

DENEYSSEL ARAŞTIRMALAR

Omurilik Elektriksel Uyarımının Beyinde Vazospazma Etkisi

The Effect of Spinal Cord Stimulation on Cerebral Vasospasm

H. MURAT GÖKSEL, MUSTAFA GÜRELİK, İBRAHİM ÖZTOPRAK, UĞUR TURAÇLAR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji (HMG, MG), Radyoloji (İÖ) ve Fizyoloji (UT) Anabilim Dalları, Sivas

Özet: Beyinde subaraknoid kanamadan sonra ortaya çıkan vazospazm halen önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir ve etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Çevrel damar hastalığı, anjina pektoris ve kronik ağrı gibi uygulama alanları bulunan omurilik elektriksel uyarımının (OEU), beyin kan akımı üzerinde olumlu etkilerinin olduğu tesbit edilmiştir. Ancak beyinde vazospazm üzerine OEU'nun etkisi konusunda az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada OEU'nun beyinde vazospazm üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla vazospazm oluşturulmuş tavşanlarda OEU uygulanmış ve transkraniyal Doppler ultrasonografi ile OEU'nun etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçta OEU'nun beyin damarlarında genişlemeye neden olarak beyin kan akımı hızını azalttığı yani vazospazmı düzelttiği tesbit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Beyinde vazospazm, Doppler ultrasonografi, omurilik uyarımı, subaraknoid kanama

Abstract: Cerebral vasospasm is a major complication of subarachnoid haemorrhage. Hence no effective treatment exists for vasospasm, morbidity and mortality after SAH is still high. Spinal cord stimulation (SCS) is an effective method for treatment of peripheral vascular disorders, angina pectoris and some other chronic pain states. It is also reported that, SCS has a positive effect on cerebral blood flow in cerebral ischemic conditions. However, there are a few studies about the effect of SCS on cerebral vasospasm. In this study, the effect of SCS on cerebral vasospasm is investigated. Cerebral vasospasm was produced in rabbits and the effect of SCS was evaluated via transcranial Doppler ultrasonography. The result of our study is a significant decrease of cerebral blood flow velocity after SCS which points to an improvement in cerebral vasospasm.

Key Words: Cerebral vasospasm, Doppler ultrasonography, spinal cord stimulation, subarachnoid haemorrhage

GİRİŞ

Subaraknoid kanamayı (SAK) takiben ortaya çıkan ve beyin iskemisinin önemli nedenlerinden birisi olan beyinde vazospazm; SAK sonrası beyin tabanındaki geniş kapasitans arterlerin fokal ya da diffüz daralması olarak tanımlanabilir. Bu arteriyel daralmanın temel mekanizması tam olarak keşfedilememiştir ve halen uygulanan tedavi yöntemleri daha çok palyatifdir (21).

Beyinde vazospazmın tedavi seçenekleri içinde; kalsiyum kanal blokerleri, sempatolitikler, intraarteriyel papaverin uygulaması, hipertansif-hipervolemik tedavi, subaraknoid mesafeden vazospazmojenik ajanların uzaklaştırılması, balon anjioplasti, servikal sempatektomi ve ekstrakraniyal-intrakraniyal *by-pass* uygulaması vardır (7).

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda endotelin reseptör antagonistlerinin

(bosentan, PD 155080, Iloprost, BQ 610, PD 145065), excitatör aminoasit reseptör antagonistlerinin (Magnezyum sülfat, MK-801, Ketamin, Dextrorfan, Remasemid hidroklorid) vazospazm tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir (4, 12, 16, 25, 37, 38, 39).

Omurilik elektriksel uyarımı (OEU) özellikle kronik ağrıların tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır (19, 20). OEU'nun beyin iskemisi üzerine etkileri konusunda az sayıda çalışma vardır. OEU'nun sempatik aktiviteyi baskılayarak ve vazoaaktif maddelerin salınımına neden olarak vazodilatatör etkili olduğu düşünülmektedir (5, 9, 14, 15). Göksel ve ark. sempatektomiden sonra yapılan OEU'nun beyin damarlarında vazodilatasyon yaptığını tesbit etmişler ve bu sonuca göre OEU'nun vazodilatatör etkisinin sempatektomi dışında farklı bir mekanizmayla ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir (6).

