

만성 뇌혈관 연축에 대한 실험적 연구

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

신 규 만

=Abstract=

Experimental Study of Chronic Cerebral Spasm

Kyu Man Shin

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Ewha Womans University

For the purpose of the study of severity of the chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage(SAH), SAH was induced in dogs by injections of fresh unheparinized autologous arterial blood into the cisterna magna. The experimental groups were divided into two groups. Group I was that of the only one 5ml injection of subarachnoid blood, and Group II was that of the double-hemorrhage canine model; secondary injection of 3ml at 24hours after initial injection. Selective left vertebral angiograms were performed 5 days before and 7 days after the initial SAH and were compared to determine the percentage of reduction in basilar artery diameters. The reductions in basilar artery diameter of Group I and II were $33.0\% \pm 0.90$ and $45.3\% \pm 1.99$ respectively.

This result suggests that the severity of spasm is related to the volume of hemorrhage and rebleeding episode.

서 론

뇌동맥연축은 두개강내 동맥류파열로 인한 지주막하출혈 환자에서 발생하는 임상적 및 방사선학적 현상으로서 1951년 Ecker와 Riemenschneider¹⁾가 동맥류파열로 인한 뇌지주막하출혈 환자의 뇌동맥촬영상 동맥의 직경이 협착되었음을 처음으로 기술하였다. 이 보고 이래 뇌동맥연축은 뇌동맥류파열로 인한 SAH 환자의 지연성 신경학적 손상 및 사망을 일으키는 주요 요인으로 인정하게 되었으나 아직도 그것의 정확한 발생기전 및 치료방법은 확실히 정립되어 있지 않다. 뇌동맥협착 소견은 뇌동맥류파열로 인한 뇌지주막하출혈 환자들의

약 40%에서 관찰되며²⁾³⁾ 주로 출혈후 4일부터 17일까지 호발하나 특히 6~7일째 절정에 달한다⁴⁾⁵⁾. 현재까지 이와같은 지연성 뇌동맥연축 발생의 기전은 동맥류파열로 Willis씨환 주위의 뇌지주막하강내로 침착된 응고혈액으로부터 연축을 유발시키는 인자 또는 인자들이 유리되어 동맥의 수축이 발생하여 뇌허혈을 일으키고 나아가 뇌경색을 초래시킨다는 설이 기본적 개념이다. 이러한 관점에서 동맥류파열후 곧 촬영한 환자들의 뇌전산화단층촬영사진상 뇌기저부의 뇌조내 혈액량의 관찰은 증후군성 연축발생에 대한 중요한 예후적 지표로서 간주되고 있다⁶⁾⁷⁾. 실험적으로 많은 환자들이 뇌지주막하출혈을 반복유도한 결과 더 강렬한 등

맥연축이 발생하였다고 보고한바 재출혈이 발생된 환자들에서는 예외없이 더욱 더 심한 동맥연축으로 인한 신경학적 증상이 임상적으로 관찰된 사실은 재출혈의 시기가 동맥연축에 중요한 영향을 미칠 요소로서 사료되었다.

이에 본 연구자는 개의 뇌의 대조내에 자가동맥혈액을 일회 또는 반복 주입하여 뇌동맥연축을 유발시키는 실험모형을 이용하여 만성혈관연축의 발생과 출혈량에 따른 뇌동맥연축의 심도를 추골동맥뇌조영술로서 연구하여 향후 뇌동맥류파열로 인한 뇌지주막하출혈 환자에서 발생하는 동맥연축의 대처에 공헌하고자 본 실험을 착수하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

실험동물은 체중 10~15kg의 잠중개를 사용하였다.

