

Neurol Med Chir (Tokyo) 11, Part II, 47~53, 1977

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生時期 —実験的研究—

遠藤 俊郎・鈴木 二郎

Experimental Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage —Course and Degree of Vasospasm—

SHUNRO ENDO and JIRO SUZUKI

Division of Neurosurgery, Institute of Brain Diseases, Tohoku University

Summary

Cerebral vasospasm plays an important role in determining the prognosis of the patient, but the true nature and cause of it is still a great mystery. The course and the degree of cerebral vasospasm in cats is discussed in this report.

Vasospasm of the basilar artery is induced by application of fresh blood, or blood and cerebrospinal fluid mixture incubated at 37°C for 2 to 16 days in 57 cats. In the group with fresh blood or mixtures incubated for over 15 days, the severity of induced vaso-constriction is light and the duration is short. Mixtures incubated for 5 to 10 days induced severe and prolonged vasoconstriction. The prolongation of severe vaso-constriction induced by the 7-days incubated mixture with clotted components is definitely longer than one by the mixture without clotted components. This incubation period for inducing severe vasospasm coincides with the course of vasospasm after the onset of subarachnoid hemorrhage in our clinical experience.

This experimental study strongly suggests the existence of vasospasmogenic substance in the blood liberated into the subarachnoid space of the patient. It begins to act on about 3 days after subarachnoid hemorrhage, acts strongly during about 5 to 10 days, and disappears after 15 days.

Key words: cerebral vasospasm, development of vasospasm, vasospasmogenic substance

I はじめに

破裂脳動脈瘤は脳神経外科的適応であるという考え方が普及し、多くの患者が手術によって救命されるようになってきたが、脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血後に発生する脳血管攣縮の存在は、患者の予後に大きな影響を与えるきわめて重要な問題である。しかし残念ながら、広範な臨床的・実験的研究にもかかわらず、その本態の解明はいまだの感が強い。

今回我々は、脳血管攣縮はクモ膜下腔の髄液中に流出した血液成分の経時的生化学的変化により産出された物質によって誘発されるとの考え方と、また臨床的に脳血管

攣縮が脳動脈瘤破裂後7日目前後をピークにして発生するという発生時期の問題を考慮し、自家動脈血と脳脊髄液を37°Cで種々の期間混合孵育したもの、および新鮮動脈血を猫脳底動脈に直視下で接触させ、脳血管攣縮誘発実験を行った。その結果より、孵育期間による脳血管攣縮誘発能の差異を比較検討し、脳動脈瘤破裂後の脳血管攣縮発生時期の問題を中心に考察を加えた。

II 材料および方法

実験動物には、体重2.5~5.0kgの健康な雌雄成猫57頭を用い、ネンブタール筋肉内投与麻酔下に恒温手術台に仰臥位に固定した。気管切断後気管内挿管を行い、

東北大学脳研脳神経外科

〔連絡先: 〒980 仙台市長町5-13-1, 東北大学脳研脳神経外科, 遠藤俊郎〕

1976年9月28日 受稿

実験はすべて自発呼吸下に行った。全身血圧、呼吸数、体温のモニタリングおよび必要に応じて動脈血ガス分析を行い、さらに実験時間が3時間を超える例に対しては大腿静脈よりのcanulationにて輸液を行った。Transcervical, transclival approachにて、骨を歯科用電気ドリルで除去し、後頭蓋窓脳底部硬膜に達し、手術用顕微鏡下で硬膜に縦切開を加え、これを左右に開いて橋・延髄の腹側面を出し、脳底動脈の近位部約2/3と椎骨動脈の遠位部を露出した。その際クモ膜は剥離せず、硬膜切開時のクモ膜損傷も最小限にとどめた。硬膜切開後約15分を経た後、孵置期間の異なる自家動脈血・脳脊髄液の混合液、または新鮮動脈血を脳底動脈・椎骨動脈のまわりに注入し、以下に示す脳血管攣縮誘発実験を行った。なお手術操作のみを加えた5例をコントロールとして用いた。