Bu çalışmada, deneysel subaraknoid kanama oluşturulmuş tavşanlarda OEU'nun beyinde

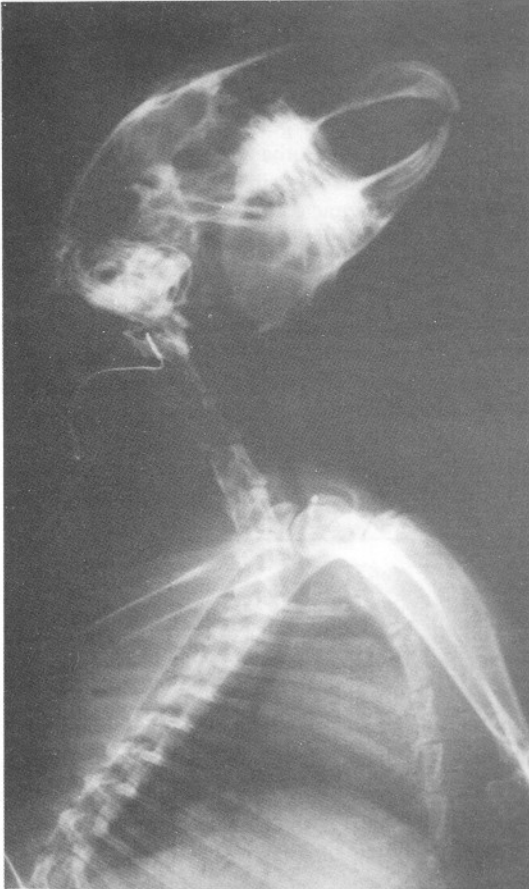
vazospazm üzerine ve dolayısıyla beyin kan akımına olan etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

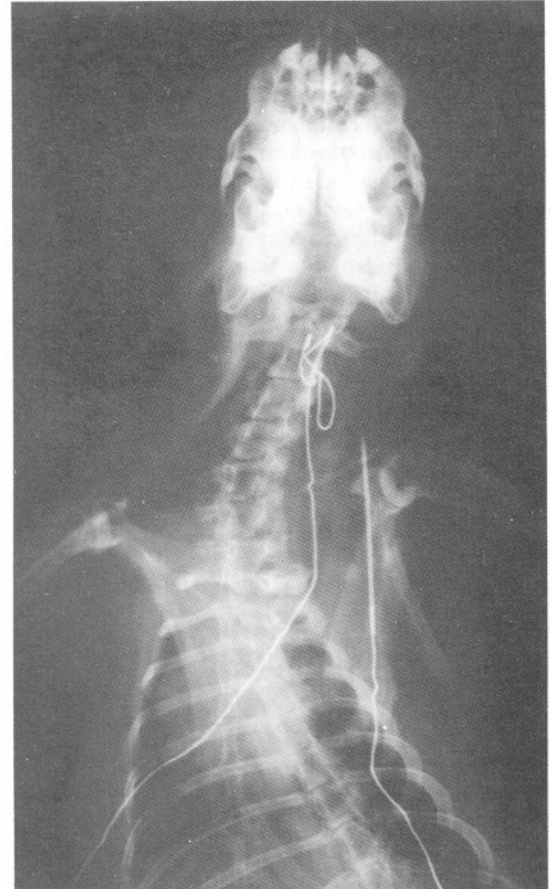
Bu çalışmada her iki cinsten 8 adet, ağırlıkları 1650-3250 gr (ort 2600 gr) arasında değişen Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Daha önce anabilim dalımızda yapılan bir çalışmadaki kontrol grubunu oluşturan 10 tavşanlı grup bu çalışmada da kontrol grubu olarak kullanıldı (6). Bu tavşanların ağırlıkları ise 1700-3200 gr (ort 2360 gr) arasında idi. Deney süresince denekler C.Ü.T.F. Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde tutuldu. Tüm denekler için çevre ısısı ve nemi aynıydı. Deney süresince serbest beslenme rejimi uygulandı. Denekler şu şekilde gruplandırıldı:

