脳浮腫吸収機構に関する研究

— I 脳室内への吸収の定量測定 —

露無 松平・伊藤 梅男・平塚 秀雄
稲葉 穂・Hans Juergen Reulen*

Dynamics of Resolution of Vasogenic Brain Edema

I Measurement of Edema Clearance into Ventricular CSF

MATSUTAIRA TSUYUMU, UMEO ITO, HIDEO HIRATSUKA,
YUTAKA INABA and HANS JUERGEN REULEN*

Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University

**Neurochirurgische Klinik, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität*

Summary

It is already shown that the edema fluid propagates through the expanded extracellular space by bulk-flow and drained into the ventricular CSF. It is, however, not yet quantitatively measured how much edema fluid is drained into the ventricle per time. In order to determine the minute amounts of edema fluid resolution into ventricular CSF, the edema fluid was labeled with a high concentration of a extracellular marker, ^{35}S -sodium thiosulfate. Ventriculo-cisternal perfusion was made during 21–24 hrs. after the cold lesion was made and the activities in the cisternal outflow were measured during each 15 minutes and corrected through control series without cold lesion.

Maximal increase in water content and space was observed in the tissue samples adjacent to the cold lesion and these values declined progressively with distance from the lesion towards the ventricle. The measurements of edema clearance yielded that 0.5–1.2 $\mu\text{l}/\text{min}$. of edema fluid is drained from the edematous white matter. The data confirmed the evidence that the removal of the edema fluid into the CSF is the main mechanism of resolution of vasogenic brain edema. The measurement of the fluid removal could be an useful aid in assessing the effect of drugs to facilitate the movement of edema fluid into the CSF.

Key words: edema resolution, cold induced edema, edema clearance into CSF

I はじめに

脳腫瘍、脳膿瘍あるいは頭部外傷で見られる vasogenic edema の研究は近年注目を集めているが、その発生・進展・吸収に関しては幾多の問題がある。今まで我々は vasogenic edema の主たる治癒機転が浮腫液の脳室内流出であることを報告してきたが¹⁸⁾²⁰⁾、今回は従来の報告には見当らないその定量的研究を行うことにした。実験

モデルとしてネコに細胞外 marker である ^{35}S ・チオ硫酸塩（以下 ^{35}S とする）を静注した後、その前頭極に凍結損傷を作り vasogenic edema を発生させ、21~24時間後の3時間にわたり脳室大槽灌流法を施行し、脳実質から脳室内に流入する浮腫液の量（以下クリアランスと略す）を、浮腫液と血漿が同一組成であるという仮定のもとに希釈法によって計算した。本法は浮腫治療薬の作用機序の解明や効果の判定に有効であると考えられる。

東京医科歯科大学脳神経外科

* ヨハネスグーテンベルク大学（マインツ大学）脳神経外科

〔連絡先：〒113 東京都文京区湯島 1-5-45, 東京医科歯科大学脳神経外科, 露無松平〕

1978年6月9日 受稿

Ⅱ 方 法

13匹のネコにヘキシバルビタール (70 mg/kg) と硫酸アトロピン 0.25 mg を腹腔内投与して麻酔した後、末梢血サンプル定期的採取の目的で大腿静脈にカテーテルを挿入した。次に右前頭部に骨窓を作りその部の硬膜を露出しておく。その後、両側尿管は結紮して ^{35}S を静注し末梢血サンプルは注入直前 (コントロール)、注入後 15 分、1, 2, 4, 6, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 時間後に採取した。なお尿管結紮の目的は血中アイソトープレベルをできるだけ一定に保つことであった。アイソトープ注入 2 時間後に冷却金属板 (4×10 mm, -65°C) を露出した硬膜に 45 秒間あてて標準凍結損傷を作り、同時にエバンス青 (2% 溶液 1 ml/kg) を静注した。以上の処置をして麻酔覚醒後飼育室にて観察した。翌日 (凍結損傷作成 20~21 時間後頃) 脳室大槽灌流法の準備を始めた。まずペントバルビタール (35~40 mg/kg) と硫酸アトロピン 0.25 mg で再び麻酔をし、大腿血管を経由して腹大動脈と下大静脈にポリエチレン・チューブを挿入し、それで動脈血圧を Statham P 23 Db pressure transducer により連続的にモニターした。すべてのネコには気管切開術を施行し筋弛緩剤に imbretil (初回 1.5 mg/kg, その後 30~40 分間隔で 0.5~1.0 mg/kg) を投与、Starling 人工呼吸器で調節呼吸をした。実験中は動脈血ガス、酸塩基平衡を定期的に Copenhagen radiometer 血液ガス分析装置でチェックして正常範囲内に保った。動物の頭部は脳固定装置で固定し、頭皮の中心線に切開を入れて両側側頭筋を翻転させた後、3 mm 径の骨孔を左右対称に作り Reinoso-Suarez の脳地図により両側脳室を穿刺した (座標: 右側では AP 11.5, lateral-4.5, vertical 18.0, 左側では AP 12.0, lateral-4.5, vertical 18.0)。なお座標を右側で左側のそれに比べ 0.5 mm 後ろにずらせたのは脳浮腫による脳室の偏位を考慮したからである。一方大槽穿刺を施行してその穿刺針をそのまま留置して、そこから 15 分毎に排出髄液を採取した。ネコの vital sign が安定した後、180 分間 $\text{PH } 7.399 \pm 0.01$ に調節した人工髄液で $39.5 \mu\text{l/min}$ のスピード、 1.83 ± 0.10 mmHg の低灌流圧で脳室大槽灌流法を施行した。灌流圧は大槽留置カテーテルの流出口の高さを変えることにより一定に保った。血中 ^{35}S 活性測定のため 1 時間毎に末梢血を採取した。