上記の混合孵置液はケタラール麻酔下で股動脈と大槽内よりそれぞれ採取した動脈血と脳脊髄液を1:1に混合し、37°Cで無菌的に静止孵置して作製した。孵置期間とその例数は、2日間孵置6例、3日間5例、5日間10例、7日間12例、10日間4例、15日間4例、16日間3例である。これら混合孵置液は凝血成分と液成分に分離されるが、攣縮誘発実験には凝血成分を十分にかくはんした後の液成分を原則として用いた。さらに7日間孵置群では、液成分のみにて誘発実験を行った場合と、それに加えて凝血成分をクモ膜下腔へ挿入した場合の攣縮誘発能の差異を5例につき検討した。一方、新鮮動脈血による攣縮誘発実験は10例に対して大腿動脈より採取直後の全血を用いて行った。

攣縮誘発実験は、前記溶液約0.3mlを視野全体のクモ膜下腔に速やかに拡散するよう注入し、脳底・椎骨動脈に接触させる方法をとった。注入は血管に対する機械的刺激を避け、クモ膜損傷を最小限に抑えるため、上記動脈よりできるだけ離れた部位より27Gの針を用いて行った。注入された溶液はその後脳脊髄液により徐々に稀釈されていくにまかせた。なお、凝血成分を注入する場合はクモ膜に数カ所切開を加え、その部より視野内のクモ膜下腔全般に凝血塊を挿入した。

注入前後の脳底・椎骨動脈の変化は手術用顕微鏡下に観察し、注入後5分ごとに写真撮影を行い、動脈内径を血管内に透見される流血の幅により測定、記録し、経時にこれを追跡した。発生した攣縮の程度は、溶液注入前の動脈内径に対する百分率で示し、その強さより収縮10%未満をI度、10%以上30%未満をII度、30%以上50%未満をIII度、50%以上をIV度と分類した。

なお、これらの実験結果では、硬膜切開時やクモ膜下腔液注入などの操作中に、出血を起こした例や強い機械

的刺激が加わったと考えられた例は除外した。

III 結 果

脳底・椎骨動脈を露出する手術操作のみを行い、3時間から24時間まで経時に観察を行ったコントロール5例では、いずれも管径の変動は観察開始時に比較し、+3%から-4%でほぼ一定の状態が保たれていた。また、10時間目、16時間目に加えた機械的刺激に対して血管は速やかな収縮を示した。血圧・呼吸状態・体温・血ガス分析の結果は安定しており、長時間観察例においても特に血管攣縮実験に影響を与えると思われるほどの変化は認められなかった。

本実験を行った54例においては、血管攣縮が出現した場合、液注入直後ではクモ膜下腔に拡がった注入液により視野が障害され観察は不確実であったが、その変化は液注入直後より出現し、速やかな増強を示すものと考えられ、経過中の最強の変化は1例を除き注入5分もしくは10分後に認められた。

なお、攣縮度の分類にあたりgrade Iについては、攣縮変化がまったく誘発されなかつたもの、もしくはきわめて乏しかつたものと考え、コントロール例でも認められた4%以内の変化しか観察されなかつた6例もこの群に分類した。攣縮の形態に関しては、II度以上の変化を起こした36例において、視野内の脳底・椎骨動脈全体に均等な収縮 (diffuse type) を起こしたもののが16例、局所的な収縮 (local type) を起こしたもののが5例、全体に収縮し、かつその一部がより強い収縮を示したもののが14例

Table 1 The relation of the grade of vasospasm to the incubation period of blood and CSF mixture

| Applied Materials | Grade of Vasospasm* | | | | Rate of Occurrence of Grade III-V Vasospasm |
|---|---------------------|----|-----|----|---|
| | I | II | III | IV | |
| Fresh Blood | 8 | 2 | | | 0/10(0%) |
| Incubated Blood and Cerebrospinal Fluid Mixture (Incubation Days) | 2 days | 3 | 2 | 1 | 2/11(18%) |
| | 3 | 1 | 3 | 1 | |
| | 5 | | 3 | 5 | |
| | 7 | | 1 | 4 | |
| | 10 | | | 3 | 1 |
| | 15 | 3 | | 1 | 17/21(80%) |
| | 16 | 3 | | | |

