

体位変換と脳循環

慶應義塾大学医学部脳神経外科

水谷克洋

Key words: 体位、脳灌流、脳血流量、脳血液量

はじめに

ヒトは日中のほとんどの時間（概ね 2/3 以上）を座位または立位で活動しており、臥位と比較して座位・立位では重力が長軸方向にかかることが、人体の臓器に大きな影響を与える。したがって、正常生理および病態生理を考察する際には、重力や体位の影響を考慮することが不可欠である。しかし、少数の報告を除き、正常生理および病態生理の評価は主に臥位で行われてきた。また、古代ギリシャに端を発する医学の中で、体位が病態に与える影響について論じた研究はほとんど存在しなかった。体位変換が病態の本体となる疾患の一例である起立性低血圧（orthostatic hypotension）ですら、その存在は 20 世紀初頭まで知られていなかった[1]。近年、重力や体位が人体に与える影響についての理解が深まり、"posturology"（姿勢学）という概念も広まりつつある。さらに、科学の進展により、現代では人類が無重力空間で生活するようになり、無重力環境下での人体への影響が明らかになりつつある[2-6]。これに伴い、宇宙医学（space medicine）という新たな医学分野も確立されつつある。本稿では、重力や体位が人体に与える影響、特に脳循環および脳機能に関する影響に焦点を当て、文献に基づいた考察を行う。

重力と解剖学的変化

重力は地球の中心に向かって下向きの加速度を全臓器に与える。このため、骨に固定されていない臓器では、仰臥位では腹側方向に、立位では尾側方向に移動することになる。脳に関しては、以前の座位 MRI を用いた報告において、臥位と座位で位置の変化は見られないとされてきた[7, 8]。これは、脳髄液に「浮いている」ため、重力の影響を受けないと考えられていたからである[8]。しかし、最近開発された upright multi-detector CT (upright MDCT) [9]（図 1）により、より高精度で観察が可能となり、臥位と比較して座位では小脳扁桃が 2.1mm 尾側に、松果体が 0.7mm 尾側および 0.7mm 腹側に平均して移動し、また下垂体茎は 1mm 短縮することが明らかとなった[10]。頭蓋外では、重力の影響はさらに顕著である。例えば、肺容量は臥位に比べて立位または座位で約 10%増加し、骨盤臓器においては膀胱底部や肛門直腸接合部が 8-10mm 下降することが知られている[11]。



Figure 1. 最近開発された upright multi-detector CT (upright MDCT) ([12]の文献から転載) 立位、座位での撮影が可能となった。4D-CTA や CT perfusion など撮影可能である

重力が血液・血流に与える影響

重力は血液に質量を与えるため、液体の存在する高さによって圧力差が生じる。血液の密度は $1035\sim1055\text{g/L}$ [13]であり、1mの高低差によっておおよそ 73.5mmHg の圧力差が発生する。仰臥位ではほぼ全ての部位で血圧は一定であるが、立位では頭部と下肢で大きな血圧差が生じる[14, 15]。立位または座位では、脳の位置が心臓より 30cm 上方にあるため、心臓での血圧よりおおよそ 23mmHg 低い血圧となる（たとえば、心臓の高さで血圧が 130mmHg の場合、頭部での血圧は 107mmHg となる）。キリンの収縮期血圧が 250mmHg と非常に高いことは広く知られているが [16]、キリンの頭部は心臓から 2m 上方に位置しているため、頭部での理論上の血圧は 103mmHg となり、ヒトの脳の血圧と大きな差がないことがわかる。このことから、キリンにおいては脳環流が血圧を規定していることが明らかである。

動脈血は全体の血液量の約 20%を占め、残りは容量血管である静脈系に分布する[17]。動脈は圧力が高く、より強固な壁で囲まれているため、重力に対して抵抗することができる。一方、静脈は壁が薄く弾性が低く、コンプライアンス（容積変化への適応力）が高い。つまり、圧力がかかると静脈は受動的に拡張し、より多くの血液を収容することができる。このため、立位や座位になると、重力の影響により血流が下肢に再配分されることになる。スウェーデンの生理学者 Torgny Sjöstrand は、下肢を動脈血より強い圧力で駆血した状態でその体積を立位と座位で測定し、その差から血流量がどのように変化するかを調べた。立位では成人男性において平均 643ml 、すなわち平均 11%の血流量が下肢に再配分される。再配分された血液の 78%は胸部、20%は頭頸部・臀部領域、2.5%は腹部領域の由来である[18]。

体位変化による血液量分布の変化と循環血漿量の減少は、心血管機能に大きな影響を与える。通常、臥位から立位に移行すると、15 秒以内に血圧が 15～25%低下する。この変化は、直ちに頸動脈や大動脈に存在する圧受容器によって感知され[19, 20]、動脈壁の緊張の低下として認識される。その結果、副交感神経系が抑制され、交感神経系が興奮し、30～40 秒以内に血圧はほぼ臥位の状態と同じ

レベルまで回復する[21, 22]。また、脈拍は臥位と比較して座位[19, 23]および立位[24, 25]で増加する。心機能は、循環血漿量が低下し、静脈還流（venous return）が減少するため一回拍出量が有意に低下する[25]が、脈拍数の増加により 1 分あたりの心拍出量は臥位とほぼ変わらないレベルを維持する[25]。60 秒以上経過しても収縮期血圧が 20mmHg 以上、または拡張期血圧が 10mmHg 以上低下する場合は、起立性低血圧と診断される[26]。起立性低血圧の患者では、上記のような代償機構が機能せず、血圧や心拍出量が低下し、失神などの症状を引き起こす。

静脈は前述の通り容量血管であり、体位変化によって大きな形態的变化が生じる。静水圧中立点より高位にある静脈の一部は、上半身を挙上することによって内部が陰圧となり、虚脱する。内頸静脈は、臥位から頭部を 10～30 度挙上させると虚脱する[27-30]（Valsalva 手技を行うことで、挙上した状態でも再度内頸静脈の虚脱を解除することができる[27, 31]）。内頸動脈が虚脱する結果、頭部および脳の灌流は外圧の影響を受けない脊柱管内に存在する椎骨静脈叢が座位や立位での主要な灌流路となる[31]。Upright multi-detector CT[28]、DSA[30]、超音波検査[32]、動物実験[33]など、さまざまなモダリティでその環流の変化が確認されている。外頸静脈も同様の理由で座位では虚脱するが、板間静脈は椎骨静脈叢と同様に外圧の影響を受けない骨管内を走行するため、影響を受けない[34]。

