

Deneysel Subaraknoidal Kanamalarda Antifibrinolitik Maddelerin Leptomeninkslere Etkisi

Dr. Ünser ARIKAN*

Dr. Behsan ÖNOL**

Dr. Aykut ERBENGI***

G İ R İ Ő

Intrakraniyal arter anevrizma rüptürleri başta olmak üzere, çeşitli nedenlerle teşekkül eden subaraknoidal massif kanamalar ağır klinik tabloların ortaya çıkmasına ve çok kez hastaların kaybına yol açmaktadır.

Genellikle rüptür öncesi dönemde herhangi bir fonksiyonel ve organik klinik belirti vermeyen anevrizmanın rüptürü halinde acil müdahale olanağı yoktur. Ancak olay soğuduktan sonra, anevrizmalar için yegane tedavi metodu olan cerrahi yaklaşıma olanak bulunabilmektedir¹.

Intrakraniyal arter anevrizma rüptürlerinde tekrar kanama tehlikesini azaltmak ve cerrahi işlemin daha uygun bir zamana ertelenmesini sağlayabilmek amacıyla son yıllarda bazı antifibrinolitik maddeler kullanılmaktadır.^{2, 3, 4}

Hacettepe Hastaneleri Nöroşirürji kliniğimizde de böyle durumlarda antifibrinolitik maddeler kullanılmakta olup uygun ortam sağlandıktan sonra ameliyata alınan vakalardan bir kısmının leptomeninkslерinde, alışılmışın üzerinde kalınlaşmalar ve yapışıklıklar gözlenmiştir. Subaraknoidal kanamalardan sonra izlenen leptomeningial değışiklikleri antifibrinolitik maddelerin arttırıp arttır-

* Hacettepe Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

** Hacettepe Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

*** Hacettepe Tıp Fakültesi Nöroşirürji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

madığını ortaya koymak amacıyla bu çalışma deneysel olarak yapılmıştır.

MATERYEL, DENEY GRUPLARI VE METOD

Çalışmamızda deney hayvanı olarak 1750-3850 gr. ağırlıklarında (erkek ve dişi olmak üzere) 30 tavşan kullanıldı.

Deneysel subaraknoidal kanama modelinin hazırlanması için gerekli kan steril şartlarda üzerinde çalışılan tavşanın kalbinden alınarak (otojen kan) aynı hayvana intrakraniyal olarak enjekte edildi.

Antifibrinolitik madde olarak Fako ilaçları A.Ş.'nden temin edilen Transamine (trans-4-aminomethylcyclohexane carboxylic acid) intramüsküler yolla verildi⁵.

Deney Grupları :

Deneye dahil edilen 30 tavşandan 4 tanesi ön çalışma amacı ile kullanıldı, 8 tanesi deney esnasında veya sonraki saat ve günlerde narkoz ve ameliyat komplikasyonu gibi nedenlerle veya parapleji teşekkül ederek bir süre sonra öldüler. Ardakalan 18 tavşan önceden plânlanan deney süresi ve koşullarında hayatta kalabildiklerinden çalışmamızın esas materyelini oluşturmaktadır. Tablo - I de izlendiği üzere deney hayvanlarımız 3'er tavşandan oluşan 6 grup içinde toplanmaktadır.

Subaraknoidal ve intraserebral bir defa 0,5 cc. otojen kan ve 30 mg./Kg. x2x15 Transamine alan; 15 gün (II-A), 30 gün (II-B) ve 60 gün (II-C) süreyle deneye tabi tutulan tavşanlar, çalışmamızın esas deney gruplarını teşkil etmektedir. Sadece subaraknoidal ve intraserebral bir defa 0,5 cc. otojen kan alan (Transamine verilmeyen) 15 gün (I-A), 30 gün (I-B) ve 60 gün (I-C) süreyle deneye tabi tutulan tavşanlar, esas deney gruplarının kontrollerini oluşturmaktadır.

