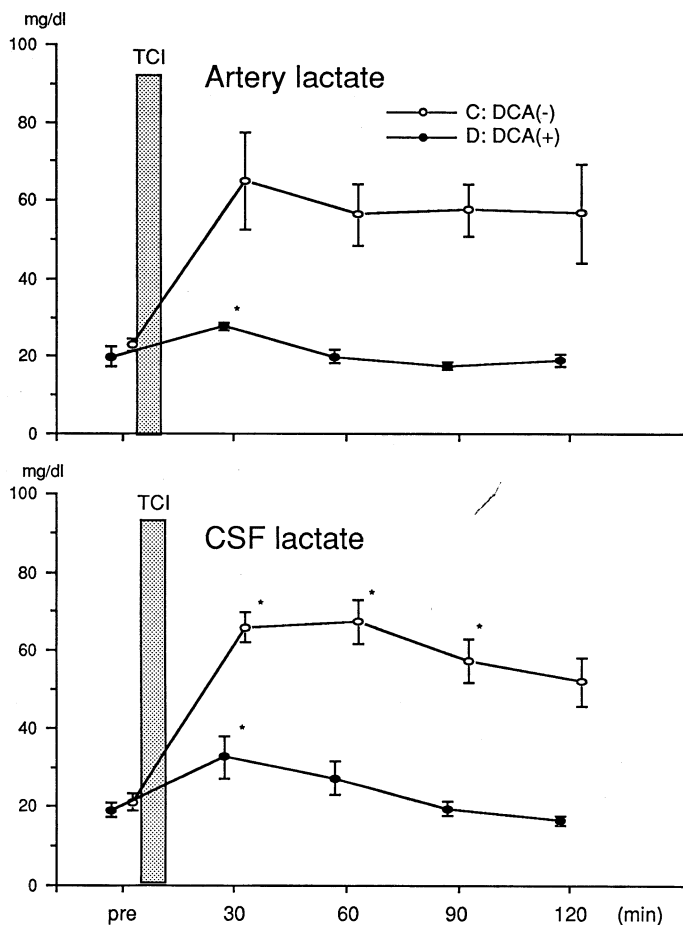


Fig. 5. Changes of artery and CSF lactate before and after TCI. Each point shows the mean  $\pm$  SE for 4 dogs (C group) or 5 dogs (D group).

\*: Significantly different from preischemic value ( $p < 0.02$ )

DCA 投与によってさらに加速されるものと予想される。しかし今回の結果からはD群がC群よりも脳内 pH,  $CO_2$  の改善には有効であるとの結果を得ることができなかった。この理由として以下のことが考えられる。つまり TCI によって脳内に蓄積された酸性代謝産物や  $CO_2$  は血流再開早期には細胞内より流出するのではなく、細胞周囲の循環によって局所外に搬出される可能性がある。今回は脳血流については測定しなかったため比較はできなかったが、Obrenovitch ら<sup>16)</sup> は脳 ATP, フォスフォクレアチン (PCr), 乳酸, pH と脳血流量の測定

を行い、脳の部位によってはこれらの値は脳血流量と相関があるとしている。また Katayama ら<sup>17)</sup> は砂ネズミの両側総頸動脈結紮モデルに DCA を前投与しておき、脳の ATP, PCr, 乳酸値, PDH 活性について DCA 非投与群と比較した。その結果、血流再開早期には DCA 投与群と DCA 非投与群で差をみなかったとした。以上のことから脳内の pH やエネルギー、乳酸値だけで DCA の効果を論ずることは不可能と思われる。また今回測定した脳内 pH や  $PCO_2$  は脳のどの部位の pH や  $PCO_2$  を測定したのか不明であり、今後更に検討が必要と思われた。

#### 髄液の変化

髄液の変化は脳細胞の変化に比べて緩徐であると言われており<sup>17,18)</sup> 脳細胞の代謝状態の変化を遅れて反映する。Posner ら<sup>19)</sup> は全身のアンドーシスのある患者の意識状態について報告し、意識障害のある患者では髄液もアンドーシスを呈しており髄液 pH が正常であるときには意識も清明であるとした。また Jakubovicz

ら<sup>20)</sup> や Goldman ら<sup>21)</sup> は培養脳細胞を乳酸溶液に浸し、細胞外の環境を乳酸アンドーシスにただけでも細胞の浮腫や死滅が起こるとしている。以上のことから脳蘇生について考える場合、脳細胞内の変化と同様に細胞外の変化についても注目しなければならない。

今回の実験では髄液においてD群とC群の差が最も明らかとなった。とくにD群では髄液の pH は 90 分値には前値と差を認めなくなっているのに対し、C群ではようやく回復傾向を示し始めただけであった。また D 群では血液の pH は 120 分間でも前値に回復していないのに

対し髄液は回復した。これは TCI 後の髄液のアシドーシスの主体は乳酸アシドーシスであることを物語っており、これを早期に治療することは脳蘇生における重要なポイントと思われた。今回使用した DCA は重炭酸ナトリウムに比べ pH 補正という点では作用発現は緩徐であるが乳酸値を低下させ、 $PCO_2$  の上昇も虚血前値に回復することがわかった。今後はこれらの薬剤が脳細胞機能の予後に与える影響についても検討していく必要がある。