- 1.grup: Kontrol grubu
2. grup: SAK-OEU grubu

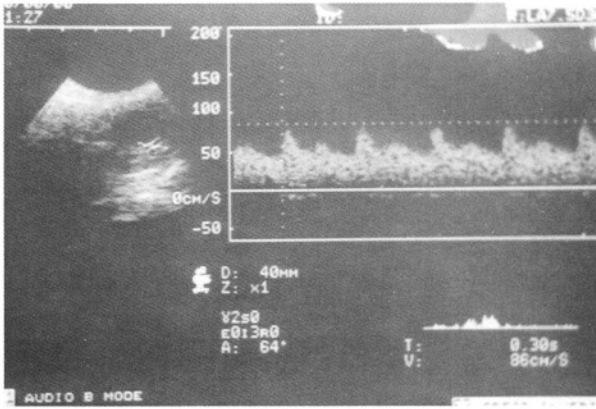
1. grupta hiçbir işlem yapılmamış deneklerde transorbital Doppler ultrasonografi (TKD) çalışması



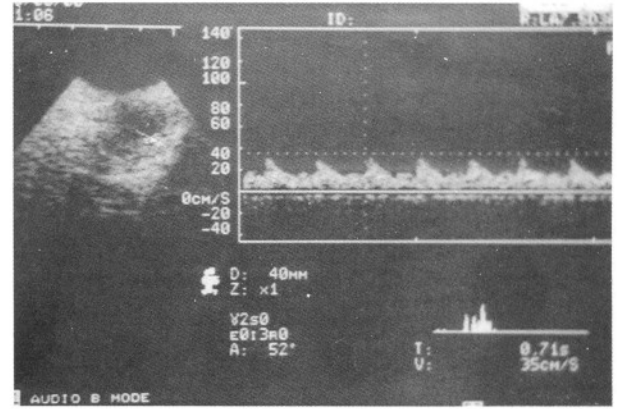
Şekil 1: Epidural mesafeye yerleştirilmiş elektrodun yan filmde görünümü.



Şekil 2: Epidural mesafeye yerleştirilmiş elektrodun ön-arka filmde görünümü.



Şekil 3: SAK Grubu OEU öncesi TKD örneği.

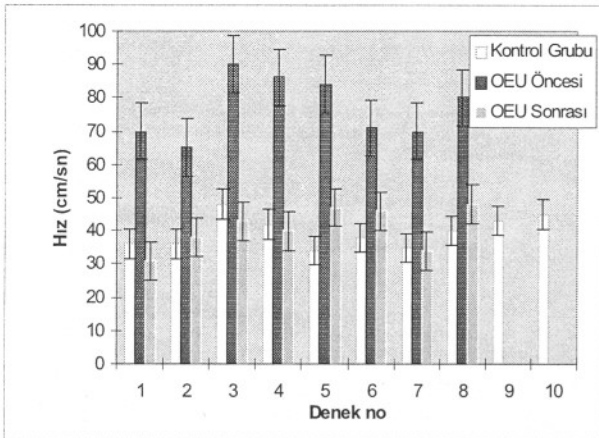


Şekil 4: SAK Grubu OEU sonrası TKD örneği.

yapıldı (6), 2. Grupta ise SAK oluşturulmuş deneklerde OEU öncesi ve sonrası TKD çalışması yapıldı.

Anestezi: Tüm deneklerde anestezi için kas içine Ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg ve Xylazine (Rompun, Bayer, Stuttgart, Almanya) 5 mg/kg dozunda uygulandı. OEU ve Doppler ultrasonografi çalışması sırasında da aynı ilaçlar aynı dozlarda kullanıldı.