2. 실험방법

1) 뇌지주막하출혈 모형

Ketamine hydrochloride 10mg/kg를 근육주사 후 요측피정맥내 도관술을 시행하여 실험중 필요한 약제를 투입할 수 있게한 후 thiopental sodium 5mg/kg 정주로 전신마취하에서 기관삽관법을 시행후 인공호흡기로 PO_2 는 80~100torr, PCO_2 는 30~40torr을 유지시켰다. 무균적으로 제 1경추부에서 제 3경추부까지 배부를 정중선으로 절개하여 제 2경추의 추궁절제술을 시행하고 척수를 노출시켰다. 수술현미경하에서 척수경막의 1cm 절개를 통하여 polyethylene 도관을 삽관시키고 도관이 대조내 위치할 수 있도록 약 4cm 전방으로 도관을 전이시킨후 수술부위를 층별로 봉합하였다. 좌측대퇴정맥을 분리하여 노출시킨후 4Fr. 도관을 대동맥하부까지 전진시켜 고정하여 뇌대조강내에 동맥혈주입을 위한 채혈을 할 수 있도록 고정후, heparin으로 처리한 식염수로 관류시켰다. Heparin으로 처리되지 않은 신선자가동맥혈을 도관을 통하여 대뇌조속에 서서히 주입한후 두부를 30° 하방으로 10분간 굴곡시켜 혈액이 척수지주막하강으로 산포되지 않도록하여 인위적 뇌지주막하출혈을 유발

시켰다.

2) 뇌저동맥 직경 측정

뇌추골동맥조영술은 우측 경피대퇴동맥천자를 통하여 5Fr. 대퇴-뇌도관을 X-선 투시장치 조절하에 좌측추골동맥 제 3~4 경추부까지 유도한 Telebrix 30 meglumine을 급격히 주사하여 전후면 X-선 사진을 초당 2장씩 5초동안 촬영하였다. 뇌동맥조영술을 인위적 뇌지주막하출혈 유발 7일전과 7일후 두번 실시하여 얻은 X-선 사진의 뇌저동맥을 3배 확대하여 각 실험동물의 병력을 모르는 관찰자로하여 1/100mm까지 측정할 수 있는 측정기(Mitytoyo)를 이용하여 수술현미경하에서 측정하였다(사진 1).

3) 실험군 분류(도 1).

(1) 제 1군(Group I) : 추골동맥조영술 실시 5

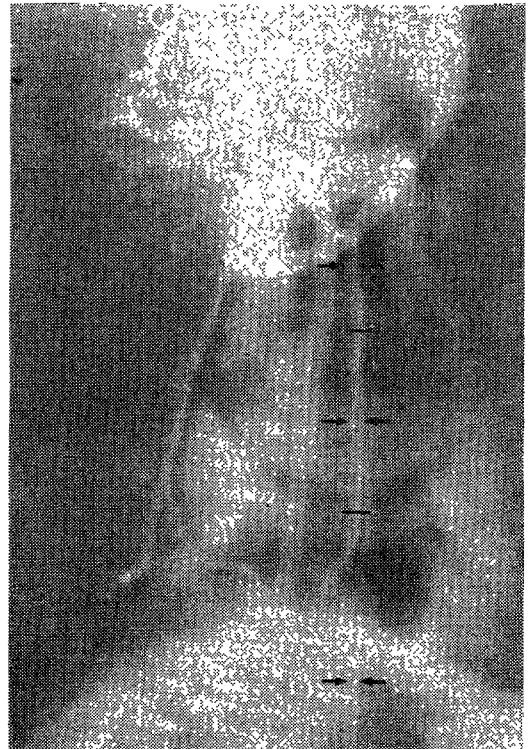


사진 1. The basilar artery before injection of blood into the cisterna magna. The diameter was measured to nearest 100th of a millimeter at the midpoint of upper, middle and lower thirds of each vessel, and values were averaged(The arrow indicate basilar artery).