*Grade I: Constrictive change in caliber of artery is less than 10%

Grade II: 10% ~ 30%

Grade III: 30% ~ 50%

Grade IV: More than 50%

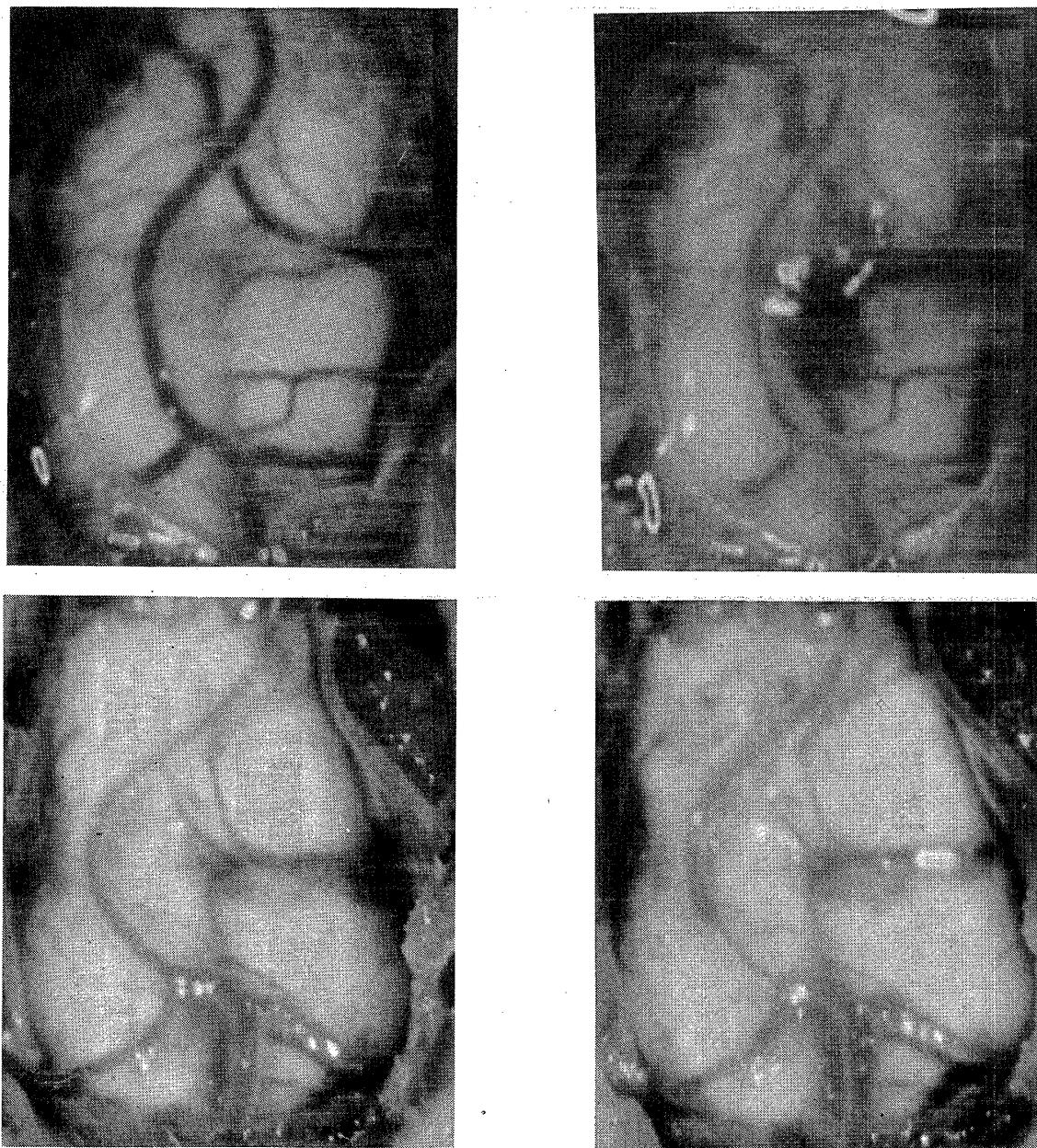


Fig. 1 Diffuse type vasospasm (upper) and local type vasospasm (lower) of basilar artery in the cat induced by application of blood and CSF mixture incubated for 7 days (left: control, right: treated)