脳の皮質静脈や硬膜静脈洞は外気圧の影響を直接受けず、虚脱しない[28]が、静脈圧は影響を受ける。硬膜静脈洞には弁が存在しないため、その内圧は頭蓋外の全身静脈圧に準じる。一方、静脈洞と皮質静脈の移行部には、outflow cuff[35]や sphincter[36]と呼ばれる狭窄部位が存在する。脊髄の radicular vein や bridging vein の硬膜貫通部にも同様の狭窄部位があり[37, 38]、この狭窄部によって脳側と全身の静脈コンパートメントが区別される。この狭窄部は、架橋静脈の出口を制限し、架橋静脈圧（脳の皮質静脈圧）を静脈洞内圧よりも高く、頭蓋内圧より 3.7～18.4mmHg 高く維持する[39]。架橋静脈圧が常に頭蓋内圧より高く維持されることにより、頭蓋内圧が亢進した際も架橋静脈は虚脱しない[15]。おそらく、この狭窄部は直接的または間接的に頭蓋内圧に応じて狭窄の程度を調整していると考えられる。

座位になると、上半身全体の静脈圧は低下し、皮質静脈圧もそれに応じて低下する。しかし、動脈が約 23mmHg 低下するのに対して、静脈（特に頸静脈など皮下の静脈）は虚脱し陰圧になることを避けるため、動脈に比べてその低下の程度は比較的軽微であり、およそ 1/3～1/2 程度とされる[40, 41]。脳の灌流圧（CPP）は、平均動脈圧（MAP）から頭蓋内圧（ICP）を差し引いた値で決定される。ICP は静脈圧とほぼ平行に変化するため、動脈圧の低下に比べて ICP や静脈圧の低下は軽微であり、その結果、脳の灌流圧は相対的に座位や立位で臥位よりも低下する[40, 41]

体位と髄液循環について

臥位の状態では髄液圧は基本的に脳から脊髄まで一定（7～15 cmH₂O）であるが、座位や立位では、髄液の静水圧中立点より高位では髄液圧が低下し、低位では上昇する。また、髄液は静脈から体循環に吸収されるため、髄液圧は静脈圧に規定されており、座位や立位では重力の影響だけでなく、静脈圧の低下も髄液圧に影響を与える。上記の通り、髄液圧は皮質静脈圧より 3.7～18.4 mmHg 低くなる[39]。座位・立位の場合、上位頸椎レベルに髄液圧が 0 となる高さ（zero pressure in sitting: ZPS）が存在し、それより高位では髄液圧が陰圧となる[15, 27]。

立位や座位で頭蓋内圧が陰圧になることは、実臨床でも実感される。Trepined syndrome は、大開頭後（特に外減圧術後）に 65%の患者[42]で遅発性に感覚運動機能の低下、認知機能の低下、頭痛、耳鳴り、めまい、易疲労感、開頭部位の痛みや不快感、不安感、あるいは抑うつなどの症状で発症し臥位で症状が改善する疾患である[42-44]。多くの患者で皮膚弁（skin flap）が大きく落ち込むことが知られており、Sinking skin flap syndrome との名称で同義に扱われることも多い[45, 46]。この病態の本態は、本来頭蓋骨に囲まれ、外界から隔離された頭蓋内空間に外気圧が直接影響を及ぼすことによる。座位や立位では頭蓋内圧が陰圧になるため、外減圧部で皮膚弁が脳側に落ち込む[47]。その結果、頭蓋内容積が減少し、Monro-Kellie の法則に従い、髄液と血流量の合計容積が減少する。また、脳表の静脈などが皮膚弁を介して直接外気圧の圧迫により閉塞・狭窄する可能性もある。実際に Trepined syndrome で脳血流を測定すると、患側の中大脳動脈の血流速度が低下し、脳血流（CBF）が低下するが、頭蓋形成術後に回復する[48, 49]。同様の事象は頭蓋底手術でも認められる。経鼻経蝶形骨洞アプローチによる下垂体腫瘍摘出術中に髄液漏が発生した場合、トルコ鞍底形成を行い、臥床安静を行うことが一般的に行われている。なぜ臥床安静が必要なのだろうか？直感的には、座位や立位になると重力により形成された鞍底が下方にずれてしまい、髄液が漏れると考えるかもしれない。しかし実際には、座位になると頭蓋内の髄液圧は陰圧となるため、形成された鞍底は上方に移動する[12]。髄液漏は、この形成部の皮膚弁が下方ではなく上方に引っ張られてずれることで隙間ができ、そこから髄液が漏出すると思われる[12]。従って（頭蓋内圧亢進を認めない）髄液漏に対する臥床安静は、完全にフラットな 0 度で行われることも多いと思われるが、外気圧との格差をなくすのであれば、10~20 度程度の傾斜が適切かもしれない[15]。

脳血流と脳の autoregulation

脳血流を評価する上でよく見られる指標として脳血流量(cerebral blood flow: CBF)、脳灌流圧(cerebral perfusion pressure: CPP)が一般的に知られている。この二つの指標は脳機能を維持する上で特に重要なパラメーターである。現在行われている定量的な脳血流評価法の基礎を確立したのは Seymour Kety と Carl Schmidt である。彼らは 1945 年に N_2O :亜酸化窒素(笑気ガス)を用いた脳血流測定方法を開発した[50]。この方法は 15%の N_2O を吸入したのちに動脈血と静脈血の N_2O の濃度を測定する。ここで N_2O は脳実質と静脈血に 1:1 に分配されるため、 N_2O の脳実質における平衡濃度は 10 分後の平衡状態の静脈血の濃度($C_v(10)$)に等しくなる。Fick の法則を使うことで $CBF = \frac{100g \times C_v(10)}{\int_0^{10} (C_a(t) - C_v(t))dt} (ml/100g \text{ tissue})/min$ と求められる。Kety らが単位脳重量を 100g としたため今でもこれが、基本単位となっている。 N_2O 法は脳全体の平均血流は測定できるが、脳の領域ごと(regional CBF)の測定はできないため、放射性アイソトープを用いた測定方法が考案されるようになり、 $^{133}\text{-Xe}$ 、 $^{15}\text{-O}$ 、 $^{123}\text{-I}$ 、 $^{99}\text{-Tc}$ 、等の核種を用いて断層画像で脳血流を測定する方法が一般的になるが、いずれにしても Kety らの研究により以降、脳血流を定量的に測定できるようになった。

1959 年にデンマークの生理学者である Niels A Lassen が発表した論文[51]は二つの点で以降の脳灌流の研究に大きな影響を及ぼした。一つは脳灌流における脳灌流圧(cerebral perfusion pressure)の重要性を指摘したこと、そして亜酸化窒素を用いて脳血流を測定した過去の報告のレビューを行い、平均血圧が 50mmHg から 175mmHg の間では CBF が 55 ml/100g tissue/min で安定し