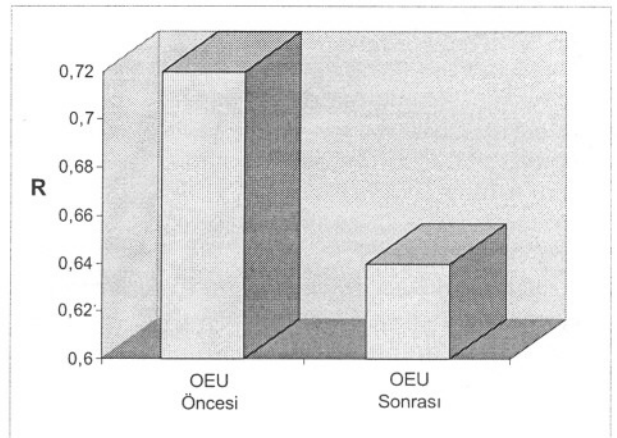
Subaraknoid Kanama Oluşturulması: 2. Gruptaki tüm deneklerin suboksipital bölgedeki tüyleri traş edildi. Daha sonra santral kulak arterleri kanüle edildi. 23G iğne ile perkütan sisternal ponksiyon yapıldı, az miktarda (0.5-1 ml) BOS aspire edildikten sonra kulak arterinden alınan heparinize edilmemiş kan 1 ml/kg miktarında 1 dakika içinde sisterna magnaya verildi. Denekler kanın subaraknoid mesafeye yayılması için 10 dakika süreyle 45° başaşağı durumda tutuldu.



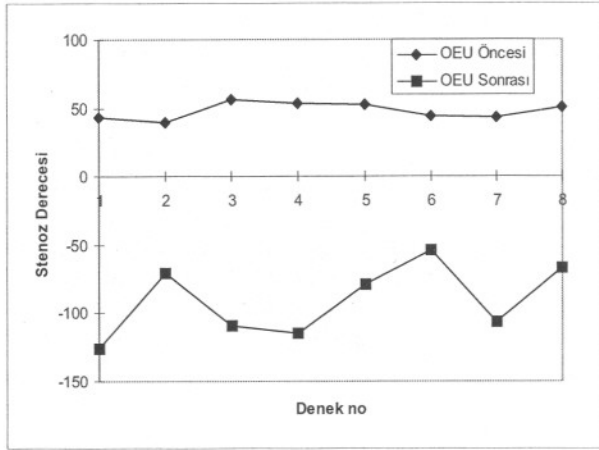
Şekil 5: Her iki grubun piksistolik hızlarının karşılaştırılması.

OUE Elektrodu Yerleştirilmesi ve Elektriksel Uyarım: Yüzüstü durumda baş fleksiyona getirilerek kranium tesbit edildi. Posterior üst servikal bölgeye orta hat kesisi yapıldı. Paravertebral kaslar subperiostal diseksiyonla sıyrılıp laminalar ortaya konuldu. Seviye tesbitinden sonra mikroskop altında sol C₂ kısmi laminektomi yapıldı. Elektrod laminektomi yapılan bölgeden C₂ laminasının altına epidural mesafeye yerleştirildi. Pasif elektrod paravertebral kas içine yerleştirilip tesbit edildi. Daha sonra katmanlar anatomik olarak kapatıldı. Şekil Elektrodun yeri tüm deneklerde düz film ile kontrol edildikten sonra (Şekil 1, 2) 20 dakika süreyle kare dalga modunda, 210 msn süreli, 80 c/s frekansta ve motor eşğin 2/3 oranında uyarım verildi (Nihon Kohden Electronic Stimulator SEN-3301) (6, 28, 35).

Transkranyal Doppler Sonografi Çalışması: TKD ölçümleri uyarımın bitiminden sonraki 15 dakika içinde yapıldı. 3.75 MHz'lik prob (General Electric



Şekil 6: SAK-OEU Grubu Ortalama R İndeks Değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 7: SAK-OEU Grubu StD'lerinin karşılaştırılması.

Radius) kullanıldı. Tüm ölçümler tek radyolog tarafından yapıldı. SAK grubunda ölçümler SAK sonrası 4. günde, OEÜ öncesinde ve sonrasında yapıldı. Deneklerin sol göz medial resesine prob yerleştirilip internal karotid arterin (İKA) intrakranial segmentinin insonasyonundan elde edilen sinyaller *real-time* olarak monitörden izlendi. En kuvvetli ve artefakt içermeyenler kaydedildi. İKA kan akımının piksistolik hızı (SV) ve enddiastolik hızı (DV) cm/sn olarak ölçüldü (Şekil 3, 4). Bu değerler kullanılarak Rezistif İndeks, Diastolik Rate (DR), Stenoz Derecesi (StD) hesaplandı (13, 31).