実験終了後血管内のアイソトープ量をできるだけ除去するために、脱血する際 Macrodex, 0.9% NaCl 混合液を注入した後脳をとり出し、液体窒素で凍結させ、ネコ脳基準線上 18 mm で水平断した。その断面で幅 10 mm,

Fig. 1 Schematic representation of horizontal tissue slices used for evaluation of edema. The location of consecutive tissue blocks for water content, ^{35}S -activity and % space analysis is shown.

Right = lesion side, left = control side, -5 = cortex, -4 to +4 = white matter, +5 = cn (caudate nucleus), v = ventricle.

厚さ 1 mm の 10 個のサンプルをとりおのおのの水分量、 ^{35}S 含量を測定した (Fig. 1)。なお +5 は尾状核部、-5 は皮質を示す。同様に対側からもサンプルを採取した。いずれの場合もサンプルは白質だけを含まないようにして注

Fig. 2 Recording of MABP, efflux volume, VPP (ventricular perfusion pressure) and VFP le (left ventricular fluid pressure) are shown during each 15 minutes.

意深く灰白質の混入を除去した。

また他の5匹の動物は、コントロール実験として凍結損傷を作らないこと以外はすべて上記と同じ条件で実験を施行した。

次に稀釈法の原理を利用した脳浮腫液クリアランス計算法について述べる。脳実質から脳室内に流入する浮腫液の量を計算するには、脳室大槽灌流液と産生髄液によって稀釈された大槽排出液を一定時間毎に採取し、その中のアイソトープの活性を測定することにより可能となる。その測定値からクリアランス量の計算に導くには次の二つの仮定を基礎とした。まず(1)浮腫液内のアイソトープ活性は血漿（血清）内のそれと同じである。次に(2)ネコにおける平均髄液産生量は $22 \mu\text{l}/\text{min}$ である²²⁾。そこで次の式を計算の基本とする。つまり脳室内に流入する産生髄液と浮腫液のアイソトープ総量が、大槽から流出するアイソトープ量と同じであるという式は次のとおりである。

$$C_1 \cdot X + C_2 \cdot A = C_3 \cdot (X + A + B) \quad (1)$$

この中で C_1 は浮腫液内の³⁵S濃度（血漿中のそれと同じ）、 C_2 は産生髄液内の³⁵S濃度、 C_3 は大槽流出液内の³⁵S濃度、 X は脳室内に流入する浮腫液の量すなわちこれが求める量である。 A はネコにおける髄液産生量 ($22.0 \mu\text{l}/\text{min}$)²²⁾、 B は本実験で施行した脳室大槽灌流のスピードである ($37.5 \mu\text{l}/\text{min}$)。 (1)の式から次の式が導ける。

$$X = \frac{C_2 (A + B) - C_2 \cdot A}{C_1 - C_3} \quad (2)$$

ここで C_2 つまり産生髄液内の³⁵S活性は前述したコントロール実験で得られる。すなわち

$$C_2 = \frac{A + B}{A} \times C_4 \quad (3)$$

この中で C_4 はコントロール実験での大槽排出液内の³⁵Sの活性である。上記(3)を(2)の式に入れると

$$X = \frac{(A + B) \cdot (C_3 - C_4)}{C_1 - C_3} \quad (4)$$

が得られる。

Fig. 3 Brain tissue water content in cold induced edema and in control brain. Left upper panel shows absolute values of water content in the injured hemisphere (solid line) and the control hemisphere (broken line). Left lower panel shows the difference between the both hemispheres, the amount of edema. The right upper panel shows the absolute values in control group, right lower panel the difference of the both hemispheres.