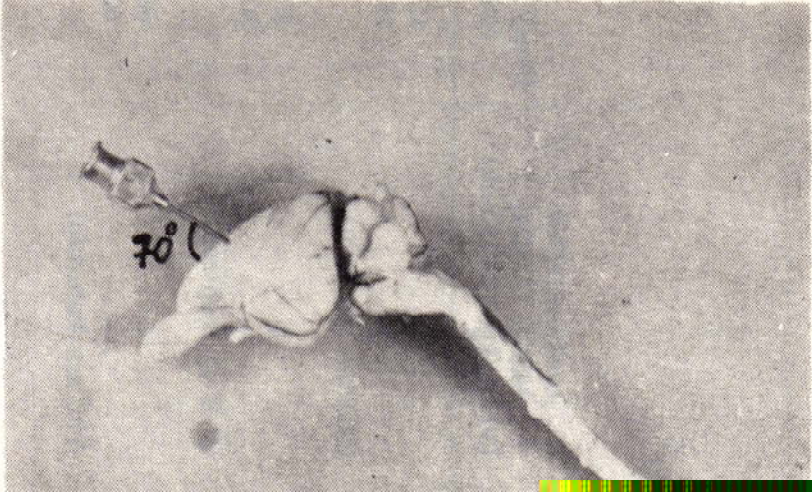
METOD

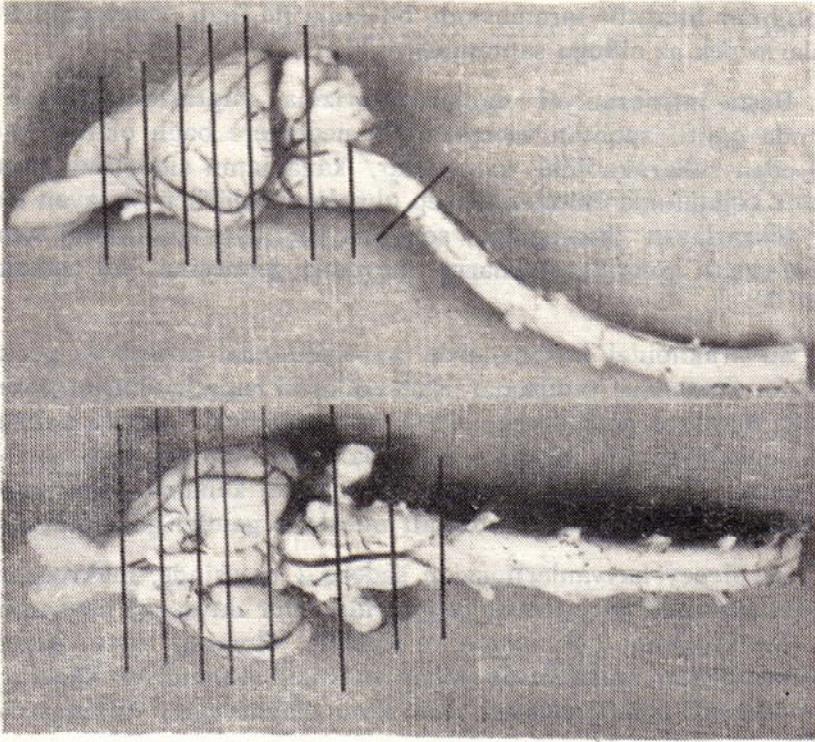
Tavşanlar, 25 mg/kg. nembotal İ.V. verilerek uyutuldu. Steril ortamda sol frontoparietal bölgede 0,5 cm. çaplı burr hole açıldı. Aynı hayvanın kalbinden alınan 0,5 cc. kan herhangi bir antikoagülan madde karıştırılmadan beyin yüzeyi ile enjektör iğnesi arasında 70 derecelik açı meydana gelecek şekilde (Şekil: 1) kafa kaidesine kadar itildi. Enjektördeki kanın 0,3 cc.si iğnenin ucu kafa kaidesine

TABLO — I
ESAS DENEY GRUPLARI

Gruplar	Tavşan Sayısı	Subaraknoidal + İntraserebral 0.5 cc. otojen kan enjeksiyonu	Antifibrinolitik Madde (AMCA) (30 mg/kg. X2X15 İ.M.)	Deneş Süresi (Gün)
II-A	3	+	+	15
I-A	3	+	- (II-A'nin kontrolü)	15
II-B	3	+	+	30
I-B	3	+	- (II-B'nin kontrolü)	30
II-C	3	+	+	60
I-C	3	+	- (II-C'nin kontrolü)	60

de iken yavaş olarak enjekte edildi. İğne geriye çekilirken (takriben 1 cm.) ardakalan 0,2 cc. kan da intraserebral olarak verildi. İğnenin ucu beyinden çıkarken geriye kan gelmemesi için giriş yeri hemen





Şekil : 2 — Mikroskopik inceleme için kesit alınan bölgeler.

