脳動脈攣縮に関する実験的研究

—第1報 脳動脈攣縮に伴う脳動脈壁平滑筋の筋放電について—

堤 博・稲葉 憲一・宮崎 雄二

Experimental Studies on Cerebral Vasospasm

—Part 1: Evaluation of the Electrical Activities Recorded
from the Smooth Muscles of the Basilar Artery with Vasospasm—

HIROSHI TSUTSUMI, KEN-ICHI INABA and YUJI MIYAZAKI

Department of Neurological Surgery, Sapporo Medical College

Summary

Since the investigations by Brawley and coworkers it has been known that cerebral vasospasm is a biphasic phenomenon: the acute phase occurs within minutes after the subarachnoid hemorrhage and lasts less than one hour. The chronic phase occurs 3 to 24 hours after the hemorrhage. Numerous workers so far have carried out studies on the vasospasm based on the assumption that the vasospasm is due to functional constriction of the smooth muscles of the cerebral arterial wall. However, it has not been demonstrated whether the vasospasm, not only in the acute phase but also in the chronic phase, is actually a functional spasm of the arterial smooth muscles or not. To investigate such basic problems related to the cerebral vasospasm, we attempted to record and evaluate the electrical activity from the smooth muscles of the arterial wall in vivo which underwent experimentally induced vasospasm. The results thus obtained were as follows.

1. No spontaneous electrical activity was recorded from the intact basilar arteries of normal dogs. From the basilar arteries of the denervated dogs, however, electrical activities, spikes with 100 to 200 msec. duration and less than 1 mV amplitude, were induced by intravenous injection of epinephrine.

2. Similar electrical activities were recorded during the entire course of the acute phase of vasospasm. The onset of the electrical activity coincided with the onset of vasospasm and they lasted less than 120 minutes.

3. In the chronic phase of vasospasm no electrical activity was recorded from the arteries which definitely showed the phenomenon of so-called vasospasm. Even when epinephrine was administered to the denervated dogs with the chronic phase of vasospasm, no electrical activity of the arterial wall could be induced.

From these experimental results, we concluded that the acute phase of vasospasm is due to functional constriction of the arterial smooth muscles, and that it is not due to functional constriction in the chronic phase but is due to some organic changes of the arterial wall.

Key words: vasospasm, electrical activity of smooth muscle, smooth muscle of cerebral artery, subarachnoid hemorrhage

I はじめに

1968年 Brawley ら²⁾ は実験的研究によって、脳動脈攣縮がクモ膜下出血後2相性に出現することを明らかにした。その後、類似の証明は諸家⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾ によってもなされ

ており、脳動脈攣縮が acute phase (または early spasm) および chronic phase (または delayed spasm, prolonged spasm, late spasm) と呼ばれる両相を有する現象であることは現在一般に認められている。また、これら両相における脳動脈攣縮の発生機序は異なるものであると考

札幌医科大学脳神経外科

〔連絡先: 〒060 札幌市中央区南1条西16丁目、札幌医科大学脳神経外科、堤 博〕

1976年10月12日 受稿

られてきているが、その本態に関しては依然として明らかでない。

一方、1951年 Ecker と Riemenschneider⁷⁾ によって最初に arterial spasm の名称で報告されて以来、この現象は脳動脈壁平滑筋の攣縮によって生ずるという前提のもとに研究が進んでおり、脳動脈攣縮と呼ばれる現象が果たして、その acute phase のみならず chronic phase においても動脈壁平滑筋の機能的収縮による動脈内腔の狭小化であるか否かというきわめて基本的な問題がいまだに解明されていない。この基本的問題を明らかにするために、著者らは実験的に作製した脳動脈攣縮の acute phase から chronic phase にかけて脳動脈壁平滑筋の筋放電を連続的に記録し、両相における動脈壁平滑筋の活動性を検索した。本研究によって脳動脈攣縮の acute phase は動脈壁平滑筋の機能的収縮によるが、chronic phase は平滑筋の機能的収縮によるものではないという結果を得た。この実験結果は脳動脈攣縮の発生機序解明に貢献すると考え報告する。

II 方 法

実験動物は体重 7 ~ 13kg の雑種成犬を用い、succinyl-choline chloride 5 ~ 10 mg/kg 体重の筋肉内注射によって無動化し機械呼吸下にすべての実験を行った。動物を仰臥位として実験用定位脳手術台に固定し頸部を伸展した後 transclival approach にて脳幹腹側を露出した。