Ⅲ 結 果

Fig. 2 は灌流実験中の平均動脈血圧 (MABP), 脳室灌流圧 (VPP), 脳室内圧 (VFP), 15分間毎の排出髄液量を示す。また血液ガスは1時間毎に測定し正常範囲内に入っていた (PaCO_2 , 28~33 mmHg, pH 7.48 $\pm$ 0.04)。Fig. 3 の左部分は凍結損傷側の組織サンプル内水分量の分布 (実線), 対側脳でのそれ (破線) を示している。右部分はコントロール実験でのそれを示している。上欄は絶対値を, 下欄は左右の値の差を表したものである。この結果から損傷側灰白質内の水分量は健側に比べ5.03 $\pm$ 0.84%増え, 凍結損傷にもっとも近い白質のサンプルでは水分量が15.80 $\pm$ 0.56%ともっとも増加し, 脳室に近づくにつれて少なくなり, 脳室壁に近接している白質 (サンプル+4) では5.69 $\pm$ 1.51%であった。

次に Fig. 4 は ^{35}S %スペースを示す。この値は次の式で計算した。

$$\% \text{スペース} = \frac{\text{脳実質サンプル内での}^{35}\text{S活性}}{\text{血漿中の}^{35}\text{S活性}} \times 100$$

%スペースの分布はほぼ水分量の分布結果と同じであった。凍結損傷側での%スペース増加は皮質直下の白質で最大で, 36.06 $\pm$ 6.77%であった。これは損傷部位から離れて脳室に近づくにつれて徐々に減少した。

最後に脳室内に流入する15分毎の浮腫液量 (クリアランス量) の計算結果を Table 1 に示す。最少0.55 $\mu\text{l}/\text{min}$ から最大5.5 $\mu\text{l}/\text{min}$ であり, 前半90分で比較的少なめに後半90分で徐々に増加傾向を示した。

Ⅳ 考 按

Vasogenic brain edema の発生, 進展, 吸収の機序につ

Fig. 4 Distribution of ^{35}S thiosulfate space in cold induced edema and in control brain. Left upper panel shows absolute values in the injured hemisphere (solid line) and control hemisphere (broken line). Left lower panel shows the difference between the both hemispheres, the increase in ECS in edema. The right upper panel shows the absolute values in control group, right lower panel the difference of the both hemispheres.

Table 1 Clearance of ^{35}S -sodium thiosulfate ($\mu\text{l}/\text{min}$) and the rate of the ^{35}S -activity in the efflux compared with that of plasma are shown during each 15 minutes.

Time	Rate of activity in newly formed CSF compared with that of plasma	Clearance into ventricle ($\mu\text{l}/\text{min}$)
15'	0.0419 ± 0.0110	1.5793 ± 1.2061
30'	0.1022 ± 0.0111	1.1840 ± 0.4892
45'	0.1086 ± 0.0058	0.7114 ± 0.3544
60'	0.1022 ± 0.0097	0.7060 ± 0.1757
75'	0.1111 ± 0.0100	0.5536 ± 0.2530
90'	0.1076 ± 0.0109	1.1128 ± 0.4523
105'	0.1084 ± 0.0093	1.5007 ± 0.7653
120'	0.1112 ± 0.0117	2.3895 ± 1.0415
135'	0.1139 ± 0.0092	2.1891 ± 1.1988
150'	0.1278 ± 0.0135	5.4965 ± 3.7734
165'	0.1636 ± 0.0236	4.7043 ± 3.6608
180'	0.2146 ± 0.0410	3.8936 ± 3.2403

いて最近次のような新しい知見が得られている。まず発生について Klatzo¹⁸⁾は vasogenic brain edema, すなわち脳血管の損傷により発生する浮腫の産生スピードを決定するのは毛細管内外の圧勾配であると報告している。また細胞外腔の浮腫の進展・拡大の機序は白質細胞外腔における圧勾配を原動力とする bulk flow であることが定説となっている⁹⁾¹⁵⁾¹⁹⁾。