BULGULAR

Makroskopik Bulgular : Deney gruplarını oluşturan 18 tavşanın beyin ve medulla spinalislerinin makroskopik tetkikinde; 9 tavşanın özellikle bazal ve servikal leptomonikslerinde kalınlaşma, 4 hayvanın leptomeninkslerinde kanamalı ve 5 tanesinde ksantokromik görünüm, 3 hayvanın ventrikül duvarında ksantokromi, 2 hayvanın ventriküler sisteminde genişleme ve 2 hayvanın da beyin kesitlerinde enjeksiyon izi saptandı.

Mikroskopik Bulgular : Tüm deney hayvanlarında tesbit edilen mikroskopik bulgular Tablo - 2 de şematize olarak özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Subaraknoidal kanamalar sonucunda ortaya çıkan tablonun ve neticelerin aydınlanması amacıyla ilk eksperimental çalışmalar 1928 de başlamıştır.¹⁰ Aradan uzun yıllar geçmiş olmasına rağmen,

yaptığımız literatür taramasında bu konu ile ilgili deneysel araştırmaların pek az olduğu saptanmıştır.^{7, 8}

Başta intrakraniyal damar anevrizma rüptürleri ve daha az oranda çeşitli spontan ve travmatik nedenlere bağlı olarak teşekkül eden subaraknoidal kanamalar, kanamanın şiddetine paralel olarak çoğunlukla ölümlere sebep olmakta; öldürücü olmayan hafif ve tekrarlayan kanamalar sonunda ise başta hidrosefali olmak üzere çeşitli komplikasyonların meydana gelmesine yol açmaktadır.^{9, 10, 11, 12}

Subaraknoidal kanamalarda subaraknoidal boşluk ve geçitlerin kan elemanları tarafından işgal edilmesi halinde akut hidrosefalinin meydana gelebileceği ileri sürülmektedir.^{12, 13} Ayrıca kanamadan sonra 6 gün ile 12 hafta arasında¹⁴, aynı konuyla ilgili ayrı bir çalışmada 3 yıl içinde¹⁴, özellikle tekrarlayan kanamalardan sonra¹⁵ konmünikan tipde geç hidrosefali meydana geldiği görülmüştür.

Biz deney hayvanlarımızdan sadece 2 tanesinde, makroskopik olarak ventrikül genişlemesi izleyebildik. Her iki deney hayvanında da skarlaşmanın çok yaygın ve şiddetli olmayışı buna karşılık leptomeningeal mesafelerde yoğun eritrosit mevcudiyeti (Şekil: 3), bu ventrikül genişlemesinin akut tipte olabileceğini telkin etmektedir.



Şekil : 3 — Leptomeninkslerde yoğun eritrosit varlığı. H-Ex200.