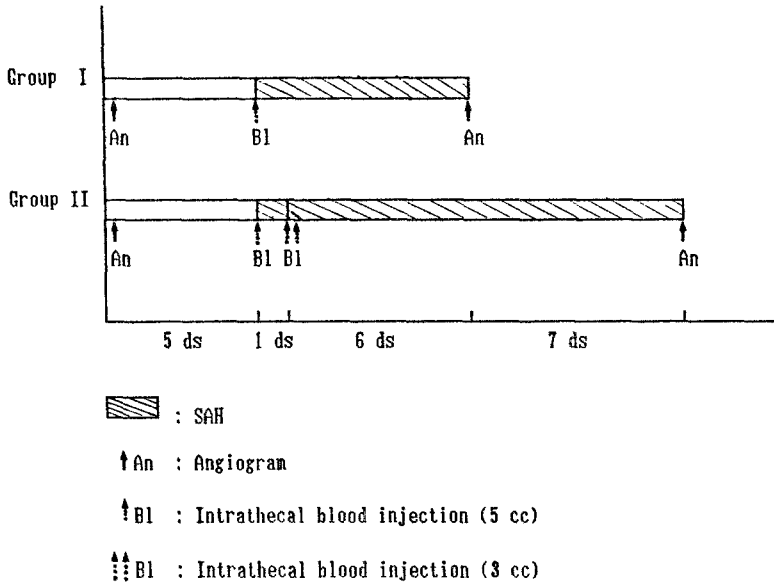


Fig. 1. Experimental groups.



사진 2. The basilar artery in Group I :
7 days after the initial subarachnoid injection of blood(The arrow indicate basilar artery).

일후에 자가신선동맥혈을 5cc 주입하여 SAH 유발시킨후 7일만에 재차 동맥조영술을 실시하였다(사진 2).

(2) 제 2군(Group II) : 제 1군과같이 추골뇌동맥 조영술 실시 후 자가신선 동맥혈을 5cc 주입하여 SAH 유발시킨후 1일후 다시 동맥혈을 3cc 주입하고 13일 후 재차 동맥 조영술을 실시하였다(사진 3).

3) 기저동맥직경의 감소율 측정

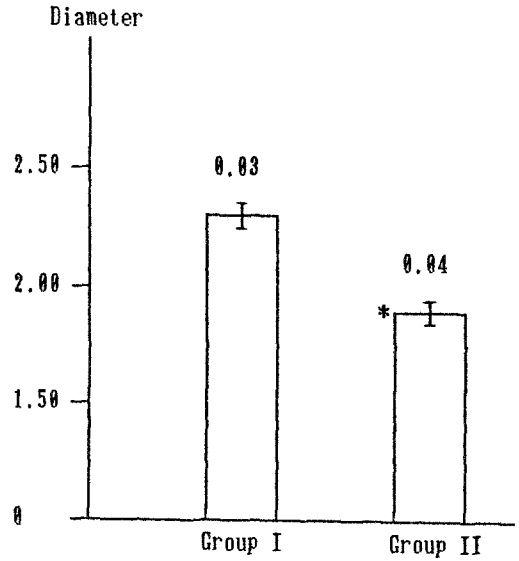
$$\text{기저동맥직경의 감소율(\% RBAD)} = \frac{\text{대조치} - \text{측정치}}{\text{대조치}} \times 100$$

실험 성적

각 군별 실험성적은 표 1과 도 2에서의 같고 정상대조군의 6마리에서 기저동맥의 직경은 3.45, 3.53, 3.32, 3.50, 3.55, 3.45로 평균은 3.44 ± 0.06 이었다. 1회 SAH를 유발시킨 제 1군의 6마리에서 % RBAD는 각각 33.1, 32.7, 32.6, 32.7, 32.0, 34.9로 평균은 $33.0\% \pm 0.09$ 였으며 제 1군과같이 SAH 유발시킨후 24시간후 3ml의 신선자가동맥혈을 주입하여 재차 SAH를 유발시킨 제 2군의 % RBAD는 42.6, 48.4, 43.0, 45.1, 46.4, 46.0이었으며 평균은 $45.3\% \pm$



사진 3. The basilar artery in Group II :
6 days after a simulated rebleeding episode
(first : 5ml of blood, than Group I(The ar-
row indicate basilar artery).



Group I : single injection of blood
Group II : double injection of blood
* = $P < 0.01$

Fig. 2. Basilar artery diameters for the three experimental Groups. In Group A and B were $33.0\% \pm 0.90$ and $45.3\% \pm 1.99$ respectively, Significant difference is observed between Group I and Group II.