次に吸収については我々は浮腫液の脳室内流入が重要な浮腫吸収機構であることを報告している¹⁸⁾²⁰⁾。

今回の研究の目的は上記の吸収経路を定量的に測定して脳室内髄液が脳浮腫吸収機構にどのようにまたどの程度関与しているかを知ることであった。

本研究で ^{35}S を使用したのはそれがすぐれた細胞外 marker と考えたからである。すなわちチオ硫酸塩が2価のイオンであり、ニューロン、グリアが大きな陰性電位を持っていることにより本イオンがほとんど細胞外にとどまると考えられる⁴⁾。しかしこの考えには反論もある²¹⁾。

結果の項で述べたごとくサンプルの水分量の分布と%スペースのそれとがほぼ一致していることから浮腫液のほとんどは拡大した細胞外にとどまることの証明になる。これは Fenske ら⁸⁾や Streicher ら²¹⁾の結果と一致する。この細胞外腔の拡大は損傷にもっとも近接する白質で36%に及び、脳室髄液に近接する白質でも13%に及んでいる。これは脳室壁の白質にすでに浮腫が及んでいることを示している。

ただし厳密な意味ではこの ^{35}S の測定結果は実際の値とは多少ずれている可能性があり近似値である。というのは厳密には%スペースの測定には血漿中の ^{35}S と同じ濃度の人工髄液で脳室腹腔灌流をすることがあるからである⁹⁾²¹⁾。

Fig. 1 に示されるように、前頭方向の凍結損傷から産生された浮腫液は徐々に後頭方向に進み、いずれ側脳室の前極に脳浮腫進行の最先端 (edema front) が達する。最初は脳室とわずかの面積で接触しているのみであるが、脳浮腫領域の拡大とともに脳室壁との接触面積が拡大する。ここで浮腫液が脳室上衣を越えて脳室内髄液に移行するかどうかの疑問が生じる。これには今回の研究により損傷作成群で大槽排出液内の ^{35}S がコントロール群のそれに比べて多かったことから、上記疑問を否定するものである。そしてこの両者の差こそが本研究でのクリアランス量計算の基礎となるものである。この計算において我々は浮腫液の組成が血漿のそれと同じであると仮定したのは次の報告にもとづいた。すなわち Clasen ら²²⁾は浮腫脳を遠心分離して得られた浮腫液を分析して両者が近似していると報告しており、Go ら⁹⁾は浮腫液を直接採取し分析して同様の結果を得ている。Hirano¹⁰⁾は浮腫脳の電顕像からそのことを示唆している。

次に本研究における計算上の問題点を述べてみたい。脳室内髄液に混入する浮腫液は灌流液のみならず産生髄液によっても稀釈されるので補正計算が必要となってくる。そこで Vates ら²³⁾のネコにおける髄液産生量 $22.0 \mu\text{l}/\text{min}$ の数字をそのまま本研究に使った。もう一つの因子つまり産生髄液内の ^{35}S 濃度は不明であるのでコントロール実験でそれを求めた。この産生髄液が脈絡叢からのみか、あるいは脳組織からも産生されるかについては何ら問題はなく、いずれの場合にも適応できる。

本研究で得られた浮腫液のクリアランスの量は損傷作成後24時間で $0.55 \sim 5.5/\text{min}$ であった。これを時間的経過でみると灌流の初めではかなり低い値であり、それが時間とともに増加している (Table 1)。このうち前半90分での結果がより実際の値に近いのではないかと考えている。というのは後半の90分で脳室内のアイソトープ濃度勾配による拡散すなわち人工髄液の洗い出し効果が発生したため高めの値が出たと考えている。そこで $0.5 \sim 1.2 \mu\text{l}/\text{min}$ が妥当な値と我々は考えているが、かりにそのうち $0.8 \mu\text{l}/\text{min}$ を考えると1日にして 1.15 ml となり単純に脳との重量比から人間では1日 $80 \sim 90 \text{ ml}$ となる。ただしこの値は損傷発生からの経過時間、浮腫脳の脳室壁との接触面積の大小により常に変動することは当然である。本研究では損傷発生時から24時間であり、

脳採取時の観察から浮腫脳は脳室壁と約 10~25 mm² の面積で接している。もしかりに損傷の程度をさらに強めると、当然本面積は拡大し浮腫液クリアランス量も多くなる。