$Rezistif\ index = \frac{Piksistolik\ hız - Enddiastolik\ hız}{Piksistolik\ hız}$

$Stenoz\ Derecesi\ (\%) = (1 - \frac{V_1}{V_2}) \times 100$ (V_1 işlem öncesi, V_2 işlem sonrası piksistolik hız)

$Diastolik\ Rate = \frac{Enddiastolik\ hız^2}{Piksistolik\ hız}$

İstatistiksel Değerlendirme: Her iki grubun bulgularının birbirleriyle karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. İkinci grupta OEÜ öncesi ve OEÜ sonrası bulguların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı (33). $P < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Kontrol grubundaki deneklerde TKD ile ölçülen İKA akım hızları, hesaplanan R ve DR değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. SAK-OEU grubunun TKD ölçüm sonuçları Tablo II'de OEÜ öncesi ve sonrası R, DR ve StD bulguları Tablo III'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunda ölçülen ortalama piksistolik hız 39.7 cm/sn'dir. SAK grubunda OEÜ öncesi

ölçülen piksistolik hız ise 77 cm/sn'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.001$). OEÜ sonrası ölçülen ortalama piksistolik hız ise 39.6 cm/sn'dir. SAK grubunda OEÜ öncesi ve sonrası ortalama piksistolik hızlar arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.05$) (Tablo II, Şekil 5). OEÜ sonrasında piksistolik hızın düşmesi damarın genişlediğini göstermektedir.

OEÜ sonrası R index değerinin düşmesi damarda genişleme olduğunu göstermesine karşın OEÜ öncesi ve OEÜ sonrası R değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($P > 0.05$) (Tablo III, Şekil 6).

SAK-OEU grubunda OEÜ öncesi ve sonrası ortalama DR değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$) (Tablo III).

Tablo I: Kontrol Grubu TKD Bulguları (SV: Sistolik hız, DV: Diastolik hız, DR: Diastolik rate, R: Rezistif İndeks)

Denek No	SV	DV	DR	R
1	36	11	3.36	0.69
2	36	13	4.6	0.63
3	48	12	3	0.75
4	42	14	4.6	0.66
5	34	11	3.55	0.67
6	38	8	1.68	0.78
7	35	9	2.31	0.74
8	40	11	3.02	0.72
9	43	11	2.81	0.74
10	45	14	4.35	0.68
Ort.	39.7±4.4	11.4±1.8	3.3±0.9	0.7±0.04

Tablo II: SAK-OEU Grubunda TKD Ölçüm Sonuçları (SV: Sistolik hız (cm/sn), DV: Diastolik hız (cm/sn))

Denek No	OEÜ öncesi		OEÜ sonrası	
	SV	DV	SV	DV
1	70	23	31	13
2	65	8	38	8
3	90	18	43	10
4	86	41	40	13
5	84	13	47	17
6	71	16	46	19
7	70	20	34	15
8	80	30	48	18
Ort.	77±8.5	21.1±9.7	39.6±5.8	14.1±3.6

Tablo III: SAK-OEU Grubunda TKD Bulguları (R: Rezistif İndex, DR: Diastolik rate, StD: Stenoz derecesi)

Denek No	OEU Öncesi			OEU Sonrası		
	R	DR	StD	R	DR	StD
1	0.67	7.55	43.2	0.58	5.45	-125.8
2	0.87	0.98	38.9	0.78	1.68	-71
3	0.8	3.6	55.8	0.76	2.32	-109.3
4	0.52	19.54	53.8	0.67	4.22	-115
5	0.84	2.01	52.7	0.63	6.1	-78.7
6	0.77	3.6	44	0.58	7.84	-54.3
7	0.71	5.7	43.2	0.55	6.61	-105.8
8	0.62	11.25	53.3	0.62	6.75	-66.6
Ort.	0.72±0.1	5.7±5.7	47.7±5.7	0.64±0.07	5.1±2.05	-90±24

SAK-OEU Grubunda OEU öncesi ortalama StD (%) 47.7 iken OEU sonrası (%) -90.8'dir ("+" değerler damarda daralmayı, "-" değerler damarda genişlemeyi göstermektedir). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (P≤0.05) (Tablo III, Şekil 7).