TABLEO — 2

Tavşan No.	İnjesiyon Yolu	Banal Menenjit	Banal Ensefalit	Ependimit	Leptomeningisler								Fe pozitif reaksiyon veren pigment			
					Kalınlaşma	Kollajen Lif Artımı	Retiküler Lif Artımı	Yerli Hücre Artımı	İtihatlı hücre Artımı	Pigment Yoğunluğu	Yapışıklık	Enjesiyon Yolu	Leptomeningisler	Korteksin yüzeysel tabakası	Dura	
82	GRUP I - A	+	-	-	+	++	++	++	++	+	+	+	+	+	-	+
401		+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
296		+	-	-	+	++	++	++	++	++	++	++	+	+	-	+
122	GRUP II-A	+	-	-	+	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+	+	-	+
148		+	-	-	+	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	+	+	+	+
222		+	-	-	+	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+	-	+
247	GRUP I - B	+	+++	+++	+	++	++	+	++	++	+	++	+	+	+	+
251		+	++	++	+	++	+	+	++	++	++	+	+	+	+	-
317		+	+	-	+	++	++	++	++	++	++	+	+	+	+	+
5	GRUP II-B	+	++	++	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+	+	+	+
60		+	+++	+++	+	+++	++	++	+++	+++	++	++	+	+	+	-
374		+	-	+	+	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+	+	+	-
12	GRUP I - C	+	-	-	+	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+	+	-	+
105		+	++	++	+	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+	+	+	+
48		+	-	-	+	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+	+	+	+
220	GRUP II-C	+	+	++	+	++	++	++	+	++	++	+	+	+	-	+
320		+	++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	+
347		+	++	++	+	++	++	++	++	++	++	+	+	+	-	+

Geç teşekkül eden kommünikan hidrosefalilere skarlaşmaların sebep olduğu ileri sürülmektedir. Geç teşekkül eden kommünikan hidrosefaliler; skarlaşmanın yaygınlığı ve şiddeti.^{19' 15} kanamaların tekrarlayıcı olması²² ve sürenin uzunluğu²⁴ ile ilişki göstermektedir.

Çalışmamızda hayvanlara bir defa kan verilmiş olması ve deneyin sadece 2 ay süreyle devam etmesi, geç hidrosefali ile ilgili zeminin hazırlanmasına imkân bırakmamıştır.

Yavaş gelişen ve masif olmayan subaraknoidal kanama vakalarında kanamanın takriben ilk 5 gününde klinik ve morfolojik olarak bir menenjit tablosu gelişmekte ve bu duruma aseptik menenjit veya aseptik hemojenik menenjit adı verilmektedir.^{10' 17}

Subaraknoidal kanamalardan hemen sonra klinik ve morfolojik olarak ortaya çıkan ve aseptik menenjit olarak adlandırılan tablonun oluş mekanizması halen tartışmalı olup tam olarak bilinmemektedir. Bagley'e göre ekstrasvaze kan elemanlarının yıkım ürünleri, özellikle kan pigmentleri araknoidal hücrelere irritasyon yapmakta ve hafif iltihabi reaksiyonun oluşumuna yol açmaktadır. Zamanla bu ortam üzerinde gelişen fibrozis ve ayrıca homosiderin birikimi araknoidal villilerde blokaja sebep olarak likörün rezorbsiyonunu bozmaktadır.^{9' 17}

Materyelimizin çeşitli deney grupları ve grupları teşkil eden deney hayvanları arasında belirgin farklar olmakla beraber morfolojik olarak leptomeninkslerde tek tek veya gruplar halinde pigment yüklü makrofajlar ve iltihabi hücreler görülmüş, yerli hücrelerde, retikülin ve kollajen liflerinde artma ve buna bağlı olarak leptomeninkslerde kalınlaşma ve pia-araknoid arasında yapışıklıklar izlenmiştir. Bu bulgular aseptik menenjit ve sebep olduğu sonuçlara uyan ve daha önce yapılan çalışmalarda saptanan bulgularla benzerlik göstermektedir.