ところが Hochwald ら¹¹⁾は、冷却損傷モデルで脳室内髄液への浮腫液クリアランスを証明できなかったと報告している。しかし彼らの使った実験方法は、このような微量の浮腫液クリアランス測定に適していない。というのは脳室大槽灌流で灌流液自体にイヌリンでラベルしてイヌリン稀釈法を使い損傷脳とコントロール群で髄液産生量が違うかどうかを見ているので、正常ネコですでに 22 μ l/min の髄液産生量があり、それに加えて浮腫クリアランス量が 1~2 μ l/min 増加しても両者間の差は実験誤差範囲内に入ってしまうからである。それに対して本研究は浮腫液自体をアイソトープでラベルしてその微量のクリアランス量を直接測定できたのである。一方浮腫液自体は組織に残り、アイソトープだけが脳室に流入するという可能性は我々の前回の報告結果¹⁸⁾²⁰⁾から否定できる。つまりアイソトープが髄液中に多く流出されるほど、浮腫組織内水分量は減少していたからである。種々の分子量の物質が脳室上衣を越えて髄液から脳実質内また逆方向に比較的自由に通過するという事実はよく知られているが、脳室上衣の浮腫液に対する透過性については次のような問題がある。つまり正常状態と浮腫脳における病的状態とで透過性に差があると考えられる。というのは今まで浮腫脳で脳室周囲白質に ferritin のような分子や細胞外液が異常に蓄積していることが観察されている²¹⁾⁶⁾¹⁹⁾¹⁴⁾。このことはとりもなおさず脳室上衣が浮腫液の通過に対し何らかの障壁として働いていることを意味している。これは脳実質細胞外腔と脳室上衣にある pore とで拡大の程度が違う可能性がある。すなわち細胞外腔は浮腫の時容易に拡大するものの、脳室上衣の pore は前者ほどは拡大できず、一種の bottleneck として働くと考えられる。

浮腫液クリアランス量を規定する因子をまとめてみると、前述の脳室上衣透過性、浮腫脳と脳室壁との接触面積、脳室内圧と浮腫脳との圧勾配、そして細胞外腔の大きさが関与していると考えられる。本実験で見られたクリアランス量の個体差は細胞外腔の広がり程度の違いで説明されるのであろう。

浮腫脳内での浮腫液移動に対する抵抗は、その通路である細胞外腔の断面積による。しかも少数の細胞外腔が著しく拡大した状態の方が多くの細胞外腔がわずかに拡大するより通過性はよく、結果としてクリアランス量が多くなる。

最後に今まで脳浮腫の吸収機構のうち①脳室内流入についてのみ述べてきたが、その他②毛細管、細静脈への再吸収³⁾、③グリア細胞内の食食がある¹⁰⁾¹⁴⁾。我々は浮腫最盛期には①の脳室内クリアランスが、浮腫消退期では前述の②③が重要であると考えている。

V 結 論

Vasogenic brain edema において浮腫液は拡大した細胞外腔を bulk flow によって進展し、脳室内に流出することはすでに知られているが、どの程度の量が流出するかの定量的研究は今のところ見られない。この微量測定のため細胞外腔 marker である³⁵S チオ硫酸塩を高濃度使用した。そして冷却損傷作成後 21~24 時間の 3 時間に関わり脳室大槽灌流術を施行、大槽流出液内のアイソトープ活性を 15 分毎に測定して、その値をコントロール実験での結果で補正した。

組織サンプルにおける水分量と % スペースの分布では損傷近接部位でもっとも増大し、それから離れるに従い徐々に少なくなっていた。クリアランス量は稀釈法計算で 0.5~1.2 μ l/min の浮腫液が脳室内に流入することがわかった。本法は種々の浮腫治療法の効果判定に有効であると考えられる。

文 献

- 1) ALLEN, F. P., EDELMAN, F. L., KATZMAN, R. & SCHEINBERG, L. C.: Ultrastructural and biochemical analysis in cerebral edema associated with experimental mouse gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 23: 253-263, 1964
- 2) BAKER, R. N., CANGILLA, P. A. & POLLAK, P. S.: The movement of exogenous protein in experimental cerebral edema. An electron microscopic study after freeze-injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 30: 668-678, 1971
- 3) BLASBERG, R. G.: Clearance of serum albumin from brain extracellular fluid. A possible role in cerebral edema. pp 98-102, In Pappius, H. M. & Feindel, W. (eds): Dynamics of Brain Edema, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
- 4) BRADBURY, M. W. B., WILLAMIS, M. & KLEEMANN, C. R.: Extracellular fluid ionic distribution and exchange in isolated frog. *Am J Physiol* 214: 643-651, 1968
- 5) BRIGHTMAN, M. W., KLATZO, I., OLSSON, Y. & REESE, T. S.: The blood-brain barrier to proteins under normal and pathological conditions. *J Neurol Sci* 10: 215-239, 1970
- 6) BRUCE, D. A., WEEME, C. T., KAISER, G. &