Table 1. Effect of subarachnoid hemorrhage on basilar artery

	Diameter		% Reduction	$\frac{\text{Control} - \text{Final}}{\text{Control}} \times 100$
Group I	2.32	2.30 ± 0.03	33.1	$33.0\% \pm 0.90$
	2.38		32.7	
	2.29		32.6	
	2.30		32.7	
	2.35		32.0	
	2.27		34.9	
Group II	1.98	1.90 ± 0.04	42.6	$*45.3\% \pm 1.99$
	1.82		48.4	
	1.89		43.0	
	1.92		45.1	
	1.90		46.4	
	1.86		46.0	

* = $p < 0.001$

1.99로 제 1군과 제 2군간의 % RBAD 평균의 standard T-test를 측정하여 P-value가 $P < 0.001$ 으로 의의가 관찰되었다(표 1 및 도 2).

고 안

뇌동맥류파열로 발생한 뇌지주막하출혈 환자의 진단과 외과적치료는 지난 30년간 크게 진전되었으나 이 질환의 전체적인 이병률 및 사망률은 아직도 의의있게 감소되고 있지않은 실정이다. 북미에서 이 질환의 발병률은 매년 인구 10만명당 12명으로 약 28,000명이 발생하여 오직 약 36%만이 양호한 결과를 얻게된다고 한다⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾. 뇌동맥류파열후 지연성 뇌혈관연축이 첫출혈로 인하여 사망하지 않은 환자들의 사망 및 이환상태의 주요원인으로서 지적되고 있어¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾, 뇌동맥류파열후 뇌지주막하출혈 환자들에 있어서 혈관연축발생에 대처하는 노력들이 필요하다. 뇌혈관연축의 발생은 뇌기저부의 지주막하강내 혈액침전과 밀접한 관계가 있다는 것은 거의 의심할 여지가 없으나, 아직도 혈관연축의 병리기전은 명백히 밝혀져 있지 않다. 현재까지 밝혀진 뇌혈관연축의 주요 병인론은 크게 3가지로 압축할 수 있다.

첫째로 epinephrine 및 norepinephrine¹⁷⁾¹⁸⁾, serotonin¹³⁾²⁰⁾, hemoglobin²¹⁾, thrombin²²⁾, fibrin degradation products²³⁾, prostaglandin²⁴⁾²⁵⁾, thromboxane²⁶⁾, hydroperoxides²⁷⁾, potassium²³⁾²⁸⁾ 등에 의하여 뇌혈관근의 평활근세포들의 수축에 의한 것으로 설명되고 있다²⁹⁾. 또 Fraser²⁹⁾과 Peerless 및 Yasagi³⁰⁾은 실험적으로 뇌지주막하출혈 상태에서 혈과 주위의 신경들에서 Catecholamine이 상실되어, 이로 인하여 혈관주위의 수용체들이 혈액내 Catecholamine에 대하여 감작화되어 혈관의 평활근을 더 수축하는 소위 신경체제 초과민성(degeneration supersensitivity) 개념을 주장하였다. 둘째, 뇌지주막하출혈 뇌혈관의 내피손상으로 혈관확장제인 prostacyclin 합성이 장애되나 thromboxane A₂는 혈소판에서 주로 생산되어 prostacyclin과 thromboxane A₂의 불균형과³¹⁾ 뇌척수액내 oxyhemoglobin이 혈관확장에 관여하고 acetylcholine의 억제등으로³²⁾인한, 즉 혈관확장 활동성 손상기전 그리고 셋째, 동맥내막의 비대로 인한 동맥내경의 협착³³⁾³⁴⁾³⁵⁾

즉 증식성혈관 이상기전이다. 1981년 Hyghes와 Schianchi³⁶⁾는 뇌동맥조영술상 협착된 사람의 뇌동맥 부검에서, 1980년 Peerless³⁴⁾과 1984년 Yoshioka³⁷⁾은 동물의 실험적 SAH 유발 연구결과 지연성 뇌동맥연축은 증식성혈관장애에 의한 것을 증명하였던바 오늘날 뇌동맥조영술상에서 동맥의 협착조건은 뇌동맥벽의 병리적 변화에 기인하는 설이 우세하나, 결국 지연성 동맥수축으로 구조적 변화가 후에 나타나는 것으로 시사되기 때문에 뇌동맥연축의 병리기전은 단일적으로 명백히 설명할 수 없는 것으로 사료된다.