TARTIŞMA

Anjiyografi beyinde vazospazmı değerlendirmede "altın standart" olarak kabul edilmesine rağmen invaziv ve zaman alıcı bir incelemedir, kolayca tekrar edilemez ve vazospazmın takibinde kullanılamaz (1, 24, 26). TKD, insanlarda beyinde vazospazmı değerlendirmek için duyarlı bir yöntem olarak geliştirilmiştir, hasta için risk taşımaması, kolay tekrar edilebilmesi ve yatak başında yapılabilmesi nedeniyle ideal ve uygun bir yöntemdir (1, 7, 8, 17, 18).

Çevrel damar hastalıkları, anjina pectoris ve intrakranial iskemik durumlarda kullanılan OEU'nun beyin kan akımındaki artışa hangi mekanizmayla sebep olduğu tam olarak anlaşılabilmiştir. Akım artışı yalnız üst servikal segmentlerin (C1-C3) uyarılmasıyla gözlenmektedir ve dorsal kolonun uyarılan tarafı ile aynı taraf hemisferde daha belirgin olmaktadır (3, 9, 10, 11, 19, 20, 22, 23).

OEU'nun sempatik aktiviteyi baskılayarak ve vazoaaktif maddelerin salınımına neden olarak vazodilatatör etkili olduğu düşünülmektedir (5, 6, 9, 14, 15). Beyin kan akımı (BKA) artışının uyarımla aynı tarafta artış göstermesi, oluşan hemodinamik değişikliklerin uzun süreli olması ve sempatektomi sonrası bile bu etkinin gözlenmiş olması basit bir aksonal reflektenden ziyade faktör ya da faktörlerin

olayda rol oynadığını düşündürmektedir. Biz bu nörohümorale etkinin, trigeminovasküler sistemle ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Sıçan, kedi ve maymunlarda beyin damarlarının trigeminal innervasyonunu Suzuki ve Arbab detaylı olarak incelemişlerdir (2, 32). Sıçanlarda trigeminal sinirin bir dalı olan nazosilyer sinirden gelen lifler Willis halkasının dallarını ve baziler arteri innerve etmektedir. Bu duyuşal lifler *substance P* (SP) ve *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP) immünoreaktivitesi göstermektedirler. Ayrıca bu peptidler trigeminal ganglionda da bulunmaktadır (2, 29, 35, 36). Bu peptidlerin her ikisi de vazodilatatör etkilidirler ve CGRP'nin etkisi daha kuvvetlidir (20). Trigeminal sinir veya ganglionun uyarımı beyinde vazodilatasyon oluşturmaktadır (27, 30, 34).

Bu bilgiler ışığında C₂ dorsal kord seviyesinden verilen elektrik uyarımının, servikal trigeminal traktus, *ana duyu nukleusu*, trigeminal ganglion ve nazosilyer sinir boyunca yayılarak beyindeki büyük damarları innerve eden duyuşal liflerde SP ile CGRP'nin serbestleşmesine neden olduğunu ve bu şekilde OEU'nun bu vazodilatatör etkisini oluşturduğunu düşünüyoruz. Elbette bu görüşün doğruluğunu göstermek için serebral damarları innerve eden bu liflerde SP ve CGRP immünoreaktivitelerinin OEU sonrası çalışılması gereklidir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, OEU'nun vazospazm gelişmiş damarda dilatasyona neden olduğunu ve beyin damarlarında kan akımını arttırdığını göstermektedir.

Sonuç olarak, normal fizyolojik koşullarda gözlenen, yüksek servikal OEU'nun beyindeki vazodilatatör etkisinin SAK sonrası vazospazm döneminde de varolduğu saptanmıştır. Mekanizması tam olarak bilinmese de, OEU anevrizmal SAK sonrası beyinde oluşan vazospazm tedavisinde bir seçenek olabilir.