ているという autoregulation の概念を提唱した(Figure 2)ことである。どちらも現代の脳灌流に関する教科書には必ず記載されている概念である。有名でよく知られているが、批判も少なからずあり、例えばデータの元となった 7 文献のうち 1 文献は後方視的な検証ができず、一つの文献は誤った値が使われており、正しい値を使うと完全な plateau ではなくなると言われている[21]。またそれぞれのデータポイントは各研究の平均値が使われており、個々の症例においてある血圧の時に CBF がどうであったのかといったことは考慮されていない。また個々の症例は正常健常人例ではなく、妊娠高血圧や、本態性高血圧など様々な病態生理が含まれていることに注意が必要である。その後の動物での検証[52, 53]では平均血圧がある範囲内であれば、CBF はある程度 plateau に近く、完全なフラットではないものの Lassen の唱えた autoregulation は概ね間違いではないと考えられてきた[21]。

Lassen や前述の autoregulation は数分から 10 分程度の時間軸での脳血流の平均値から導き出されたものだが、一方で、秒単位での時間軸で脳血流を評価することで autoregulation の別の側面も知られるようになった。例えばヒヒを用いた実験で二酸化炭素濃度が増加すると皮質静脈血流が数秒以内に急激に増加する[54]。またヒトで大腿部のカフを血圧以上に inflate したあとに急激に deflate し、平均血圧を急激に 20mmHg 低下させると、血圧の低下に迅速に反応して TCD で観察する中大脳動脈の血流も 20%以上、急激に低下する[55]。10 秒間スクワットをしたあとに 10 秒間の立位をとることを繰り返すことで 20 秒周期で血圧を上昇・低下させるサイクルを発生させると脳血流は血圧に応じて急激に変化する[56]。つまり脳血流は決して一定ではなく、血圧に連動して常に変動している(Figure 3)。短い時間軸では autoregulation が破綻しているように思われるが、平均血圧と脳血流の関係をみると、完全に同期しているわけではなく、位相差が存在する[55, 56]。即ち血圧が低下すると脳血流も急激に低下するが、血圧の回復よりも早く脳血流が回復するため、血圧の変化を緩衝し少しでも安定させようとする力が働いている。このような数秒単位で起こる脳血流を安定させようとする力も autoregulation と言え、Lassen が報告したような長い時間軸での autoregulation を static autoregulation、数秒単位で起こる autoregulation を dynamic autoregulation とよび区別している[21]。

この血圧や灌流圧が変化する環境で脳血流を一定にしようとする autoregulation の背後にあるメカニズムは何であろうか？古い報告であるが、1938 年に Fog らはネコを用いて cranial window から脳血管の径を観察を行った[57]ところ、160mmHg から 80mmHg へ血圧が低下すると脳表の細動脈径が 2 倍になったと報告している。この反応は迷走神経や頸動脈洞や大動脈壁の神経を切断し baroreceptor reflex が発生しないようにした場合でも同様に観察されたことから、脳血管の局所で独立した機序で働いていると考えられた。また In vitro の研究[58]で血管内圧が変化すると直ちに膜電位が変化し、細胞内のカルシウム濃度を変化し血管径が変化する。これらの研究から、autoregulation の本態は主に血管壁に存在する局所の mechano-transducer が直接に血管内圧を感知し膜電位を変化させ、細胞内のカルシウム濃度を変えて血管径を調節しているのではないかと考えられている。

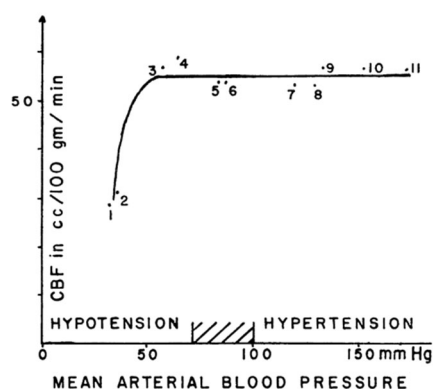


FIG. 1. Cerebral blood flow and blood pressure. Mean values of 11 groups of subjects reported in 7 studies have been plotted. Various acute and chronic conditions have been selected, characterized by a change in blood pressure. In all, this figure is based on 376 individual determinations.

Figure 2. Lassen の文献[51]より転載。CPP が変化しても CBF が一定であるという Static autoregulation を示している。

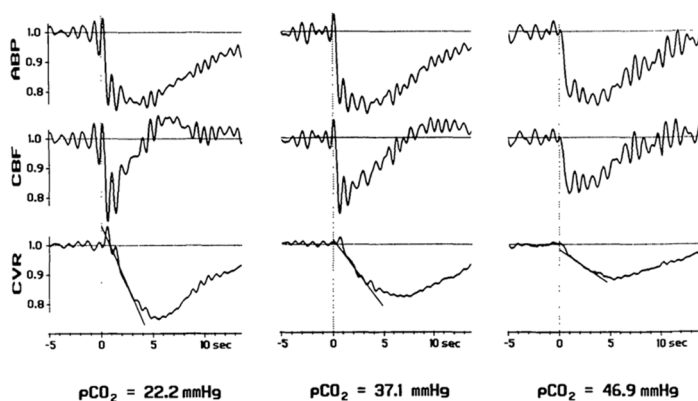


Figure 3. Aaslid らの報告[55]より転載。Dynamic autoregulation 血圧の低下に応じて脳血流が急激に低下するが、血圧の回復よりも早く脳血流が回復していることがわかる。

体位による脳循環の変化

前述のように、体位変化による血圧や脈拍数などの心血管機能の変化は、脳循環にも大きな影響を与える。現在までにいくつかの研究が行われているが、脳灌流を一定に保とうとする自動調節機能 (autoregulation) には、static (静的) と dynamic (動的) の 2 種類があるため、これらを明確に区別する必要がある。脳循環を評価する方法としては、PET や SPECT、CT perfusion などの放射線核医学的検査のほか、transcranial Doppler により脳動脈の血流速度を直接測定する方法がある。前者は主に static autoregulation を評価できるのに対し、後者では dynamic autoregulation も評価可能である。

体位変換に伴う static autoregulation を観察した過去の報告には、 O^{15} -PET[59]、 Xe^{133} scintillation detector[60–62]、 Tc^{99m} -SPECT[63, 64]、Transcranial Doppler[25, 65]などの手法が用いられている。 O^{15} -PET を用いた報告[59]では、ガントリを縦方向にできる特殊な PET 装置 (浜松ホトニクス: SHR2400) を使用している。この報告では、8 名の健常人において座位では有意な変化は認められなかったものの、全体的に CBF (脳血流量) は低下傾向を示した。一方で立位では、CBF