であった(Fig. 1)。なお、以上の痙攣の強さ・形態は、同一例においては痙攣緩解後に液注入を2度、3度とくり返し行ってもほぼ同様の変化を示した。液成分のみの注入で痙攣誘発実験を行った49例の液注入後20分までの変化はFig. 2に示すごとく誘発された痙攣の程度より新鮮動脈血群、2・3日孵置群、5・7・10日孵置群、15・16日孵置群の4群に分類することができた。まず痙攣の強さを各例の最強収縮時で比較した(Table 1)。新鮮動脈血群10例ではII度の2例を除き他の8例はすべてI度で、収縮率の平均は $8.29 \pm 4.53\%$ であり、コントロー

ル例に比してその収縮性は認められるものの($p < 0.05$)、一方、5・7・10日孵置群ではII度4例、III度12例、IV度5例で、平均 $41.37 \pm 14.20\%$ の収縮を示し、両群の収縮性の比較では有意の差($p < 0.01$)で後群に強い収縮性のあることが認められた。2・3日孵置群11例ではI度4例、II度5例、III度2例で平均 $21.44 \pm 18.06\%$ の収縮を示し、新鮮動脈血群、5・7・10日孵置群との間にはその収縮性にそれぞれ有意の差($p < 0.05$)が認められ、両群の中間的変化が観察された。さらに15・16日孵置群では7例中1例がIII度を示したが、他の6例はすべてI

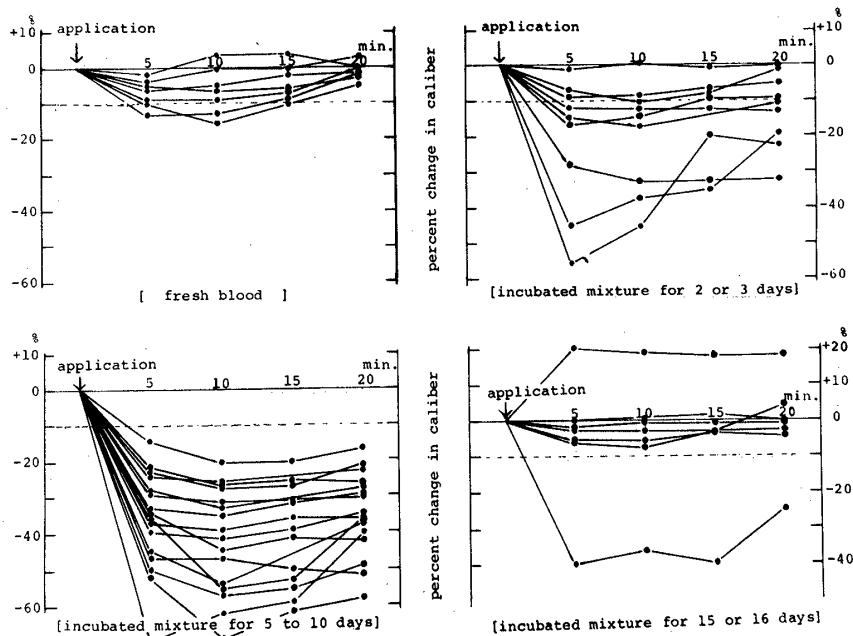


Fig. 2 Percent change in the caliber of the basilar artery against time following application of fresh blood, or incubated mixture of blood and CSF