- LANGFITT, T. W.: The dynamics of small and large molecules in the extracellular space and cerebrospinal fluid following local cold injury of the cortex. pp 122–128, In Pappius, H. M. & Feindel, W. (eds): *Dynamics of Brain Edema*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
- 7) CLASEN, R. A., SKY-PECK, H. H., PANDOLFI, S., LAING, I. & HASS, G. M.: The chemistry of isolated edema fluid in experimental cerebral injury. pp 536–553, In Klatzo, I. & Seitelberger, F. (eds): *Brain Edema*, Springer Verlag, Wien-New York, 1967
 - 8) FENSKE, A., SAMII, M., REULEN, H. J. & HEY, O.: Extracellular space and electrolyte distribution in cortex and white matter of dog brain in cold induced edema. *Acta Neurochir* 28: 81–94, 1973
 - 9) GO, K. G., RATBERG, W. R., TEELKEN, A. W. & GAZENDAM, J.: The starling hypothesis of capillary fluid exchange in relation to brain edema. pp 63–67, In Pappius, H. M. & Feindel, W. (eds): *Dynamics of Brain Edema*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
 - 10) HIRANO, A.: The structure of brain in edema. pp 69–135, In Bourne, G. H. (ed): *The Structure and Function of Nervous System*, Academic Press, New York and London, 1972
 - 11) HOCHWALD, G. H., MARLIN, A. E., WALD, A. & MALKEN, C.: Movement of water between blood, brain and CSF in cerebral edema. pp 122–128, In Pappius, H. M. & Feindel, W. (eds): *Dynamics of Brain Edema*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
 - 12) KATZMANN, R., SHIMMEL, H. & WILSON, C. E.: Diffusion of inulin as a measurement of extracellular fluid space in brain. *Proc Rudolph Virchow Med Soc City NY* (Suppl) 26: 254–280, 1968
 - 13) KLATZO, I.: Presidential address: Neuro-pathological aspects of brain edema. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 26: 1–14, 1967
 - 14) LONG, D. M.: Selected discussions for section II. pp 384–387, In Pappius, H. M. & Feindel, W. (eds): *Dynamics of Brain Edema*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
 - 15) MARMAROU, A., SCHULMAN, K., SHAPIRO, K. & POLL, W.: The time course of brain tissue pressure and local CBF in vasogenic edema. pp 113–121, In Pappius, H. M. & Feindel, W. (eds): *Dynamics of Brain Edema*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
 - 16) POLLY, M. & KAPLAN, R. J.: Diffusion of nonelectrolytes in brain tissue. *Brain Res* 17: 407–416, 1970
 - 17) REINOSO-SUAREZ, F.: *Topographischer Hirn-atlas der Katze*, Darmstadt, E. Merck, AG, 1961
 - 18) REULEN, H. J., GRAHAM, R., FENSKE, A., TSUYUMU, M. & KLATZO, I.: The role of tissue pressure and bulk flow in the formation and resolution of cold induced edema. pp 103–112, In Pappius, H. M. & Feindel, W. (eds): *Dynamics of Brain Edema*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
 - 19) REULEN, H. J., GRAHAM, R., SPATZ, M. & KLATZO, I.: Role of pressure gradients and bulk flow in dynamics of vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 46: 24–35, 1977
 - 20) REULEN, H. J., TSUYUMU, M., TACK, A., FENSKE, A. & PRIOLEAU, G. R.: Clearance of edema fluid into cerebrospinal fluid. A mechanism for resolution of vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 48: 754–764, 1978
 - 21) STREICHER, E., FERRIS, P. J., PROKOP, J. D. & KLATZO, I.: Brain volume and thiocyanate space in local cold injury. *Arch Neurol* 11: 444–448, 1964
 - 22) VATES, T. S., JR., BONTING, S. L. & OPPELT, W.: Na-K activated adenosine triphosphate formation of cerebrospinal fluid in the cat. *Am J Physiol* 206: 1165–1172, 1964