が小脳扁桃で有意に増加し、テント上部の inferior frontal、superior frontal といった領域では低下していた。小脳扁桃のみで血流が増加した理由として、著者らは小脳扁桃が姿勢維持に関与していることから、立位で活性化され血流が増加した可能性を示唆している。Tc^{99m}-SPECT を用いた検証[64]では、立位と臥位で脳血流の変化を認めなかったと報告されているが、この研究では小脳の血流に対する相対的な変化を評価しているため、小脳血流自体が増加または減少した場合には、他領域の評価が正確でない可能性がある。

体位変換が脳血流に与える影響については、Xe¹³³ を吸入または静注し、scintillation detector を用いた報告が比較的多く存在する[60–62]。その理由としては、Xe¹³³ の定量性の高さに加え、scintillation detector は断層像の撮影こそできないものの、C アームのように比較的簡便に自由な角度から測定が可能であり (Figure 4)、SPECT や CT のように被験者が装置内に入る必要がないため、座位での撮影が可能であった点が挙げられる。これらの報告の結果は一貫性に乏しい。45 度のヘッドアップティルト(HUT)において 4 名の健常被験者に臥位と比較して CBF (脳血流量) に変化がなかったとする報告[61]や、20 名の健常者を対象とした HUT により、前頭葉で CBF が有意に低下した一方で、側頭葉・頭頂葉・後頭葉では有意ではないものの CBF が増加したという報告 (前頭葉の CBF 低下について、HUT によって後方の体性感覚野 (somatosensory area) が活性化し血流が増加することにより、前頭部の血流が相対的に低下した可能性があると考え) [60]、有意差はないが座位で臥位と比較してテント上のほとんどの領域で CBF が上昇傾向を示していたとの報告[62]がある。

Transcranial Doppler (TCD) エコーは、前述の通りリアルタイムで脳血流を観察できるという利点があり、static および dynamic の両方の autoregulation を評価可能である。一方で欠点として、中大脳動脈や皮質下動脈など一部の血管の血流速度のみを評価するため、PET や SPECT のように脳の各領域ごとの正確な血流評価は困難である。また、血流速度が脳血流量 (CBF) を正確に反映するためには、観察する血管の径が一定であること、およびその血管が栄養する脳領域が変化しないことが前提となる。健常者を対象に、80 度の HUT によって static autoregulation を観察した 2 つの報告 [25, 65]では、左中大脳動脈の血流速度が有意に低下したとされている。一方で、急激な血圧低下に対する dynamic autoregulation を検証した報告[55, 56]では、脳血流は速やかに回復し、その後はベースラインと比較して有意な低下は認められなかった。ここまでは健常者が対象の研究を紹介したが、潜在的な脳虚血が存在する症例における体位変換と脳灌流の関係を検討した報告もある[63]。この報告では、臥位では明らかな脳血流低下を認めなかった症例が、立位になることで患側に相対的な CBF の低下を示したとされている。これは、おそらく潜在的な虚血により毛細血管床がすでに最大限まで拡張していたため、立位による血圧低下に対して血管抵抗の調整ができず、結果として autoregulation が破綻したのだろう。

これらの各種モダリティを用いた結果では体位変換時の脳血流がどのように変化するのか、一貫性のない結果となっている。過去の報告をみると多くの研究で ROI を manual で設定している。また断層撮影ではない scintillation detector を用いた方法では detector の向いた方向軸の信号を測定するため、頭部の形状や脳の形状の違いによって対象となる領域の設定に個体差が発生しうる。皮質と髄質では脳血流が大きく異なることはよく知られているが、領域の設定の仕方によっては、それぞれの含まれる比率に違いが生じ結果に影響を与えることもあるだろう。また脳血流の変化をもたらす直接的な要因である血圧や髄液圧は個々の身長や心拍出量に影響を受けるため、それに対する脳血流の変化も

相当の個人差があると思われる。また体位変化が与える影響として HUT 試験を用いた報告が多く見られるが、これは自立的な座位や立位とはまた違った生体環境を見ている可能性がある。こうした違いがこれらの研究の結果に一貫性がない理由と考えられ、体位が脳血流に与える影響については更に客観的な検証が必要と思われた。

You get the system plus the ^{133}Xe for less than you're paying now for ^{133}Xe alone.

Yes, Radco has developed programs where we can provide you with the complete Radco System: Sound hard to believe, try us.

Call today with information on your weekly patient load and monthly cost. We can probably save you money plus supply you with a more versatile, simpler, and safer system.

Now available through Radco: 1.0 and 0.5 curie ampules of ^{133}Xe . Call or write for complete information.

from RADCO

Radco • P.O. Box 19564
Houston, Texas 77024 • (713) 468-9628

DynaMo. A complete nuclear

DynaMo, Picker's high-resolution mobile scintillation camera, extends the role of nuclear medicine to every corner of the hospital. This battery-powered unit can move at a speed of 1.5 mph (2.4 kph) and then slip into the most crowded ER, CCU, ICU, cardiac catheter lab, neurology, neonatal or pediatric department, or any post-operative care unit, outpatient clinic, isolation ward, or patient room. Or, it can stand on its own as a main general purpose camera, or perform as a spare system for use during peak workloads.

A complete nuclear department ready to roll into place. On its own, DynaMo's high-resolution images — 3.6 mm FWHM — make it the equal of our finest small field of view cameras. Its 5-motion detector and its integral tape recorder make it a virtual department in itself. Its modularity, superior uniformity, and high counting efficiency make DynaMo a typical member of the Picker Dyna* Camera 4 family, an all-around camera system with a broad range of performance capabilities that deliver superior clinical images. DynaMos quick-change collimators feature the flip focus diverging/converging and the 15° slant-hole cardiac collimator. All this works to the convenience of the operator and the comfort of the patient.