脳底動脈平滑筋より筋放電を記録するための電極は、先端直径が 100 μ 以内で電極抵抗を 50 ~ 100 K Ω に設定した銀電極で、電極全体をガラス管におさめて電極先端のみが露出されるようにした。このように作製された電極を動脈壁へ接触させる際には、手術顕微鏡のもとでマイクロマニピュレーターを用いて電極先端が動脈壁の一部を押し込むようにして行い、電極先端が外気、髄液、血液などに触れるために生ずる外部雑音の記録を避けた。なお、導出電極と不関電極の間隔は 1 mm 内外とした。筋放電の記録は電極を三栄 130 システムバイオフィジオグラフおよび三栄 140 システムポリグラフに接続して行い、脳底動脈を手術顕微鏡下で観察して上記操作による動脈攣縮が認められないことを確かめた後に実験を開始した。

クモ膜下出血の作製は手術顕微鏡のもとで露出した脳底動脈の外側 3 ~ 5 mm において、100 μ 内外の動脈枝を鋭利に切截し血液を脳底動脈およびその分枝に接触させる方法を用いた。

III 結 果

1. 予備実験

本研究では脳動脈壁平滑筋の筋放電を生体から直接に、しかも連続的に記録する目的で銀電極による圧迫細胞外記録法¹¹⁾¹²⁾を用いたが、従来報告されている生理学者の方法はガラス電極を用いた細胞内記録法が多い。また、動脈としては腸間膜動脈を主たる研究対象としており、脳動脈に対して筋放電記録を試みた報告はない。そのため、著者らはまず、著者らの方法を用いて諸家が報告したと類似の血管壁平滑筋の筋放電が可能であるか否かを検索した。すなわち、諸家がもっとも多く報告している腸間膜動脈の筋放電記録を著者らの方法で記録し、諸家の報告と比較検討した。

この予備実験にはラットとモルモットを用い、気管切開に次いで気管内挿管を行い、麻酔剤の血管平滑筋に与える影響を避ける目的から succinyl-choline chloride による無動化を行い、機械呼吸のもとで実験を行った。腹部縦切開を行い、ガラス板上に腸間膜を固定し呼吸および腸蠕動の筋放電に与える影響および電極先端における腸間膜動脈のずれを防止した。

Fig. 1 上段はラットの腸間膜動脈より記録した筋放電であり、放電持続時間は 100 ~ 200 msec で 2 mV 以内の電位を示す棘波として記録された。また、同図下段はモルモットの腸間膜動脈の筋放電記録であり、放電持続時間は 100 msec 内外で 1 mV 前後の電位を示した。これら腸間膜動脈の筋放電を諸家の報告¹²⁾¹³⁾と比較すると、著者らの記録した筋放電の放電持続時間は諸家のものと類似しているが、電位は著しく低値を示した。しかし、著者らの銀電極抵抗値が 50 ~ 100 K Ω であるのに対し諸家のガラス電極抵抗値が 20 M Ω 前後であり、両者の抵抗値に大差があり、さらに、諸家の細胞内記録法と著者らの細胞外記録法との差も加味すると、これらは

Fig. 1 Pressure extracellular recordings from the wall of the mesenteric arterioles in the rat (upper) and in the guinea-pig (lower). Spike potentials were recorded, amplitude less than 2 mV and duration 100 to 200 msec

Fig. 2 Electrical activities recorded from the basilar artery induced by the intravenous injection of epinephrine in the denervated dog. Spike potentials, similar to those recorded from the wall of the mesenteric arterioles, showed the maximum discharge about a few minutes after the injection and lasted less than several minutes

当然の現象と考えられる。この予備実験によって著者らの方法で記録された電気現象は動脈壁平滑筋の筋放電であることが確認され、同時に著者らの方法にて動脈壁平滑筋の筋放電記録が可能であることも確認された。