### ま と め

1. AOB 法によりイヌの全脳虚血モデルを作成し、虚血後の動脈血、脳、髄液の酸塩基平衡障害に対する DCA の効果について検討した。

2. 動脈血では虚血後の pH の低下は D 群の方が早い回復傾向を示すものの両群とも 120 分間では虚血前値までには回復しなかった。

$PCO_2$  も回復傾向を示すものの虚血前値までは戻らなかった。

3. 脳内の pH,  $PCO_2$  の変化は D 群 C 群で差を認めず、pH はほぼ虚血前値に、 $PCO_2$  は虚血前値に回復した。これには脳血流が影響を及ぼしていることが推測された。

4. 髄液では TCI 後のアシドーシスに対して DCA が明らかに有効であったがその作用発現までには時間を要した。

5. 今後 TCI 後の酸塩基平衡障害に対し、各種薬剤を投与した場合の脳細胞機能への効果についても検討する必要がある。

稿を終えるにあたり、直接ご指導、ご校閲いただいた川崎医科大学 救急医学教室 小濱啓次教授に深甚の感謝の意を表します。また藤井千穂教授、鈴木幸一郎助教授をはじめ救急医学教室の諸姉諸兄に深謝いたします。

### 文 献

- 1) 高須伸克: 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. 川崎医会誌 14: 336-346, 1988
- 2) Alexander, S. C., Gelfand, R. and Lambertsen, C. J.: The  $pK'$  of carbonic acid in cerebrospinal fluid. J. biol. Chem. 236: 592, 1961
- 3) 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
- 4) 田伏久之, 福田充宏: 心肺蘇生後の中枢神経病変. 第 1 報 全脳虚血モデル犬の作成—Aortic occlusion balloon catheter 法—. 救急医 5: 317-323, 1981
- 5) Dimlich, R. V. W., Biros, M. H. and Widman, D. W.: Comparison of sodium bicarbonate with dichloroacetate treatment of hyperlactatemia and lactic acidosis in the ischemic rat. Resuscitation 16: 13, 1988
- 6) Rosenberg, J. M., Martin, G. B. and Paradis, N. A.: The effect of  $CO_2$  and non- $CO_2$ -generating buffers on cerebral acidosis after cardiac arrest: A  $^{31}P$  NMR study. Ann. Emerg. Med. 18: 341, 1989
- 7) Kohama, A.: Cerebrospinal fluid acid-base disturbances in cerebral ischemia. International Symposium on Brain Resuscitation (Yamaguchi), 1988
- 8) Berenyi, K. J., Work, M. and Killip, T.: Cerebrospinal fluid acidosis complicating therapy of experimental cardiopulmonary arrest. Circulation 52: 319, 1975
- 9) Whitehouse, S.: Mechanism of activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate and other hydrogenated carboxylic acid. J. Biochem. 141: 761, 1974
- 10) 仲田房蔵, 剣持 修, 田中 亮: 実験的低酸素性乳酸アシドーシスに対する dichloroacetate の効果 (第 1 報). 麻酔 35: 1859, 1986
- 11) 仲田房蔵, 剣持 修, 田中 亮: 実験的低酸素性乳酸アシドーシスに対する dichloroacetate の効果 (第



2報：NaHCO<sub>3</sub>との比較検討). 麻酔 36 : 1100, 1987

- 12) Gin-Shaw, S. L., Barsan, W. G. and Eymers, V.: Effect of dichloroacetate following canine asphyxial arrest. *Ann. Emerg. Med.* 17 : 473, 1988
- 13) Sheikh, A., Fleisher, G. and Paredes, C. D.: Effect of dichloroacetate in the treatment of anoxic lactic acidosis in dogs. *Crit. Care Med.* 14 : 970, 1986
- 14) Vary, T. C., Siegel, J. H., Tall, B. D. and Morris, J. G.: Metabolic effects of partial reversal of pyruvate dehydrogenase activity by dichloroacetate in sepsis. *Circ. Shock* 24 : 3, 1988
- 15) Syverud, S. A., Barsan, W. G. and Lighten, P. F. V.: Effect of dichloroacetate administration during fatal hemorrhagic shock in immature swine. *Ann. Emerg. Med.* 16 : 1228, 1987
- 16) Obrenovitch, T. P., Garofaro, O. and Harris, R. J.: Brain tissue concentration of ATP, phosphocreatinine, lactate, and tissue pH in relation to reduced cerebral blood flow following experimental acute middle cerebral artery occlusion. *J. cereb. Blood Flow Metab.* 8 : 866, 1988
- 17) Katayama, Y. and Welsh, F. A.: Effect of dichloroacetate on regional energy metabolites and pyruvate dehydrogenase activity during ischemia and reperfusion in gerbil brain. *J. Neurochem.* 52 : 1817, 1989
- 18) 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
- 19) Poaner, J. B. and Plum, F.: Spinal fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N. Engl. J. Med.* 277 : 605, 1967
- 20) Jakubovicz, D. E. and Klip, A.: Lactic acid-induced swelling in C6 glial cells via Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange. *Brain Res.* 485 : 215, 1989
- 21) Goldman, S. A., Pulsinelli, W. A., Clarke, W. Y., Kraig, R. P. and Plum, F.: The effect of extracellular acidosis on neurons and glia in vitro. *J. cereb. Blood Flow Metab.* 9 : 471—477, 1989