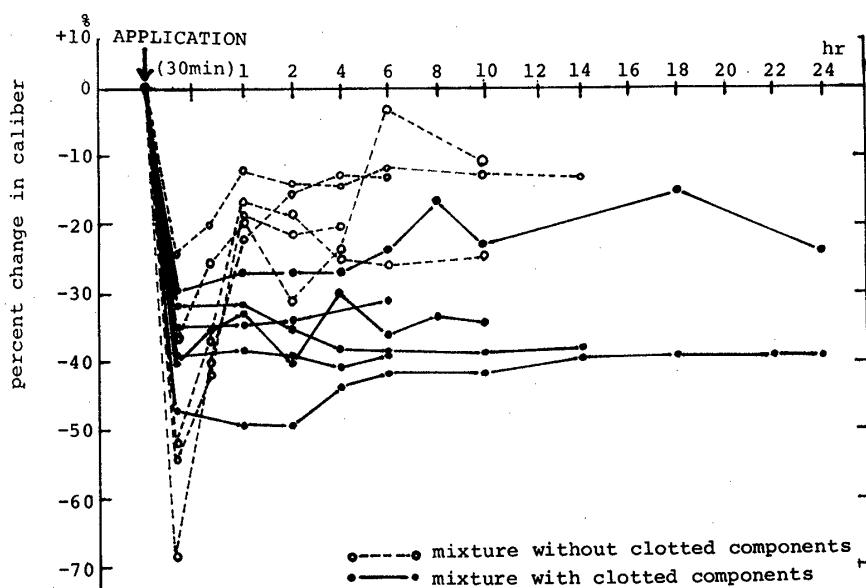


Fig. 3 Sequential change in the caliber of the basilar artery following application blood and CSF mixture incubated for 7 days, with or without clotted component

度であり、明らかに収縮性の減弱が認められた。注入後20分間の経時的変化については、5・7・10日孵置群では10分後に平均40.9%の収縮があり、その後次第に回復を示すが、20分後もなお平均34.5%の収縮が認められたのに対し新鮮動脈血群および15・16日孵置群では20分後にはほとんど注入前の状態に復した。2・3日孵置群では新鮮動脈血群と5・7・10日孵置群との中間的変化を示した。

さらに長時間にわたり観察を続けると、Fig. 3に示すごとく、7日孵置群にて孵置混合液の液成分のみを注入した場合は注入約1時間後まで収縮の緩解が認められ、その後は平均約20%の収縮が持続したのに対しさらにクモ膜下腔へ孵置混合液の凝血成分を挿入放置した5例では誘発された攣縮は最強収縮時のままほとんど緩解を示さず、5時間から24時間の観察時間を通して持続した。

なおⅢ、Ⅳ度の攣縮持続例においては、攣縮誘発数時

間後より脳実質の腫脹が脳底部の骨・硬膜開放部で観察され、時間経過とともに増強し、開放部より外側に向か著しい盛り上りを示した。一方、コントロール例や軽度攣縮例ではこのような変化はほとんど認められなかつた。

IV 考 察

実験的クモ膜下出血による脳血管攣縮の場合、クモ膜下出血発生直後から出現し、短時間で消失するいわゆる early spasm, short-term spasm などと呼ばれるものと、クモ膜下出血発生後 3 日目前後に著明となり、持続時間も長い late spasm, prolonged spasm, chronic spasm などと呼ばれるものの 2 種に分け、後者が臨床的に脳動脈瘤破裂後出現する脳血管攣縮に相当すると考えられている⁷⁾¹¹⁾¹⁸⁾²⁰⁾³¹⁾。

本実験において動脈血と脳脊髄液の混合液の孵置時間による攣縮誘発能の差異より分類した 4 群では、新鮮動脈血群による変化が前者、2・3 日孵置群を含む 5・7・10 日孵置群が後者に相当すると考えられる。