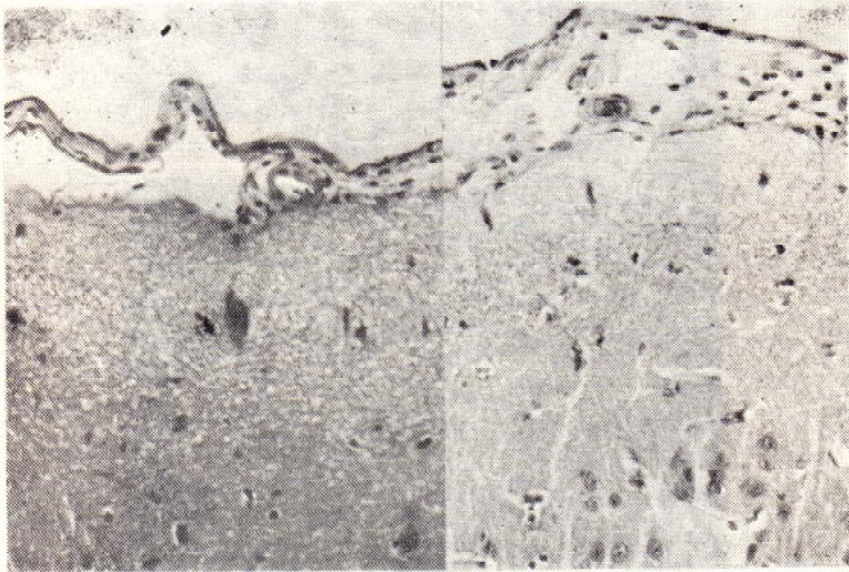
Çalışmamızın esas amacı subaraknoidal kanamalarda ekstrasvaze kanın akibeti ve irritasyonu ile oluşan komplikasyonun değerlendirilmesi olmayıp, antifibrinolitik ajanların, subaraknoidal kanamalarda meydana gelen reaksiyonları ve sonuçları etkileyip etkilemediğini saptamaktır. Bu bakımdan deney gruplarımızdan I-A,B,C kontrol grupları olarak kullanılmıştır.

Günümüzde, damar anevrizma rüptürlerinin sebep olduğu subaraknoidal kanamaların kontrol altına alınması amacıyla antifibrinolitik ajanlar kullanılmaktadır.^{29' 31' 41' 28} Bu maddelerin subaraknoidal mesafenin kan elemanlarından temizlenmesini engelleyebileceği

ve böylece araknoidit derecesi ile tehlikesini arttırabileceği ifade edilmektedir.”⁸ Ayrıca Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji kliniği ve Patoloji bölümünde bu yönde şüphe uyandırıcı gözlemler mevcuttur. Yaptığımız literatür taramasında bu konuyla ilgili olmak üzere sadece tek bir deneysel çalışmaya rastlanılmıştır⁸.

3-1 Ewald ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, köpeklerin sisterna magnalarına bir kez 2 cc. otojen kan verilerek subaraknoidal kanama modeli hazırlanmış, oral veya intravenöz günlük 300 mg./kg. EACA 10 gün süre ile verildikten sonra hayvanlar deneyin 15., 30., 60. ve 120. günlerinde morfolojik tetkike tabi tutulmuştur. Sonuç olarak leptomeninkslerde kalınlaşma, inflamatuvar hücreler ve hemosiderinle yüklü makrofajlar görülmüş, sadece kan verilenlerle hem kan ve hem de EACA verilenler arasında farklılık saptanmamıştır. Ayrıca spesifik olarak hidrosefalus yapacak kadar adeziv araknoidit teşekkülü müşahade edilmemiştir⁸.

Otojen kan enjeksiyonundan hemen sonra başlayıp 15 gün süre ile Transamine verilen II-A grubu tavşanların leptomeninkslerinde bu grubun kontrolü sayılan ve yalnız kan verilen I-A deney grubu hayvanlarına oranla kalite bakımından aynı fakat miktar bakımından artmış bulgular (Şekil: 4) saptamamız ve aynı şekilde