SAH 환자의 약 60~80%에서 혈관연축이 혈관조영술상 발견되며, 뇌동맥조영술상 혈관연축의 발생과 그 범위는 뇌전산화단층촬영상 뇌지주막하뇌저내의 혈액량 즉 출혈의 정도와 매우 관련이 있어³⁸⁾³⁹⁾ 환자들의 뇌전산화사진상 뇌저내 혈액량의 관찰은 뇌동맥류파열후 혈관 연축에 대한 예측적 지표로서 간주되고 있다. Sano와 Saito⁴⁰⁾는 SAH 발생후 4~8일후 수술을 시행한결과 42.2%에서 혈관연축이 관찰되었으나, 발병 첫 3일내 수술하여 지주막하 혈액응고를 제거한 결과 31.7%에서만 혈관연축이 감소됨을 보고하였으며, Taneda⁴¹⁾는 출혈 48시간내 수술하여 지주막하혈액응고를 광범위하게 제거한 결과 지연성 수술보다 월등히 지연성 혈관연축이 감소되었다고 보고한 사실들과, 또 최근 지주막하출혈후 급성기에 뇌관류혈액량을 증가시킨 결과 지연성 혈관연축으로 인한 사망 및 신경손상등이 감소되는 저자의 경험⁴²⁾의 사실들을 종합하면 뇌혈관연축의 주원인은 출혈된 응고혈액으로부터 유리되는 요소들에 기인한다는 것은 분명한 기본적 개념으로 사료된다.

이에 저자는 개의 대뇌조에 신선한 자가동맥혈을 주입하여 혈관연축실험을 계획하였으며 1회 5ml의 혈액을 주입한 근거는 사전예비실험 및 Zabramski⁴³⁾등의 실험결과 서서히 5ml의 혈액을 주입하면 뇌척수액 제거없이 안전하게 주입할 수 있는 용적이기때문 이었다. 뇌동맥류 환자의 재출혈은 Kassell과 Torner⁴⁴⁾의 일련의 공동조사연구 결과 첫 출혈후 24시간내에 4.1%이며 이후 매 1일당 1.5% 정도로 첫 출혈후 14일에는 약 19%에 이른다고 보고하였으며, 뇌동맥류 환자에서 재출혈이 발생하면 40% 이상이 사망한다는 보고도 보아 임상적으로

재출혈은 이병률과 사망률의 주요원인이다. 비록 뇌지주막하 혈액에 대한 뇌동맥반응이 동물에 따라 변이가 있다할지라도, 뇌동맥조영술상 평가의 종합적 결과는 출혈용적과 만성동맥연축과의 사이에 직접적인 상관관계가 나타나는 것으로 사료되어 저자도 혈액용량 5cc 1회 주입군과 1회 주입후 24시간 만에 3cc를 주입한 두개의 실험군을 비교연구 관찰하였다.