本実験のごとく脳底・椎骨動脈を露出し血管攣縮を観察する方法は、肉眼的に変化をとらえることができ、Echlin¹⁰⁾以来多くの人々によって使われ、実験動物には血管反応性の強いネコが好んで用いられてきた。その中で、新鮮動脈血を局所的に投与する攣縮誘発実験では、攣縮の発生頻度・程度について報告者によりかなりの差異が認められる。Echlin¹⁰⁾, 李坂²⁰⁾, Kapp¹⁴⁾, 田中²⁸⁾らが著明な攣縮が出現するとしているのに対し、Symon²⁷⁾, 鈴木²⁶⁾, 木村¹⁷⁾らは相反する結果を報告している。ただどの報告においても、攣縮が出現した際の持続時間は 30 分から 2 時間以内と速やかな回復を見る点では一致しており、また血管壁に機械的刺激を加えた上で新鮮動脈血を投与した場合や、血管を穿刺もしくは切断して出血を起こさせた場合のように、機械的因子と血液因子が同時に作用した際にはよく強く攣縮が出現することが証明されている¹⁰⁾¹⁷⁾²⁰⁾。本実験においては以上のこと考慮し、できるだけ操作中の機械的刺激が加わるのを避けた結果、新鮮血によって誘発された攣縮は全例 20% 以内と弱く、かつ持続時間も短く 20 分後には速やかにほぼ元の太さに回復した。すなわち報告者による差異は、血管周囲のクモ膜をどの程度まで剥離したか、血液はどのように投与したかなど血管に対する機械的刺激の大きさに關係しているように思われる。

現在クモ膜下出血発生直後の血管攣縮いわゆる early spasm に関しては、血管壁に対する機械的因子⁴⁾⁵⁾¹⁵⁾¹⁹⁾とセロトニンを中心とした血液成分による化学的因素

子²⁴⁾¹⁶⁾²¹⁾²²⁾²⁴⁾³²⁾の 2 面より考えられているが、本実験に見られる結果はより機械的因子の占める役割の重要性を示しているようであり、これに化学的因子が加わって作用し、early spasm の出現が増強されることを示唆しているものと考える。

一方、本実験で自家動脈血と脳脊髄液の 1 : 1 混合液の 5・7・10 日間 37°C 孵置群で誘発された攣縮は、他の群に比してもっと強く出現し、かつ持続性があり、2・3 日孵置群では新鮮動脈血群と 5~10 日孵置群の中間的強さを示した。

これら孵置群と新鮮動脈血群との間に明らかな差異が認められた事実は、これら混合孵置液の中には新鮮動脈血中に存在するものとはまったく異なる強力な血管攣縮物質が存在し、それはクモ膜下出血発生 2~3 日目頃より出現し、5~10 日目頃に作用が最強となることを示していると考える³¹⁾。さらに 15・16 日孵置群では攣縮の程度がきわめて弱くなっている事実は、攣縮物質の作用がこの時期にはもはやほとんど存在しなくなっていることを示すものと思われる。

臨床的に脳動脈瘤破裂と脳血管攣縮発生時期の問題に関する報告では、破裂後 10 日目前後を中心に 3 週以内に起こるとするものがほとんどである³⁾⁶⁾¹³⁾²³⁾³⁰⁾。なかでも我々は²⁵⁾62 例の破裂脳動脈瘤の臨床経過の検討より、血管攣縮は脳動脈瘤破裂 4 日目から 14 日目までに集中して発生することを報告し、また Wilkins ら³⁰⁾は 24 時間以内には攣縮が見られなかったとしており、これらの点は本実験の結果とよく一致しており、きわめて興味深い。

ところで Echlin⁹⁾, 鈴木²⁶⁾らはネコ・イヌ・サルなどの動物による脳血管反応性の違いを指摘しているが、もっとも反応性の強いとされるネコを用いた本実験において、5~10 日孵置群の中でも誘発された攣縮は個体により 20% から 70% の収縮にばらつきがあり、また液注入をくり返し行った場合誘発される攣縮の強さは同一個体でほぼ一定であり、同一種の動物でも個体により攣縮誘発物質に対する血管反応性に差があることを示す結果であった。

一方、攣縮の持続性についてみると、脳底・椎骨動脈周辺のクモ膜下腔に混合孵置液の凝血成分を挿入した場合が、単に液成分を注入し、脳脊髄液で稀釈されるにまかせた場合よりも明らかに長時間にわたる攣縮が認められている。一方、李坂²⁰⁾らは incubated lysed red cell を持続的に脳底動脈に接触させ、6 時間以上にわたり血管攣縮が軽快することなく続いた例を報告している。本実験のごとく脳底動脈を露出し長時間観察を続けることが生理的か否かという問題は残るが、これらの事実は、収