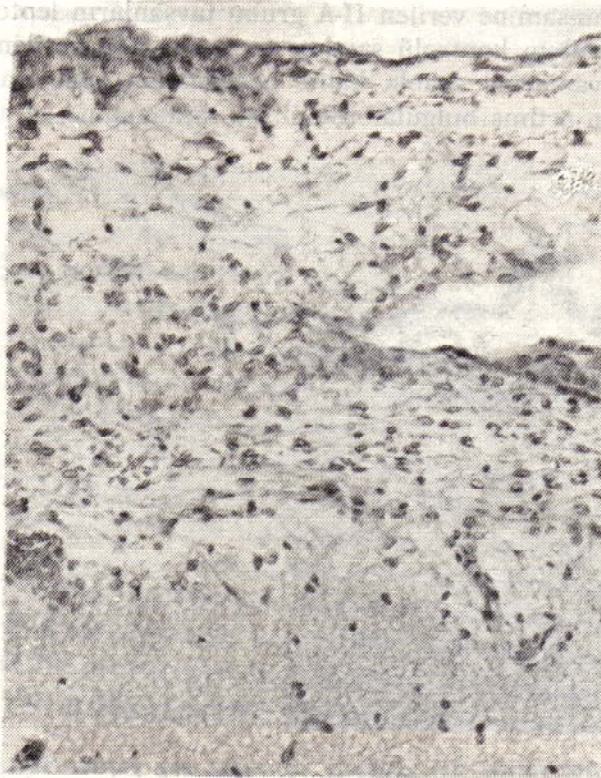


Şekil: 4 — Sol yarıda (I-A grubuna ait) hafif, sağ yarıda (II-A grubuna ait) belirgin leptomeningial kalınlaşma H-Ex200.

II-B grubu tavşanların leptomeninkslerinde kontrolü olan I-B ye oranla yine artmış bulgular tesbit etmiş olmamız (Şekil 5), antifibrinolitik ajanın leptomeningeal fibrozisi ve yapışıklıkları şiddetlendirdiği kanısını uyandırmıştır. Fakat 2 ay süreyle deneye tabi tutulan II-C grubu deney hayvanlarında elde edilen bulgular bu kamuya ters düşmektedir. II-C grubu deney hayvanlarının leptomeninkslerinde izlenen bulguların bu grubun kontrolü olan I-C grubu hayvanlarından belirgin ölçüde hafif oluşu kesin son sözü söylemeye imkân vermemektedir.

I-C grubu deney hayvanlarından elde edilen ve ilk 2 grubun kontrolleri ile olan sonuçlara ters düşen bulguların nedenini izah etmek oldukça güç olmakla beraber, deneylerimizde kullanılan hayvanların cins, yaş ve ağırlıklarının standart olmayışının sonuçları etkilediği düşünülebilir.

Ewald ve arkadaşlarının⁶ aynı amaçla farklı meteryel ve metod uygulayarak yaptıkları çalışmada, antifibrinolitik ajanın suba-

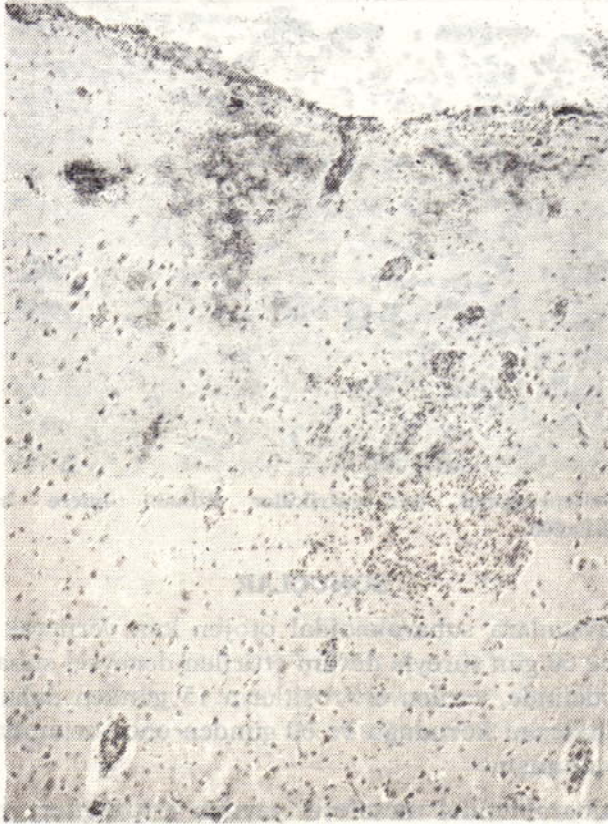


Şekil : 5 — Leptomeninkslerde aşırı kalınlaşma (II-B grubuna ait) H-Ex200.

raknoid kanamalardaki reaksiyon ve sonuçları üzerinde herhangi bir etki saptamamış olmaları ve bunun dışında bu konu ile ilgili herhangi bir çalışmanın bulunmayışı yorumumuzu daha da güçleştirmektedir.