Yazışma Adresi: Dr. Mustafa Gürelik
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı
58140 Sivas

KAYNAKLAR

1. Aaslid R, Huber P, Nornes H: Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler

- ultrasound. *J Neurosurg* 60: 37-41, 1984
2. Arbab MAR, Wiklund L, Svendgaard AA: Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience* 19: 695-708, 1986
 3. Augustinsson LE, Linderöth B, Mannheimer C: Spinal cord stimulation in various ischemic conditions, Illis L (ed), *Spinal Cord Dysfunction. Functional Stimulation*, cilt III, Oxford: Oxford Medical Publications, 1992: 272-295 içinde
 4. Feldman Z, Gurevitch B, Artru AA, Oppenheim A, Shohami E, Reichental E, Shapira Y: Effect of magnesium given 1 hour after head trauma on brain edema and neurological outcome. *J Neurosurg* 85: 131-137, 1996
 5. Garcia-March G, Sanchez-Ledesma MJ, Anaya J, Broseta J: Cerebral and carotid haemodynamic changes following cervical spinal cord stimulation. An experimental study. *Acta-Neurochirurgica Suppl* 46: 102-104. 1989
 6. Göksel HM, Tatlı M, Öztoprak İ, Turaçlar U, Arslan A: Yüksek servikal omurilik uyarımı ve servikal sempatektominin beyin kan akımı üzerine etkileri. *Türk Nöroşir Derg* 7: 17-23, 1997
 7. Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*, ikinci baskı, Lakeland, ABD: Greenberg Graphics Inc., 1994, 752 s.
 8. Haley EC, Kassell NF, Torner JC: A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: Angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. *J Neurosurg* 78: 548-553, 1993
 9. Hosobuchi Y: Electrical stimulation of cervical spinal cord increases cerebral blood flow in humans. *Appl. Neurophysiol* 48: 372-376, 1985
 10. Hosobuchi Y: Treatment of cerebral ischemia with electrical stimulation of the cervical spinal cord. *PACE* 14: 122-126, 1991
 11. Kanno T, Kamel Y, Yokoyama T, Shoda M, Tanji H, Nomura M: Effects of dorsal column spinal cord stimulation (DCS) on reversibility of neuronal function: experience of treatment for vegetative states. *PACE* 12: 733-8, 1989
 12. Keskil İS, Baykaner MK, Sencer H, Ataoğlu O, Ilgıt E, Erdoğan B, Ceviker N, Ercan ZS: Alteration by Iliprost of the vasospastic effects of endothelin-1 in rabbit cerebral vessels. *Neuroreport* 5: 1089-1092, 1994
 13. Landwehr P: Basic hemodynamics, Wolff KJ, Fobbe F (ed), *Color Duplex Sonography. Principles and Clinical Applications*, Stuttgart: George Thieme Verlag, 1995: 20-36 içinde
 14. Linderöth B, Gherardini G, Ren B, Lundeberg T: Severe peripheral ischemia after vasospasm may be prevented by spinal cord stimulation. A preliminary report of a study in a free-flap animal model. *Acta Neurochir Wien Suppl* 64: 101-105, 1995
 15. Linderöth B, Gherardini G, Ren B, Lundeberg T: Pre-emptive spinal cord stimulation reduces ischemia in an animal model of vasospasm. *Neurosurgery* 37: 266-272, 1995
 16. Marinov Wien MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, Pikus HJ, Harbaugh RE: Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 85: 117-124, 1996
 17. Martin NA, Doberstein C, Zane C, Caron MJ, Thomas K, Becker DP: Posttraumatic cerebral arterial spasm: Transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow, and angiographic findings. *J Neurosurg* 77: 575-583, 1992
 18. Martin N, Khanna R, Rodts G: The intensive care management of patient with subarachnoid hemorrhage, Andrews BT (ed), *Neurosurgical Intensive Care*, New York: McGraw-Hill, 1993: 291-310 içinde
 19. Matsui T, Asano T, Takakura K, Yamada R, Hosobuchi Y: Beneficial effects of cervical spinal cord stimulation on patients with impaired consciousness: a preliminary report. *PACE* 12: 718-725, 1989
 20. Matsui T, Hosobuchi Y: The effects of cervical spinal cord stimulation (cSCS) on rCBF. *PACE* 12: 830-835, 1989
 21. Mayberg MR: Intracranial arterial spasm, Wilkins RH, Rengachary SS (ed), *Neurosurgery*, cilt 2, ikinci baskı, New York: McGraw-Hill, 1996: 2245-2254
 22. Meglio M, Cioni B, Visocchi M: Cerebral hemodynamics during spinal cord stimulation. *PACE* 14: 127-130, 1991
 23. Meglio M, Cioni B, Visocchi M, Nobili F, Rodriguez G, Rosadini G, Chiappini F, Sandric S: Spinal cord stimulation and cerebral hemodynamics. *Acta Neurochir (Wien)* 111: 43-48, 1991
 24. Nelson RJ, Pery S, Hames TK, Pickard JD, Chir M: Transcranial Doppler ultrasound studies of cerebral autoregulation and subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *J Neurosurg* 73: 601-610, 1990
 25. Ram Z, Sadeh M, Shacked I, Sahar A, Hadani M: Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 22: 922-927, 1991
 26. Reutern GM, Büdingen HJ: *Ultrasound Diagnosis of Cerebrovascular Disease*, New York: Thieme Medical Publishers, 1993: 129-175 içinde
 27. Salar G, Ori C, Iob I, Costella GB, Battaglia C, Peserico L: Cerebral blood flow changes induced by electrical stimulation of the Gasserian ganglion after experimentally induced subarachnoid hemorrhage in pigs. *Acta Neurochir (Wien)* 119: 115-120, 1992
 28. Sanchez-Ledesma MJ, Garcia-March G, Gonçalves J, Broseta J: Effect of high cervical spinal cord electrical stimulation on cerebral blood flow in experimental vasospasm, Abstracts of the XIth Congress of The World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Ixtapa, Mexica, 1993: 80 içinde
 29. Scadding JW: The sensory system: Pain and painful states, Crockard A, Hayward R, Hoff JT (ed), *Neurosurgery, The Scientific Basis of Clinical Practice*, ikinci baskı, Massachusetts: Blackwell Scientific Publications, 1992: 257-289 içinde