Head Examination - Anterior View
Dose: 1.4 mCi (51.1 MBq)
Collimator: Cardiac



Thyroid 201 Study - Anterior View
Dose: 2 mCi (74 MBq)
Collimator: Cardiac



Parathyroid M.I. Study - Lateral View
Dose: 1.4 mCi (51.1 MBq)
Collimator: Cardiac



Thyroid 201 Study - Anterior View
Dose: 2 mCi (74 MBq)
Collimator: Cardiac



Figure 4. The journal of nuclear medicine 1979; Volume 20, Issue 1 誌内の広告を転載。
Scintillator を用いた測定は平面的であるが、観測の方向などの自由度が高い。

Upright MDCT を用いた解析

我々は最近、従来型の臥位 CT および upright MDCT (Figure 5) を用いて、健常人における脳血流量 (CBF) を測定した。撮影にあたっては、比較対象となる臥位 CT には upright MDCT と同等性能の装置を使用し、座位・臥位ともに撮影条件は完全に一致させた。また、特定の脳領域に限定せず、320 列 CT によって全脳を同時に撮影し、各パラメーターについてもソフトウェアによる自動セグメンテーションを用いて、できる限り客観的な評価を試みた。その結果、全脳の CBF は臥位と比較して座位で有意に増加し、平均 MTT (mean transit time) は短縮、平均 CBV (cerebral blood volume) はわずかに増加するという結果が得られた。また、この傾向は脳の全領域において共通して認められた (Figure 5)。ただし、個人差も大きく、全体の約半数の被験者では CBF、MTT、CBV にほとんど変化が認められなかった。CTP (CT perfusion) は、 Xe^{133} や O^{15} -PET による解析と比較して定量性に課題があるが、相対的な比較であれば一定の信頼性を持つと考えられる[66]。なぜ座位で平均 CBF が有意に増加するのかについては、現時点では生理学的に明確な説明は困難である。ただし、前述の通り座位では臥位と比較して CPP (脳灌流圧) が相対的に低下する。CPP の低下は、酸素を含む物質の移動に関与するスターリング力の低下を意味し、これを補償するために CBF が上昇している可能性がある。あるいは、座位では臥位よりも覚醒度が高いため、脳の活動量の増加に伴い CBF が増加しているとも考えられる。さらに、生体機能の観点からは、より大きな負荷がかかる立位への移行に備え、座位で予備能を高めている可能性もある。実際、脳を使う多くの作業や学習活動は座位で行われており、座位は脳血流にとって最も安定した体位であるとも言えるかもしれない。一方で、CBV がなぜ微

増するのかという点については、Monro-Kellie の法則に基づき、頭蓋内の容積（脳実質、脳脊髄液、血液の合計）は一定であるため、座位・立位で脳脊髄液の一部が重力により脊柱下方へ移動した場合、脳実質の体積に変化がない限り、その分を血液量（CBV）が補う形で増加することになる。このように、CBV の微増は、髄液の一部が下肢側に移動することで生じている可能性がある。

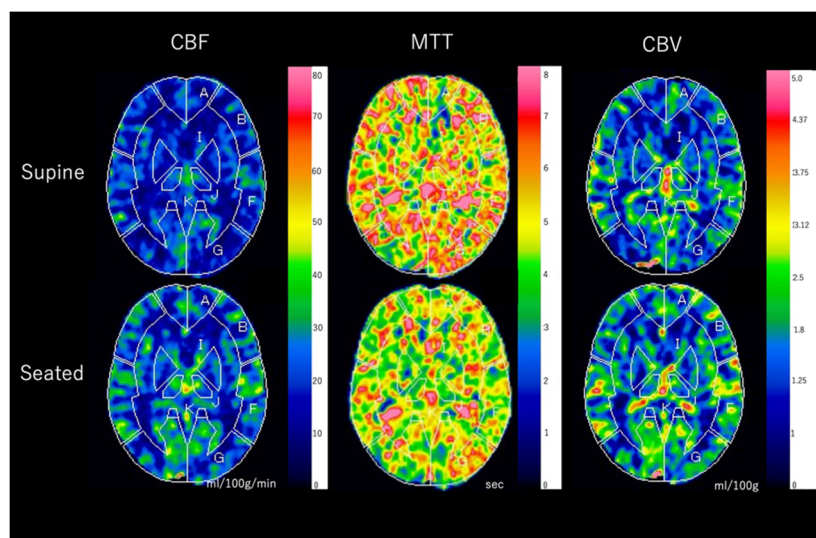


Figure 5. 座位 CT を用いた CTP の解析 (健常人例 30 代男性)

この症例では座位では臥位と比して CBF が 1.26 倍、MTT が 0.85 倍、CBV が 1.1 倍に変化していた。

無重力空間が生体を与える影響

ここまで述べてきたように、重力はヒトの心血管および循環機能に多大な影響を与えるため、逆に重力が存在しない無重力状態においても、生体に及ぼす影響は少なくない。無重力状態では、主に以下の 2 点において生体に影響を及ぼすと考えられる。

1 つ目は、上半身への血液および水分分布のシフトである。無重力下では、血液にかかる位置エネルギーが体内のどの部位でも同一になるため、血管の解剖学的分布に従って、より均等に血液が分布するようになる。その結果、地球上と比較して、血液が上半身、特に頭部にシフトする。この上方への血液分布のシフトは、頭蓋内圧（ICP）や眼内圧（IOP）の相対的な上昇を引き起こす。ただし、この上昇は相対的な圧変化であり、絶対値としての上昇ではない点に注意が必要である。たとえば、心臓付近の中心静脈圧（CVP）は、本来静水圧中立点よりも頭側にあるため、無重力下で血液が上半身にシフトすると、CVP は上昇するように思われる。しかし実際には、無重力空間では CVP はむしろ低下し、0 未満の陰圧となる[4]。これは、重力という外力が消失することにより、心血管系全体のコンプライアンス（伸展性）が変化し、より低い圧力でも同じ血液量を維持できるようになるためである。こうした水分の再分布や相対的な ICP・IOP の上昇は、さまざまな症状を引き起こす。たとえば、宇宙飛行後にしばしば見られる外見変化である「puffy face（顔面浮腫）」や「bird's leg（鳥のように細い脚）」は、頭部への水分シフトに伴い、third space や細胞内へ水分が移動することで生じるとされる[67]。また、宇宙飛行士の約 60% に視力の変化が報告されており[68]、画像診断では視神経鞘の拡大、眼球後方の強膜の平坦化、subarachnoid cistern の拡大などが認められており、相対的な ICP および IOP の上昇が原因と考えられている[69]。さらに、space motion sickness（宇宙酔い）は、宇宙空間に移

動した人の 60～80%で経験されるとされ、不快感、悪心、食欲不振といった車酔いや船酔いに類似した症状が出現する[70]。これも、頭部に分布する水分の増加により、内耳内圧が相対的に上昇し、前庭機能が障害されることが原因と考えられている[70]。

2 つ目の影響は、循環血漿量の減少である。無重力状態になると、重力による負荷が消失するため心血管系全体の後負荷が軽減され、左心室径は約 13%増加、左心室容積は 18%増加、1 回拍出量は 31%増加し、心拍出量も 15%増加するとされる[4]。しかしながら、無重力環境に 1 日以上滞在すると、これらの変化とは逆に、左心室容積の低下、心拍出量の低下、平均血圧の低下、脈拍数の増加といった、まるで hypovolemia（低血液量）に類似した所見が認められるようになる[71]。この現象は、重力の消失によって組織間圧が低下し、血漿成分が細胞間・細胞内に移行することで、循環血漿量が減少することが原因の一つであると考えられている[67]。実際に、無重力状態では循環血漿量が 10%以上減少し、それに伴い細胞内液が 10%増加することが報告されており[72]、このメカニズムと矛盾しない。