次に、著者らの記録方法を用い、イヌの脳底動脈より自発興奮性筋放電が記録されるか否かの予備実験を行ったが、正常犬の脳底動脈壁から筋放電は記録されなかった。しかし、平滑筋の放電が除神経後に種々の薬物により誘発されるという原理を応用して、両側上頸部交感神経節の切除を行って後7～10日を経たイヌの脳底動脈を露出し、epinephrineの静脈内投与を行ったところ脳底動脈壁から筋放電が記録された。すなわち、Fig. 2 に示すごとく、epinephrine 15 μ g/kg 投与直後から出現した筋放電は2分後にその電位と頻度が最高となり、4分後には電位も頻度も減少を示し、投与後6分ではきわめて微弱な筋放電を認めるのみとなり、やがて消失する。この予備実験において観察された脳底動脈壁平滑筋の筋放電は放電持続時間が100～200 msecであり、その電位が2 mV 以内の棘波で、腸間膜動脈より記録された平滑筋の筋放電にきわめて類似している。

2. クモ膜下出血後の脳底動脈壁筋放電とその時間的推移

クモ膜下出血作製後に2相性の脳底動脈攣縮を発生させた例で、しかも脳底動脈壁の筋放電を24時間にわたり連続的に記録しえた実験例数は14例である。これら14例では、クモ膜下出血後3分前後で脳動脈攣縮が出現し、30分前後から一時脳動脈攣縮は緩解し対照動脈径の90%前後まで回復する。しかし、1時間前後から再度脳底動

Fig. 3 Typical recordings of electrical activities from the basilar artery with the vasospasm induced by experimental subarachnoid hemorrhage. These potentials appeared within a few minutes, showed the maximum discharge approximately after 10 minutes, and lasted less than 90 minutes after the hemorrhage

脈径は縮小を示し、24時間以上持続する。このような実験的クモ膜下出血によって脳底動脈壁より記録される平滑筋筋放電の典型的な1例を Fig. 3 に示した。すなわち、クモ膜下出血によって脳動脈攣縮が出現するとほぼ同時に筋放電が記録され始め、3分前後では放電持続時間100～200 msec 電位が1 mV 前後の筋放電を示し、次第に放電頻度が増加し10分前後で最高となる。その後は放電頻度も電位も減少してゆき90分前後で消失している。このように、クモ膜下出血によって導出記録された脳動脈壁筋放電の経時的变化を実験犬14例について統計学的に検討した。すなわち、各実験犬においてクモ膜下出血作製後の筋放電記録を24時間の全経過にわたり10分間隔に区切って各10分間における100 μ V 以上の筋放電数をかぞえ、これを10で除することにより各10分間における1分間の筋放電数を算出した。同様の処理を14例全例に行い、クモ膜下出血後の各時間における1分間当たりの筋放電数の平均値と標準誤差を算出して、その結果を Fig. 4 に示した。クモ膜下出血後最初の10分間における1分間当たりの100 μ V 以上の筋放電数は3～27で平均 9.4 ± 1.6 個/分であり、クモ膜下出血後10～20分では3

Fig. 4 Graph showing the correlation between the number of spikes with the amplitude of $100 \mu\text{V}$ or more, recorded from the smooth muscles of the basilar arteries in 14 dogs with biphasic vasospasm, and the time after the subarachnoid hemorrhage

~30で平均 9.9 ± 1.5 個/分である。最初の10分間と次の10分間の1分当たりの筋放電数には統計学的有意差は認められないが、クモ膜下出血作製後2~3分以内では筋放電の出現しない例が多く、また出現しても放電頻度が少ないことを考慮すると、クモ膜下出血後10分以内に筋放電頻度の最高値を示すことが多いといえる。クモ膜下出血後20~30分間の1分間当たりの筋放電数は3~20で平均 7.2 ± 1.5 個/分と減少傾向を示し、その後は漸次減少を続け120分では $100 \mu\text{V}$ 以上の筋放電のみならずすべての筋放電は消失した。このようにして消失した筋放電は、その後において再度出現することはない、イヌにおける脳動脈攣縮の chronic phase とされているクモ膜下出血後6時間および24時間では14例中のいずれにおいても筋放電はまったく記録されなかった。

Fig. 5は、クモ膜下出血後の acute phase に相当する脳底動脈攣縮の強弱が動脈壁筋放電の時間的推移に関係するか否かを検討したものである。すなわち、前記の実験犬14例を acute phase の動脈攣縮の程度によって高度群と軽度群とに2分し、この2群における筋放電数の経時的变化を Fig. 4におけると同様の操作で処理し比較した。Acute phase に高度の攣縮を示した群は acute phase における筋放電数が多いのに対し、acute phase に軽度の攣縮を示した群は acute phase の筋放電数が少ない。一方、acute phase 高度群は筋放電が80分には消失しているのに対し、軽度群は消失までに120分を要している。すなわち、acute phase の攣縮が強いものは初期に筋放電が強く出現し短時間で筋放電が消失するのに対し