縮の持続性にはある一定量以上の血管収縮物質が血管周囲に存在する必要性を示すものと考えられた。すなわち脳血管収縮の強さは個体の血管反応性によって決定され、収縮の持続性は収縮物質の濃度により左右されるものということができる。臨床的にも強度のクモ膜下出血があり、血管周囲に多量の血腫が認められる例において血管収縮の発生が強く見られ、同程度の出血があつても症例によって血管収縮の発生程度には個体差があることがこの実験結果から強調できるものと考える。

脳血管収縮の成因については、以前より筋原説・神経説など諸説あり、最近は血管中膜や内膜の器質的変化を主因とする報告¹⁾⁸⁾¹²⁾もあるが、現在のところ、その本態についての解明はいまだ不十分である。本実験では血管収縮がクモ膜下出血後2～3日頃より出現し、5～10日で最高に達し、15日以後ではほとんど収縮を起こしていないという結果が得られ、何らかの脳血管収縮物質がクモ膜下腔の髄液と出血血液が頭蓋内体温によって混合軽置されていくうちに産生され、そして消滅していくことを説明し得たものと考える。このことは我々の臨床での脳動脈瘤破裂後の脳血管収縮発生時期の問題とはからずも一致するものであった。

V 結 論

1. ネコの椎骨・脳底動脈を露出し、これに同じ個体の新鮮動脈と、2日から16日間にわたり37℃で軽置した動脈血・脳脊髄液等量混合液をそれぞれの血管面に接触せしめ、その際の動脈径の変化を経時的に観察した。

2. 新鮮動脈血と15日以上軽置した混合液では弱い収縮を示したにすぎなかつたが、5日から10日間軽置した混合液では、その程度および持続性において明らかに強い収縮が認められた。

3. 3日目頃から始まり、5日から10日目頃にもっとも強く作用し、15日後には消失する何らかの脳血管収縮物質がクモ膜下出血の際に産生されることが考えられ、またこの事実は我々の破裂脳動脈瘤症例の収縮発生の時期についての観察ともまったく一致した。

4. 脳血管収縮の発生には、ある一定量以上の収縮誘発物質の存在が必要であり、その程度には個体の血管反応性も関与するものと思われた。

文 献

- 1) ALKENE, J. F. & GREENHOOT, J. H.: experimental catecholamine-induced chronic cerebral vasospasm. Myonecrosis in vessel wall. *J. Neurosurg.* 41: 440-445, 1974
- 2) ALLEN, G. S., HENDERSON, L. M., GHOU, S. N. & FRENCH, L. A.: Cerebral arterial spasm. Part 3: In vivo intracisternal production of spasm by serotonin and blood and its reversal by phenoxybenzamine. *J. Neurosurg.* 40: 451-458, 1974
- 3) ALLCOCK, J. M. & DRAKE, C. G.: Ruptured intracranial aneurysms—the role of arterial spasm. *J. Neurosurg.* 22: 21-29, 1965
- 4) ARUTUNOV, A. I., BARON, M. A. & MAJOROVA, N. A.: Experimental and clinical study of the development of spasm of the cerebral arteries related to subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 32: 617-625, 1970
- 5) ARUTUNOV, A. I., BARON, M. A. & MAJOROVA, N. A.: The role of mechanical factors in the pathogenesis of short-term and prolonged spasm of the cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 40: 459-472, 1974
- 6) BERGVALL, V. & GALERA, R.: Time relationship between subarachnoid hemorrhage, arterial spasm, changes in cerebral circulation and post haemorrhagic hydrocephalus. *Acta Radiol. (Diag.)* 9: 229-237, 1969
- 7) BRAWLEY, B. W., STRANDNESS, D. E., JR. & KELLY, W. A.: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 28: 1-8, 1968
- 8) CONWAY, L. W. & MCDONALD, L. W.: Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 37: 715-723, 1972
- 9) ECHLIN, F. A.: Vasospasm and focal cerebral ischemia. An experimental study. *Arch. Neurol. Psychiat.* 47: 77-96, 1942
- 10) ECHLIN, F. A.: Spasm of basilar and vertebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 23: 1-11, 1965
- 11) ECHLIN, F.: Experimental vasospasm, acute and chronic due to blood in the subarachnoid space. *J. Neurosurg.* 35: 646-656, 1971
- 12) FEIN, J. M., FLOR, W. J., COHAN, S. L. & PARKHURST, J.: Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. *J. Neurosurg.* 41: 49-58, 1974
- 13) GRAF, C. J.: Prognosis for patients with nonsurgically treated aneurysms. Analysis of the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 35: 438-443, 1971
- 14) KAPP, J., MAHALEY, M. S., JR. & DROM, G. L.: Cerebral arterial spasm. Part 1: Evaluation of experimental variables affecting the diameter of the exposed basilar artery. *J. Neurosurg.* 29: 331-338, 1968
- 15) KAPP, J., MAHALEY, M. S., JR. & ODOM, G. L.: Cerebral arterial spasm. Part 2: Experi-