結論

体位変化や重力は全身の心血管機能、そして脳循環に大きな影響を与える。実臨床の場で重力や体位の影響は今まで重視されてこなかったが、ヒトは日中のほとんどの時間を座位や立位で過ごすことを鑑みれば、我々臨床医はこうした影響を無視することはできない。本稿がその理解に寄与することができれば幸いである。

本稿を理解する上で重要な概念

脳循環と電気回路

脳灌流への CBF や CPP といったパラメーターの寄与は電気回路に準えて考えると分かりやすく、脳血流量を電流、脳灌流圧を電圧、末梢血管抵抗（毛細血管における Starling 圧）を抵抗として simulation を行った報告が散見される[73]。電気回路において電圧 (E) = 電流 (I) × 抵抗 (R) (オームの法則)はよく知られているが、同様に $CPP = CBF * \text{末梢血管抵抗(cerebral vascular resistance: CVR)}$ で表される[74]。末梢血管抵抗は $CVR = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$ (ポアズイユの式)で表される。(η は血液粘度、L は血管床長)。血液粘度や毛細血管床長が変わらない場合には microvascular の血管径と灌流圧(CPP)によって CBF が規定される。脳循環を考える上で電気回路との大きな違いとして、電気の単位時間あたりの仕事量は電圧と電流の掛け算である電力で表されるが、脳循環においては oxygen extraction fraction (OEF)などのパラメータも脳代謝に関連する。

Fick principal

Adolf Fick によって 1872 年に提唱された血液循環に関する基本原理である[75]。質量保存の法則の亜型であり、単位時間以内に動脈から入ってくる物質の量は組織に取り込まれる量と静脈から出ていく量の比に等しいという法則である。動脈血の濃度を Ca, 静脈血の濃度を Cv とし、それぞれの血流量を Fa, Fv とし、組織に取り込まれる物質の量を C とすると $C = FaCa - FvCv$ が成立する。ここで流入する動脈血流量と流出する静脈血流量が等しい(F)とすると $C = F (Ca - Cv)$ となり変形すると $F = C / (Ca - Cv)$ となる。もともとは心拍出量を求める式として考案された。C を肺から取り込まれた酸素、

Ca を肺静脈の酸素濃度、Cv を肺動脈の酸素濃度とすると、心拍出量＝肺から取り込まれた酸素量/(肺静脈の酸素濃度-肺動脈の酸素濃度)となる。

Hydrostatic indifference point (HIP):静水圧中立点

身体の中で静脈圧が体位によって変化しない点とされる。この点より高位では静脈圧は低下し、低位では静脈圧は上昇する。各圧受容体はそれぞれの静水圧的中立点からの距離に応じた圧力変化を感知する。(圧受容体が静水圧中立点に一致してしまうと体位による圧変化を感知できなくなってしまう)。また静水圧中立点は毛細血管において体位で浸透性が変化しない点であり、これより低位では外向きの浸透力が強くなり、これより高位では浸透が抑制される[76]。理論的には動物の脈圧の Reference は心臓内の圧を Reference とすると分かりやすいはずだが、実際には体位によって変動するため、Reference となる圧をどこに置くべきなのかという議論がされてきた。過去の犬[77]やヒト[78]などの研究から静脈に関しては心臓の尾側、横隔膜付近にあると考えられている。古典的に右心拡張末期圧や右房圧が静脈環流の指標として考えられている[79]が、体位変換を考慮した静脈圧の Reference (=HIP)は心臓外に存在することになる。動脈は静脈とは別の HIP が存在するという意見もあるがはっきりとした結論はでていない。髄液腔にも HIP が存在するとされ、通常 C6 から Th5 の間に存在するとされる[80]。

Starling force (equation)

古典的には毛細血管から間質への水の移動は静水圧格差と膠質浸透圧格差によって決定されてきた[81]。一般的に動脈に近い側の毛細血管では動脈から伝わってきた高い静水圧があり主に静水圧格差で毛細血管内の水分が間質へと浸透する。一方で静脈側に近い毛細血管では静水圧は低下し、一方で血管内の膠質浸透圧は液体が浸透したため上昇し、膠質浸透圧が高くなり静脈に近い毛細血管では間質から液体が流入するとされてきた。最近の概念では血管内皮の外表面を Glycocalyx と呼ばれる構造体が覆っていることが知られるようになった[82]。この構造はおおよそ $2\mu\text{m}$ の厚さで、陰性電荷を帯びたグリコサミノグリカンが結合し、ヒアルロン酸やヘパラン硫酸がそれらの構造物をつないで血管内皮を覆っており、タンパク透過性が非常に低い[83]。間質ととの水分出納はこの Glycocalyx の層を介して行われる。Glycocalyx の層はタンパク濃度が非常に低いため毛細血管の動脈側では静水圧と膠質浸透圧の両方の圧格差で間質側に水分が浸透する。静脈側でも静水圧が低くなるものの、膠質浸透圧も血管内側が高いため、一度出た水分が静脈に吸収されることはなく、間質から主にリンパ管を介して全身血管系に水分は戻ることになり古典的な概念と異なり、毛細血管の静脈側で水分はほとんど再吸収されないことになる。Glycocalyx の層の発達の程度や血管内皮細胞の integrity は組織ごとに異なり、これが組織特異的な透過性を決める要素になっている[82]。

Monro-Kellie Doctrine

頭蓋内の容積は常に一定で頭蓋内（硬膜内）容積は脳・脊髄液・血液の合計で構成される。スコットランドの解剖学者である Alexander Monro によって最初に提唱された[84]。側脳室と第三脳室を繋ぐ Monro 孔も彼の名前にちなんでいる。Monro は 1783 年に頭蓋内空間は硬い頭蓋骨に囲まれて

おり、脳組織も常に一定容量であることから、頭蓋内の血液量は常に等しく、動脈血の供給を絶えず受けるためには、同量の静脈血が常に流出する必要があると最初に指摘した。続いて George Kellie が動物を失血死させても、脳からは血液が流出しないなどの実験を行い、頭蓋内容量は一定であるため、ほかの容量の変化がない限り、脳を循環する血液の量を増やしたり減らしたりすることはできないとした[85]。Monro や Kellie の時代には髄液の存在は知られていなかったが、のちに Georges Burrows が血流量と髄液量が相補的であることを報告し[86]、最終的に Cushing[87]によって脳と血液と髄液の総量は常に一定であるという Monro-Kellie Principle が確立した。