자가혈액을 뇌대조 1회 주입후 3일째 추골동맥조영술상 혈관연축이 가장 심하게 나타나고 반복 주입시에는 7일째에 가장 두드러지게 동맥내경협착이 나타난다는 보고와⁴⁵⁾ 뇌동맥조영술상 혈관연축은 4~7일 사이에 가장 빈번히 관찰되며, 6일째 가장 심하다는 보고에⁴⁶⁾ 따라 뇌조에 혈액 주입후 7일만에 다시 추골동맥조영술을 실시하여 연구분석하였다. 뇌대조에 신선한 자가혈액 5cc를 주입한 저자의 실험 제 I군에서 기저동맥직경의 감소율은 $33.0\% \pm 0.90$ 였으며, 혈액 첫 주입 24시간후에 3cc를 추가 주입한 실험 II군에서는 $45.3\% \pm 1.99$ 의 기저동맥감소율로서 제 I군에 비해 매우 의의있고($p < 0.001$), 혈액내 어느 요소가 혈관연축에 강하게 작용하는지 밝힐 수는 없으나 이러한 결과는 혈액이 혈관연축을 일으키는 일차적 기전이며, 지속적으로 연속된 동맥은 조직학적인 변화를 일으켜서 즉 증식성혈관장애로 혈관의 내경의 협착이 발생하여 뇌혈류가 감소되어 악화되면 뇌허혈 및 뇌경색이 발생되어 이차적으로 지연성 신경학적 손상 및 사망이 발생하게 되는 것으로 이해되며 또 뇌동맥류과 열후 곧 촬영한 뇌전산화사진상 뇌기저부위의 출혈범위가 넓을수록 즉 출혈된 혈액용량이 많을수록 만성혈관연축을 더 유발시키므로 이러한 뇌전산화사진상 뇌조내의 혈액량 관찰은 혈관연축 발생에 중요한 예후적 지표가 된다는 보고와 더욱이 재출혈 발생시 매우 높은 이병률과 사망률이 발생된다는 사실에 대해서도 뒤받침 하였다. 그러나 현재까지 뇌지주막하내로 주입된 전체 혈액량과 출혈발생시간에 대해서는 확실히 밝혀져 있지 않으나 Zbramaki⁴³⁾ 등의 실험결과에 의하면 지연 재출혈로 인한 혈관연축의 심도는 출혈량의 총용적과는 불균형하여 즉 같은 총 출혈용적일때는 총출혈용적보다는 지연성재출혈이 더 심한 혈관연축이 관찰되었다고 한다. 최근 뇌혈관의 내치에서는 endothelium-deri-

ved relaxing factor(EDRF)라는 혈관확장인자 및 강력한 혈관수축제인 peptide endothelin이 합성되는데 특히 뇌지주막하출혈후 뇌혈관연축과 고혈압으로 인한 뇌혈관 병리적 상태에 EDRF와 endothelin에 의하여 발생한다고 보고되고 있다⁴⁷⁾.

Mayberg등⁴⁸⁾은 뇌지주막하 유발실험에서 뇌지주막하출혈 7일까지는 뇌혈관 내피세포의 형태적 미세구조 변화는 발생하지 않는다고 보고하고 있으며 또 Kim등⁴⁹⁾은 최근 지연성뇌혈관연축 실험에서 지연성혈관연축동안 EDRF는 뇌혈관내피세포로부터 정상적으로 유리되고 있음을 보고하고 또 Nakagomi⁵⁰⁾등도 SAH후 내피세포에 의한 혈관이란 상설은 있으나 내피세포의 구조적 변화는 없었다고 보고하고 있는바 향후 만성뇌혈관연축 기전을 밝히기 위해서는 혈관연축이 발생한 동맥 및 그 주위의 동맥 및 정맥에 대한 미세구조에 대한 연구 및 내피세포에서 유리되는 뇌혈관긴장에 관여하는 인자들에 대한 생화학적 변화를 추구하여야 될 것으로 사료되는 바이다.

References

- 1) Ecker A, Riemenschneider PA: *Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries: with special reference to saccular arterial aneurysms. J Neurosurg 1951; 8: 660-667*
- 2) Pcerless SJ: *Pre-and postoperative management of cerebral aneurysms. Clin Neurosurg 1979; 26: 209-231*
- 3) Saito S, Sano K: *Vasospasm after aneurysm rupture: incidence, onset, and course. In: Wilkins RH: Cerebral arterial spasm. Proceedings of the Second International Workshop. Baltimors: Williams & Wilkins Company 1980: 294-301*
- 4) Kuak R, Niizuma H, Ohi T, Suzuki JJ: *Angiographic study of cerebral vasospasm following rupture of intracranial aneurysms: Part I. appearance. Surg Neurol 1979; 11: 257-262*
- 5) Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C: *Time course of vasospasm in man. J Neursourg 1978; 48: 1173-178*
- 6) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: *Relation of ce-*

- rebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980 : 6 : 1-9
- 7) Kistler JJP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, Fisher CM : *The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan : A prospective study.* *Neurology(NY)* 1983 : 33 : 424-426
 - 8) Sahs AL : *Preface, in Sahs AL, Nivvelink DW, Torner JC(eds) : Aneurysmal subarachnoid hemorrhage : Report of the cooperative study.* Baltimore, Urban & Schwarzenberg 1981 : 17-18
 - 9) Parkarinen S : *Incidence, etiology, and prognosis of primary subarachnoid hemorrhage.* *Acta Neurol Scan* 1967 : 43(suppl 29)1-5
 - 10) Phillips LH, Whisnant JP, Ofallon WM, Sundt TM : *The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community.* *Neurology* 1980 : 30 : 1034-1040
 - 11) Allen GS, An HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellots DE, Bertsch LA, Boisvert DOJ, Hundle MB, Jonson RK, Strom JA, Transou CR : *Cerebral arterial spasm—A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage.* *N Engl J Med* 1983 : 308 : 619-624
 - 12) Kassell NF, Torner JC : *The international cooperative study on timing of aneurysm surgery—An update.* *Stroke* 1986 : 15 : 566-570
 - 13) Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G : *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* *Stroke* 1985 : 16 : 562-572
 - 14) Chyatte D, Sundt TM : *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage.* *Mayo Clin Proc* 1984 : 59 : 498-505
 - 15) Heros RC, Zervas NT, Varsos V : *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage—An update.* *Ann Neurol* 1983 : 14 : 599-608
 - 16) Fisner CM, Roberson GH, Ojemann RG : *Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm—The clinical manifestations.* *Neurosurgery* 1977 : 1 : 245-248
 - 17) Kapp JJP, Neill WR, Neill CL, Hodges LR, Smith RR : *The three Phases of vasospasm.* *Surg Neurol* 1982 : 18 : 40-45
 - 18) Wilson JLL, Feild JR : *The production of intracranial vascular spasm by hypothalamic extract.* *J Neurosurg* 1974 : 40 : 473-479
 - 19) Allen CS, Gold LHA, Chou SN, French LA : *Cerebral arterial spasm. Part 3. In vivo intracisternal production of spasm by serotonin and blood and its reversal by phenoxybenzamine.* *J Neurosurg* 1974 : 40 : 451-458
 - 20) Allen CS, Henderson LM, Chou SN, French LA : *Cerebral arterial spasm. Part 4. In vivo contraction of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries.* *J Neurosurg* 1974 : 40 : 433-441
 - 21) Tanishima T : *Cerebral vasospasm : Contractile activity of hemoglobin in isolated canine basilar arteries.* *J Neurosurg* 1980 : 53 : 787-793
 - 22) White RP, Chapleau CE, Dugdale M, Robertson JT : *Cerebral arterial contractions induced by human and bovine thrombin.* *Stroke* 1980 : 11 : 363-368
 - 23) Forster C, Mohan JJ, Whalley ET : *Interaction of fibrin degradation products and 5-hydroxytryptamine on various vascular smooth muscle preparations : Possible role in cerebral vasospasm.* In Wilkins RH : *Cerebral arterial spasm.* Baltimore, Williams & Wilkins 1980 : 186-189
 - 24) Handa J, Yoneda S, Matsuda M, Handa H : *Effects of prostaglandins A, E₁, E₂, and F₂α on the basilar artery of cats.* *Surg Neurol* 1974 : 2 : 251-255
 - 25) Rosenblum WL : *Effects of prostaglandins on cerebral blood vessels : Interaction with vasoactive amines.* *Neurology(Minneapolis)* 1975 : 25 : 1169-1171
 - 26) Ellis EF, Nies AS, Oates JA : *Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A².* *Stroke* 1977 : 8 : 480-482
 - 27) Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Sano K