Fig. 5 Graph showing the comparison between the electrical activities of the basilar arteries with marked spasm in the acute phase and those with slight vasospasm

acute phase の攣縮の弱いものは初期の筋放電は弱くその消失は遷延する傾向が見られる。

3. Epinephrine 投与による脳底動脈壁筋放電の誘発実験

実験的クモ膜下出血作製後24時間にもわたる筋放電の追跡記録によって、出血後120分以後においては手術顕微鏡下の観察で明らかに脳動脈攣縮という現象が認められたにもかかわらず、脳底動脈壁より筋放電が記録されなかった。それでさらに、この事実を確認するために以下の実験を行った。両側上頸部交感神経切除後7~10日を経た除神経犬に epinephrine を投与すると脳底動脈壁平滑筋の筋放電が誘発されることは前述した。この方法を

Fig. 6 Graph showing the experimentally induced electrical activities from the basilar arteries of denervated dogs by injection of epinephrine. In control experiments (left), spike potentials could be induced with the maximum discharge in a few minutes after the injection. In the chronic phase of vasospasm (middle and right), however, no electrical response could be induced from the arteries of the denervated dogs with obvious phenomena of so-called vasospasms

用いて除神経犬にクモ膜下出血後の脳底動脈攣縮を作製し、その chronic phase に相当する 6 時間および 24 時間後の脳底動脈壁から直接筋放電の誘発が可能か否かを検討した。

対照実験としては除神経犬でクモ膜下出血を作製しない 3 例を用い、epinephrine 15 γ /kg の静脈内投与を行った。Fig. 6 に示すごとく、対照実験では投与後 2 ~ 3 分において最高の筋放電数を示し、投与後 5 ~ 6 分にて消失する脳底動脈壁の筋放電が全例に誘発された。しかし、クモ膜下出血後 6 時間および 24 時間で明瞭な脳動脈攣縮といわれる現象を認めた各 3 例の除神経犬においては、同量の epinephrine 投与によっても、脳底動脈壁からはまったく筋放電は誘発されなかった。

IV 考 察

1951 年 Ecker と Riemenschneider⁷⁾ は破裂脳動脈瘤症例の脳血管撮影において脳主幹動脈内腔の狭小化を認め、その後の追跡でそれらの狭小化が消失していることを確認し、この可逆的現象を arterial spasm の名称で報告した。その報告以来いわゆる脳動脈攣縮の研究は臨床的ならびに実験的な両面から多数報告された。しかし、臨床例における脳動脈攣縮が脳動脈瘤破裂後 2 ~ 3 日から 2 ~ 3 週にわたり出現持続するのに対し、実験動物ではクモ膜下出血後数分以内に出現し、1 時間以内に消失するモデルしか作製できなかった。この問題に解明の手がかりを与えたのは、1968 年 Brawley ら²⁾ の実験である。彼らはあらかじめ頭蓋内で内頸動脈に小型の plethysmography を装着し、同時に前大脳動脈の分枝に糸をかけて、それらを頭蓋の外に誘導したイヌを作製して動物の状態が回復した時期に糸を牽引し小動脈を破裂させることによってクモ膜下出血を作製し、装着した plethysmography により内頸動脈の血流量を経時的に測定した。その結果、クモ膜下出血後数分以内に頭蓋内内頸動脈の血流は減少し、1 時間近く持続した後回復を示し、クモ膜下出血後 3 ~ 24 時間に再度血流減少が認められる脳動脈攣縮の 2 相性出現を証明して、前者を acute phase、後者を chronic phase と称した。その後 Simeone ら¹¹⁾ はサルを用い脳血管撮影の経時的追跡によって、クモ膜下出血後直ちに出現する acute spasm とその消失後に再び出現し 4 日間以上にわたり持続する prolonged spasm の両者の存在を指摘して、臨床でみる脳動脈攣縮が彼らの実験における prolonged spasm に相当すると述べた。これらと類似の報告はその後、Echlin⁶⁾ および Nagai ら¹⁰⁾ によってもなされており、実験動物の種類によって脳動脈攣縮の時間的推移に差は認められるが、いずれもクモ