参考文献

1. Bradbury S, Eggleston C (1925) Postural hypotension. *Am Heart J* 1:73–86
2. Thornton W, Hoffler GW, Rummel J (1977.) Anthropometric Changes and Fluid Shifts. In: Johnston RS DLF (ed) *Biomedical Results From Skylab*. p.330-8.(NASASpec. Rep. SP-377). Washington, DC: NASA, pp 330–338
3. Prisk GK, Guy HJ, Elliott AR, et al (1993) Pulmonary diffusing capacity, capillary blood volume, and cardiac output during sustained microgravity. *J Appl Physiol* 75:15–26
4. Buckey JC, Gaffney FA, Lane LD, et al (1993) Central venous pressure in space. *N Engl J Med* 328:1853–1854
5. Lee AG, Mader TH, Gibson CR, et al (2020) Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update. *NPJ Microgravity* 6:7
6. Shinojima A, Kakeya I, Tada S (2018) Association of space flight with problems of the brain and eyes. *JAMA Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.2635>
7. Lee RKL, Griffith JF, Leung JHY, et al (2015) Effect of upright position on tonsillar level in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Radiol* 25:2397–2402
8. Nakada T, Tasaka N (2001) Human brain imaging in the upright position. *Neurology* 57:1720–1722
9. Jinzaki M, Yamada Y, Nagura T, et al (2020) Development of Upright Computed Tomography With Area Detector for Whole-Body Scans: Phantom Study, Efficacy on Workflow, Effect of Gravity on Human Body, and Potential Clinical Impact. *Invest Radiol* 55:73–83
10. Yokoyama Y, Yamada Y, Kosugi K, et al (2021) Effect of gravity on brain structure as indicated on upright computed tomography. *Sci Rep* 11:392
11. Narita K, Yamada Y, Yamada M, et al (2020) Pelvic floor morphology in the standing position using upright computed tomography: age and sex differences. *Int Urogynecol J* 31:2387–2393
12. Takahara K, Mizutani K, Yamada Y, et al (2024) Upright CT-based evaluation of the effects of posture on skull-base reconstruction after endoscopic endonasal surgery. *Sci Rep* 14:. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71185-w>

13. Hinghofer-Szalkay H (1986) Method of high-precision microsample blood and plasma mass densitometry. *J Appl Physiol* 60:1082–1088
14. Torjesen A, Cooper LL, Rong J, et al (2017) Relations of arterial stiffness with postural change in mean arterial pressure in middle-aged adults: The Framingham heart study: The Framingham heart study. *Hypertension* 69:685–690
15. Petersen LG, Petersen JCG, Andresen M, et al (2016) Postural influence on intracranial and cerebral perfusion pressure in ambulatory neurosurgical patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310:R100–4
16. Robert H (2000) *The Surgeon Who Performed the First Successful Clinical Coronary Artery Bypass Operation*. Elsevier BV
17. Mellander S, Johansson B (1968) Control of resistance, exchange, and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol Rev* 20:117–196
18. Sjostrand T (1953) Volume and distribution of blood and their significance in regulating the circulation. *Physiol Rev* 33:202–228
19. MacWilliam JA (1933) Postural effects on heart-rate and blood-pressure. *Q J Exp Physiol* 23:1–33
20. Cowley AW Jr (1992) Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72:231–300
21. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM (2021) Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev* 101:1487–1559
22. Mathias CJ, Bannister R (2013) *Autonomic failure: A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*, 5th ed. Oxford University Press, London, England
23. Ceylan B, Khorshid L, Güneş ÜY, Zaybak A (2016) Evaluation of oxygen saturation values in different body positions in healthy individuals. *J Clin Nurs* 25:1095–1100
24. Wang Y, Marshall RJ, Shepherd JT (1960) The effect of changes in posture and of graded exercise on stroke volume in man. *J Clin Invest* 39:1051–1061
25. Novak V, Novak P, Spies JM, Low PA (1998) Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension. *Stroke* 29:104–111
26. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, et al (2008) Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev* 16:4–20
27. Sagirov AF, Sergeev TV, Shabrov AV, et al (2023) Postural influence on intracranial fluid dynamics: an overview. *J Physiol Anthropol* 42:5
28. Kosugi K, Yamada Y, Yamada M, et al (2020) Posture-induced changes in the vessels of the head and neck: evaluation using conventional supine CT and upright CT. *Sci Rep* 10:16623
29. Dawson EA, Secher NH, Dalsgaard MK, et al (2004) Standing up to the challenge of standing: a siphon does not support cerebral blood flow in humans. *Am J Physiol Regul*

Integr Comp Physiol 287:R911-4

30. Qureshi AI, Saleem MA, Naveed O, et al (2017) Upright Catheter-Based Cerebral Angiography. *J Vasc Interv Neurol* 9:14-19
31. Gisolf J, van Lieshout JJ, van Heusden K, et al (2004) Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure. *J Physiol* 560:317-327
32. Manuel Valdueza J, von Münster T, Hoffman O, et al (2000) Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet* 355:200-201
33. Epstein HM, Linde HW, Crampton AR, et al (1970) The vertebral venous plexus as a major cerebral venous outflow tract. *Anesthesiology* 32:332-337
34. Mizutani K, Miyauchi T, Yamada Y, et al (2024) Exploration of postural effects on the external jugular and diploic venous system using upright computed tomography scanning. *Neuroradiology*. <https://doi.org/10.1007/s00234-024-03357-4>
35. Pang Q, Lu X, Gregersen H, et al (2001) Biomechanical properties of porcine cerebral bridging veins with reference to the zero-stress state. *J Vasc Res* 38:83-90
36. Vignes J-R, Dagain A, Guérin J, Liguoro D (2007) A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 107:1205-1210
37. van der Kuip M, Hoogland PV, Groen RJ (1999) Human radicular veins: regulation of venous reflux in the absence of valves. *Anat Rec* 254:173-180
38. Gailloud P (2020) The antireflux mechanism - Angiographic anatomy and clinical implications. *Interv Neuroradiol* 26:691-702
39. Nakagawa Y, Tsuru M, Yada K (1974) Site and mechanism for compression of the venous system during experimental intracranial hypertension. *J Neurosurg* 41:427-434
40. Rosner MJ, Coley IB (1986) Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *J Neurosurg* 65:636-641
41. Durward QJ, Amacher AL, Del Maestro RF, Sibbald WJ (1983) Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J Neurosurg* 59:938-944
42. Sveikata L, Vasung L, El Rahal A, et al (2022) Syndrome of the trephined: clinical spectrum, risk factors, and impact of cranioplasty on neurologic recovery in a prospective cohort. *Neurosurg Rev* 45:1431-1443
43. Grant FC, Norcross NC (1939) Repair of cranial defects by cranioplasty. *Ann Surg* 110:488-512
44. Ashayeri K, M Jackson E, Huang J, et al (2016) Syndrome of the trephined: A systematic review. *Neurosurgery* 79:525-534
45. Yamaura A, Makino H (1977) Neurological deficits in the presence of the sinking skin flap following decompressive craniectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 17pt1:43-53
46. Sarov M, Guichard J-P, Chibarro S, et al (2010) Sinking skin flap syndrome and