- : *The effects of a lipid hydroperoxide or arachidonic acid on the canine basilar artery. An experimental study on cerebral vasospasm.* *J Neurosurg* 1981 : 54 : 357-365
- 28) Tani S, Miyashita A, Sanada S : *Traumatic aneurysm of the posterior inferior cerebellar artery.* *No Shinkei Geka(Tokyo)* 1982 : 10 : 423-427
 - 29) Fraser RAR, Stein BM, barret RE, Pool JL : *No-radrenergic mediation of experimental cerebrovascular spasm.* *Stroke* 1970 : 1 : 356-362
 - 30) Peetless SJ, Yasargil MG : *Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit.* *J Neurosurg* 1971 : 35 : 148-154
 - 31) Sasaki T, Murota S, Wakai S, Asano T, Sano K : *Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood.* *J Neurosurg* 1981 : 5 : 771-778
 - 32) Lee TJF, Mellhany MP, Sarwinski S : *Erythrocyte extracts enhance neurogenic vasoconstriction of dog cerebral arteries in vitro.* *J Cereb Blood Flow Metab* 1984 : 4 : 474-476
 - 33) Mizukami M, Kin H, Araki G, Mihara H, Yoshida Y : *Is angiographic spasm real spasm ?* *Acta Neurocir(Vienna)* 1976 : 34 : 247-259
 - 34) Peerless SJ, Kassell NF, Komatsu K, Hunter JG : *Cerebral vasospasm : Acute proliferative vasculopathy ? Morphology.* In *Wilkins RH : Cerebral arterial spasm.* Baltimore, Williams & Wilkins 1980 : 88-96
 - 35) Smith RR, Clower BR, Peeler DFJR, Yoshioka J : *The angiopathy of subarachnoid hemorrhage : angiographic and morphologic correlates.* *Stroke* 1983 : 14 : 240-245
 - 36) Hughes JT, Schianchi PM : *Cerebral artery spasm : a histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage.* *J Neurosurg* 1981 : 48 : 515-525
 - 37) Yoshioka J, Clower BR, Smith RR : *The angiopathy of subarachnoid hemorrhage I. Role of vessel wall catecholamines.* *Stroke* 1984 : 15 : 288-294
 - 38) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM : *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.* *Neurosurgery* 1980 : 6 : 1-9
 - 39) Mizukami M, Takemae T, Tazamwa T : *Value of computed tomography in the prediction of cerebral vasospasm after aneurysm rupture.* *Neurosurgery* 1980 : 7 : 583-586
 - 40) Sano K, Sano I : *Early operation and washout of blood clots for prevention of cerebral vasospasm.* In : *Wilkins RH, Ed. Cerebral arterial spasm. Proceedings of the Second Interational Workshop.* Baltimore Williams & Wilkins Company 1980 : 510-513
 - 41) Taneda M : *Effect of early operation for ruptured aneurysms of prevention of delayed ischemic symptoms.* *J Neurosurg* 1982 : 57 : 622-628
 - 42) Shin KM : *Acute surgical treatment of supratentorial aneurysms.* *The Ewha Medical Journal* 1989 : 12 : 105-113
 - 43) Zabramski JM, Spetzler RF, Bostelle C : *Chronic cerebral vasospasm : Effect of volume ad timing of hemorrhage in a canine Model.* *Neurosurgery* 1986 : 18 : 1-6
 - 44) Kassell NJ, Torner JC : *Aneurysmal rebleeding : a preliminary report from the cooperative aneurysm study.* *Neurosurgery* 1983 : 13 : 479-481
 - 45) Nozaki K, Uemura Y, Okamoto S, Kikuchi H, Mizuno N : *Relant effect of calcitonin gene-related peptide on cerebral arterial spasm induced by experimental subarachnoid hemorrhages in dogs.* *J Neurosurg* 1989 : 71 : 558-564
 - 46) Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C : *Time course of vasospasm in man.* *J Neurosurg* 1978 : 48 : 173-178
 - 47) Fieschi C, Mackenzie E, Lenzi GL, Orzi E, Iadecola C, luciganani G, Piero VDi, Pantano P, Pozzilli C : *Facta and trends in cerebral blood flow and metabolism : Synopsis of Brain '89,* *J Ceteb Blood Flow Metab* 1989 : 9 : 573-578
 - 48) Mayberg MR, House OW, Sundt TM Jr : *Ultrast-*

- ructural changes in feline arterial endothelium following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1978 : 48 : 49-57*
- 49) Kim P, Lorenz RR, Sundt TM Jr, Vanhoute PM : *Release of endothelium-derived relaxing factor after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1989 : 70 : 108-114*
- 50) NaKagomi T, Kassell NF, Sasaki T : *Impairment of endothelium-dependent vasodilatation induced by acetylcholine and adenosine triphosphate following experimental subarachnoid hemorrhage. Stroke 1987 : 18 : 482-489*