膜下出血後 2 相性に出現することは一致しており現在では広く認められている。

一方、いわゆる脳動脈攣縮の acute phase と chronic phase とはその発生機序が異なったものであるという観点から種々の実験的報告がみられる。すなわち、第 1 にはクモ膜下腔に流出した血液成分に脳動脈攣縮の原因を求め、その生化学的分析結果から acute phase はクモ膜下出血中の serotonin により惹起され、chronic phase はある種の polypeptide によるとするものである^{8,9)}。第 2 にはクモ膜下出血による攣縮動脈壁の組織学的な変化を追跡検討し、acute phase には明確でなく、chronic phase に認められる動脈内膜および中膜の病理学的変化^{3,4)} を chronic phase の本態であるとして、chronic phase は脳動脈攣縮というよりは動脈壁の組織学的変化による動脈内腔の狭小化であるとするものである。しかし、他方では、これら動脈壁の変化が動脈攣縮の持続によって生ずる二次的現象であり、chronic phase を攣縮でないとする根拠とはならないと主張する諸家^{5,10)} もあり、いまだ意見の一致をみないのが現状である。このようにして脳動脈攣縮の acute phase と chronic phase との発生機序が異なることは証明されつつあるが、果たして acute phase も chronic phase もともに脳動脈壁平滑筋の攣縮によるものか否か、いいかえれば、脳動脈壁の機能的変化なのか器質的変化なのかという基本的問題は依然として明らかにされていない。脳動脈攣縮という現象を解明するには、まずこの基本的疑問を解明すべきであると考え、著者らは動脈壁平滑筋の機能的収縮を示す指標として平滑筋筋放電の記録を試みた。

血管壁平滑筋の筋放電を記録する方法としては細胞内記録法と細胞外記録法があり、後者には電極を血管壁に軽く接触する方法と血管壁にやや圧をかけて記録する方法がある。これら 3 種の方法を本研究に应用するために比較検討すると、圧迫細胞外記録法は Bortoff¹⁾ によって最初に考案され、Steedman¹²⁾ により生体における腸間膜動脈の筋放電記録に应用されており、細胞内記録法に比し筋放電の電位が低い欠点はあるが、細胞内記録法と同じ極性を有し相似形の波形が得られる。細胞内記録法は電極が容易に血管内腔に刺入されて出血し、また刺入操作が刺激となって動脈攣縮を発生するという欠点があり、さらに生体の動脈においてはその拍動のために電極を長時間にわたり保持することが不可能である。細胞外記録法のうち電極を動脈壁に軽く接触する方法は筋放電の電位が小さく波形も変化しやすく、さらに長時間の記録に際しては電極が動脈壁から滑脱しやすい欠点があった。このような理由から著者らは圧迫細胞外記録法を用

いた。

脳動脈壁平滑筋の筋放電を記録した報告はいまだ見られないが、著者らの方法では正常犬の脳底動脈壁から自発興奮性筋放電は記録されなかった。しかし、実験的クモ膜下出血によって脳動脈壁が出現するときには筋放電が記録された。すなわち、脳動脈壁の acute phase では攣縮出現とほぼ同時に動脈壁より 100 ~ 200 msec の筋放電持続時間を持ち、電位が 1 mV 前後の棘波として筋放電が記録され、その放電頻度はクモ膜下出血後 10 分前後で最高となり、その後、漸次減少して 120 分までには消失し、それ以後はクモ膜下出血後 24 時間の追跡記録によっても筋放電はまったく認められなかった。これらの実験結果から、クモ膜下出血による脳動脈壁の acute phase は動脈平滑筋の活動性に基づくことは明らかであり、acute phase から chronic phase への移行期にも acute phase から続行する動脈壁筋放電を認め平滑筋の活動性を示す。しかし、chronic phase ではいわゆる脳動脈壁攣縮といわれる現象が認められているにもかかわらず筋放電を示さず、さらに除神経犬における脳底動脈壁平滑筋の筋放電誘発実験によっても chronic phase ではまったく筋放電が導出記録されないという事実から、著者らは chronic phase の動脈壁平滑筋は活動性が失われていると考察した。