30. Shiokawa Y: Trigeminal afferents and brainstem centers involved in the development of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: An experimental study in the squirrel monkey, Stockholm: Repro Print AB, 1992, 12 s.
31. Spetzler RF, Graham TW, Nehls DG: Overwiev of cerebral ischemia: Rationale for cerebral protection, Suzuki J (ed), Advances in Surgery for Cerebral Stroke, Stuttgart: Sspringer-Verlag, 1988:231-235 içinde
32. Suzuki N, Hardebo JE, Kahrström J, Owman CH: Effect on cortical blood flow of electrical stimulation of trigeminal cerebrovascular nerve fibres in the rat. Acta Physiol Scand 138: 307-315, 1990
33. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: Biyoistatistik, üçüncü baskı, Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 1990, 121 s.
34. Uddman R: Peptidergic innervation of the cerebrovascular bed, Edvisson L, McCulloch E (ed), Peptidergic Mechanisms in the Cerebral Circulation, London: Ellis Horwood, 1987: 15-33 içinde
35. Visocchi M, Cioni B, Vergari S, Marano G, Pentimalli L, Meglio M: Spinal cord stimulation and cerebral blood flow: An experimental study. Abstract of the Xith congress of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Ixtapa, Mexica, 99-100, 1993
36. Yaşargil MG: Intracranial arteries in Yaşargil MG: Microsurgery, George Thieme Verlag, Stttgart-New York, Vol I 54-56, 1984
37. Zuccarello M, Lewis AI, Rapoport RM: Endothelin ETA and ETB receptors in subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. Eur J Pharmacol. 259: R1-2, 1994
38. Zuccarello M, Lewis AI, Upputuri S, Farmer JB, Anderson DK: Effect of remacemide hydrochloride on subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm in rabbits. J Neurotrauma 11: 691-698, 1994
39. Zuccarello M, Soattin GB, Lewis AI, Breu V, Hallak H, Rapoport RM: Prevention of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm by oral administration of endothelin receptor antagonist. J Neurosurgery 84: 503-507, 1996