- mental evaluation of mechanical and humoral factors in pathogenesis. *J. Neurosurg.* 29: 339-349, 1968
- 16) KAPP, J., MAHALEY, M. S., JR. & ODOM, G. L.: Cerebral arterial spasm. Part 3: Partial purification and characterization of a spasmogenic substance in feline platelets. *J. Neurosurg.* 29: 350-356, 1968
- 17) KIMURA, R.: Experimental studies on cerebral vasospasm—with special attention to the neurogenic factors—. *Arch. Jap. Chir.* 42: 325-339, 1973
- 18) LANDAU, B.: Prolonged cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 18: 1056-1065, 1968
- 19) OHTA, T. & BALDWIN, M.: Experimental mechanical arterial stimulation at the circle of Willis. *J. Neurosurg.* 28: 405-408, 1968
- 20) OSAKA, K.: Experimental studies on cerebrovascular spasm in cats. *Arch. Jap. Chir.* 38: 349-371, 1969
- 21) RAYNOR, R. B., MCMURTRY, J. G. & POOL, J. L.: Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat. *Neurology* 11: 190-195, 1961
- 22) RAYNOR, R. B. & MCMURTRY, J. G.: Prevention of serotoninproduced cerebral vasospasm. A evaluation of blocking agents. *J. Neurosurg.* 20: 94-96, 1963
- 23) SCHNECK, S. A. & KRICHÉFF, I. I.: Intracranial aneurysm rupture, vasospasm, and infarction. *Arch. Neurol.* II: 668-681, 1964
- 24) SIMEONE, F. A. & VINALL, P.: Mechanism of contractile response of cerebral artery to externally-applied fresh blood. *J. Neurosurg.* 43: 37-47, 1975
- 25) 鈴木二郎, 堀 重昭, 森 照明: 脳動脈瘤破裂後のいわゆる再発作について. *臨床神経学* 14: 823-828, 1974
- 26) 鈴木重晴: 脳血管痙攣に関する実験的研究. 特に Willis 輪周辺動脈について. *脳と神経* 22: 393-403, 1970
- 27) SYMON, L.: An experimental study of traumatic cerebral vascular spasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 30: 497-505, 1967
- 28) 田中輝彦: 脳動脈痙攣の実験的研究—特に頭蓋内椎骨脳底動脈系について—. *神経研究の進歩* 12: 554-565, 1968
- 29) WEIR, B., ERASMO, R., MILLER, J., MCINTYRE, J., SECORD, D. & MIELKE, B.: Vasospasm in response to repeated subarachnoid hemorrhage in the monkey. *J. Neurosurg.* 33: 395-406, 1970
- 30) WILKINS, R. H., ALEXANDER, J. A. & ODOM, G. L.: Intracranial arterial spasm: a clinical analysis. *J. Neurosurg.* 29: 121-134, 1968
- 31) WILKINS, R. H. & LEVITT, P.: Intracranial arterial spasm in the dog. A chronic experimental model. *J. Neurosurg.* 33: 260-269, 1970
- 32) ZERVAS, N. T., KUWAYAMA, A., ROSOFF, C. B. & SALZMAN, E. W.: Cerebral arterial spasm. Modification by inhibition of platelet function. *Arch. Neurol.* 28: 400-404, 1973