最後に本研究の結果に基づいて、脳動脈瘤破裂後出現する脳動脈壁の acute phase から chronic phase への移行および chronic phase 出現の機序を著者らは次のごとく考える。脳動脈壁自体の血液供給は生理的状态においては主として動脈内膜を経て壁内へ進入する動脈内血流によって行われているが、脳動脈壁の acute phase において動脈壁平滑筋が攣縮を起こし、その機能的収縮を持続するために動脈内の血流は著しく減少し、それに伴って動脈内膜を経由する動脈壁への血液供給の低下を発生し動脈壁自体が乏血状態となる。その程度と持続時間は各個体によって差はあるにせよ、動脈壁自体の乏血の結果として動脈壁の浮腫さらには種々の程度の病理学的変化を続発させ、chronic phase へ移行する。このように chronic phase は acute phase における動脈壁の二次的变化の残存持続したものであり、acute phase と異なり動脈の攣縮ではなく動脈壁の器質的变化による内腔の狭窄であると考えるのが妥当であると思う。

V 結 論

実験的クモ膜下出血による脳動脈壁攣縮についてイヌの脳底動脈を対象として平滑筋の筋放電を経時的に追跡検討し、以下のごとき知見を得た。

1. 銀電極を用いた圧迫細胞外記録法によって、脳底動脈壁平滑筋の自発興奮性筋放電は認められず、除神経犬の脳底動脈では epinephrine の静脈内投与によって筋放電が誘発される。

2. クモ膜下出血による脳動脈壁攣縮の acute phase においては脳底動脈から筋放電が活発に導出記録され、その出現開始は攣縮の発現に一致し、120 分以内に消失した。

3. クモ膜下出血後の動脈壁筋放電の時間的推移は acute phase における動脈壁攣縮の強度と相関関係を示し、高度攣縮例は acute phase の筋放電が多く比較的短時間で消失するのに対し、軽度例は acute phase の筋放電が少なく、その消失は遅延する。

4. 実験犬における脳動脈壁攣縮の chronic phase である出血後 6 時間および 24 時間においては筋放電をまったく認めないのみならず、epinephrine の静脈内投与による筋放電誘発実験によってもまったく反応を示さない。

以上の実験結果から、クモ膜下出血による脳動脈壁の acute phase は動脈壁平滑筋の機能的収縮期であり、chronic phase は平滑筋の機能的収縮によるものではなく動脈壁の器質的变化による内腔狭窄期であると考えられる。

稿を終えるに当たり、本研究に御協力をいただいた岡田忠氏に深謝いたします。

文 献

- 1) BORTOFF, A.: Electrical activity of intestine recorded with pressure electrode. *Am. J. Physiol.* 201: 209-212, 1961
- 2) BRAWLEY, B. W., STRANDNESS, D. E. & KELLY, W. A.: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 28: 1-8, 1968
- 3) CONWAY, L. W. & McDONALD, L. W.: Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 37: 715-723, 1972
- 4) CROMPTON, M. R.: The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 87: 491-510, 1964
- 5) ECHLIN, F. A.: Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. *Clin. Neurosurg.* (Baltimore) 15: 133-160, 1968
- 6) ECHLIN, F. A.: Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. *J. Neurosurg.* 35: 646-656, 1971
- 7) ECKER, A. & RIEMENSCHNEIDER, P. A.: Arteriographic demonstration of spasm of the intracra-

- nial arteries. With special reference to saccular arterial aneurysms. *J. Neurosurg.* 8: 660-667, 1951
- 8) KAPP, J., MAHALEY, M. S. & 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
 - 9) MIYAOKA, M., NODA, T., WATANABE, H. & ISHII, S.: Etiology and treatment of prolonged vasospasm. Experimental and clinical studies. *Neurol. Med. Chir.* 16 (Part II): 103-114, 1976
 - 10) NAGAI, H., SUZUKI, Y., NODA, S. & MABE, H.: Experimental cerebral vasospasm. Part 1: Factors contributing to early spasm. *J. Neurosurg.* 41: 285-292, 1974
 - 11) SIMEONE, F. A., RYAN, K. G. & COTTER, J. R.: Prolonged experimental cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.* 29: 357-366, 1968
 - 12) STEEDMAN, W. M.: Micro-electrode studies on mammalian vascular muscle. *J. Physiol.* 186: 382-400, 1966
 - 13) SPEEDEN, R. N.: Electrical activity of single smooth muscle cells of the mesenteric artery produced by splanchnic nerve stimulation in the guinea-pig. *Nature* (London) 202: 193-194, 1964