- paradoxical herniation after hemicraniectomy for malignant hemispheric infarction. *Stroke* 41:560–562
47. Yoshida K, Toda M, Yamada Y, et al (2022) Cranial defect and pneumocephalus are associated with significant postneurosurgical positional brain shift: evaluation using upright computed tomography. *Sci Rep* 12:10482
 48. Winkler PA, Stummer W, Linke R, et al (2000) Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *J Neurosurg* 93:53–61
 49. Yoshida K, Furuse M, Izawa A, et al (1996) Dynamics of cerebral blood flow and metabolism in patients with cranioplasty as evaluated by ¹³³Xe CT and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:166–171
 50. Kety SS, Schmidt CF (1948) The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 27:476–483
 51. Lassen NA (1959) Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39:183–238
 52. Harper SL, Bohlen HG, Rubin MJ (1984) Arterial and microvascular contributions to cerebral cortical autoregulation in rats. *Am J Physiol* 246:H17–24
 53. Tuor UI, Farrar JK (1984) Pial vessel caliber and cerebral blood flow during hemorrhage and hypercapnia in the rabbit. *Am J Physiol* 247:H40–51
 54. Symon L, Held K, Dorsch NW (1973) A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in normocapnia and hypercapnia. *Stroke* 4:139–147
 55. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H (1989) Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 20:45–52
 56. Birch AA, Dirnhuber MJ, Hartley-Davies R, et al (1995) Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke* 26:834–837
 57. Fog M (1938) The relationship between the blood pressure and the tonic regulation of the pial arteries. *J Neurol Psychiatry* 1:187–197
 58. Knot HJ, Nelson MT (1998) Regulation of arterial diameter and wall [Ca²⁺] in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure. *J Physiol* 508 (Pt 1):199–209
 59. Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, et al (2001) Absolute changes in regional cerebral blood flow in association with upright posture in humans: an orthostatic PET study. *J Nucl Med* 42:707–712
 60. Warkentin S, Passant U, Minthon L, et al (1992) Redistribution of blood flow in the cerebral cortex of normal subjects during head-up postural change. *Clin Auton Res* 2:119–124

61. Brooks DJ, Redmond S, Mathias CJ, et al (1989) The effect of orthostatic hypotension on cerebral blood flow and middle cerebral artery velocity in autonomic failure, with observations on the action of ephedrine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:962–966
62. Matsubara S, Sawa Y, Yokoji H, Takamori M (1990) Shy-Drager syndrome. Effect of fludrocortisone and L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on the blood pressure and regional cerebral blood flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:994–997
63. Hayashida K, Hirose Y, Kaminaga T, et al (1993) Detection of postural cerebral hypoperfusion with technetium-99m-HMPAO brain SPECT in patients with cerebrovascular disease. *J Nucl Med* 34:1931–1935
64. Hayashida K, Nishioeda Y, Hirose Y, et al (1996) Maladaptation of vascular response in frontal area of patients with orthostatic hypotension. *J Nucl Med* 37:1–4
65. Schondorf R, Benoit J, Wein T (1997) Cerebrovascular and cardiovascular measurements during neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *Stroke* 28:1564–1568
66. Takahashi S, Tanizaki Y, Kimura H, et al (2015) Comparison of cerebral blood flow data obtained by computed tomography (CT) perfusion with that obtained by xenon CT using 320-row CT. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24:635–641
67. Diedrich A, Paranjape SY, Robertson D (2007) Plasma and blood volume in space. *Am J Med Sci* 334:80–85
68. Mader TH, Gibson CR, Pass AF, et al (2011) Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. *Ophthalmology* 118:2058–2069
69. Kramer LA, Sargsyan AE, Hasan KM, et al (2012) Orbital and intracranial effects of microgravity: findings at 3-T MR imaging. *Radiology* 263:819–827
70. Heer M, Paloski WH (2006) Space motion sickness: incidence, etiology, and countermeasures. *Auton Neurosci* 129:77–79
71. Arbeille P, Fomina G, Roumy J, et al (2001) Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins during short- and long-term head-down tilt and spaceflights. *Eur J Appl Physiol* 86:157–168
72. Watenpugh DE (2001) Fluid volume control during short-term space flight and implications for human performance. *J Exp Biol* 204:3209–3215
73. Pranevicius H, Naujokaitis D, Pilkauskas V, et al (2014) Electrical circuit model of fractional flow reserve in cerebrovascular disorders. *Elektron Ir Elektrotech* 20:.. <https://doi.org/10.5755/j01.eee.20.10.8877>
74. Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J (2016) Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics* 3:031411

75. Fick A Über die messung des Blutquantums in den Hertzventrikeln. p 36
76. Hinghofer-Szalkay H (2011) Gravity, the hydrostatic indifference concept and the cardiovascular system. *Eur J Appl Physiol* 111:163–174
77. Clark JH, Hooker DR, Weed LH (1934) The hydrostatic factor in venous pressure measurements. *Am J Physiol* 109:166–177
78. Petersen LG, Carlsen JF, Nielsen MB, et al (2014) The hydrostatic pressure indifference point underestimates orthostatic redistribution of blood in humans. *J Appl Physiol* 116:730–735
79. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T (1957) Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 189:609–615
80. Magnaes B (1976) Body position and cerebrospinal fluid pressure. Part 2: clinical studies on orthostatic pressure and the hydrostatic indifferent point: Part 2: Clinical studies on orthostatic pressure and the hydrostatic indifferent point. *J Neurosurg* 44:698–705
81. Starling EH (1896) On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 19:312–326
82. Woodcock TE, Woodcock TM (2012) Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 108:384–394
83. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al (2015) Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 19:26
84. Monro A (1783) *Observations on the Structure and Functions of the Nervous System*. William Creech; and Joseph Johnson, London
85. Kellie G (1824) Appearances observed in the dissection of two individuals; death from cold and congestion of the brain. *Trans Med Chir Soc Edinb* 1:84–122
86. Burrows G (1846) On disorders of the cerebral circulation, and on the connection between affections of the brain and diseases of the heart. *Med Chir Rev* 4:34–48
87. Cushing H (1927) Studies in intracranial physiology and surgery. The third circulation. The hypophysis. The gliomas. *JAMA* 88:1986