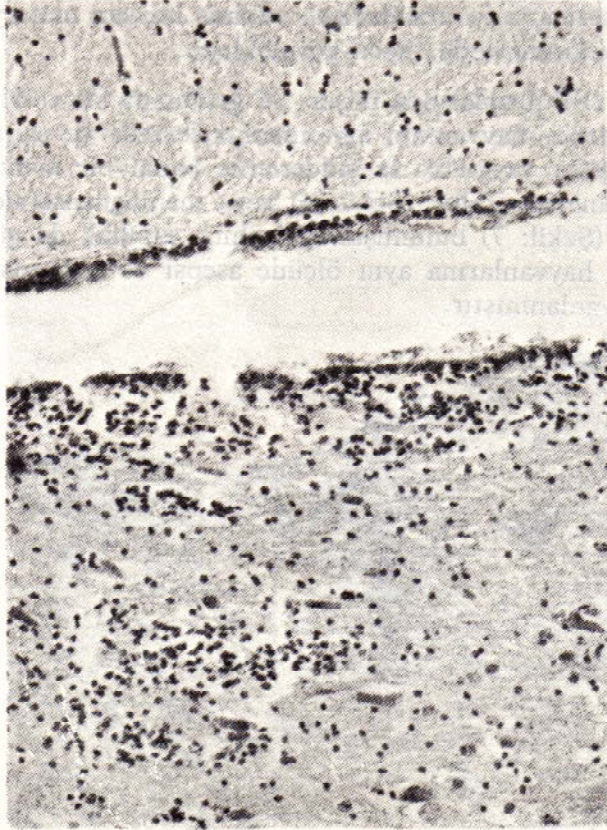
II-A ve II-B grubu hayvanlarında izlediğimiz sonuçların değer kazanabilmesi için iyi standardize edilmiş hayvan materyeli ile deneyin tekrarlanması fayda görmektedir.

I-B ve II-B gruplarında ikişer, I-C grubunda bir ve II-C grubunda da üç deney hayvanının leptomeninklerinde ve santral organlarında değişik yaygınlık ve şiddetlerde banal bir menenjit, ensefalit, meningoensefalit (Şekil: 6) veya meningoensefalomyelit ve ependimit (Şekil: 7) bulunmasının izahını yapmak da güçtür. Zira tüm deney hayvanlarına aynı ölçüde asepsi ve antisepsi kaideleri dikkatle uygulanmıştır.



eŞkil : 6 — Leptomeninklerde yaygın, beyin dokusu içinde odaklar halinde iltihabi hücre infiltrasyonu (Banal meningoensefalit) H-Ex75.

Ön deney grubunda kontrol amacıyla tetkik edilen 2 tavşandan birinde de benzer bulguları izlemiş olmamız, bu değişikliklerin neye bağlı olmaksızın; ya deney hayvanları laboratuvarının ortamından, ya da laboratuvara gelmeden önce kazanılmış enfeksiyondan olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil : 7 — Subependimal, paraventriküler iltihabi hücre infiltrasyonu H-Ex200.

SONUÇLAR

1 — Tavşanlara subaraknoidal otojen kan verilerek oluşturulan; 15, 30 ve 60 gün süreyle devam ettirilen deneysel subaraknoidal kanama modelinde, verilen eritrositlerin 15 günden daha uzun bir süre bütünlüklerini koruduğu ve 60 günden önce ortamdaki kayboldukları saptanmıştır.

2 — Subaraknoidal mesafeye yayılan eritrositler, her zaman olmamakla beraber, bizim iki deney hayvanımızda izlendiği gibi, akut bir hidrosefalinin teşekkülüne sebep olabilmektedir.

3 — Deneysel subaraknoidal kanamadan sonra leptomeninkslerinde çok belirgin kalınlaşma ve yapışıklık görülen deney hayvanlarımızda hidrosefaliyi izliyememiş olmamız, kommünikan bir hidrosefali teşekkülü için iki aylık sürenin yeterli olmadığını göstermektedir.

4 — Deneysel subaraknoidal kanamalarda, çeşitli gruplar ve grupları teşkil eden deney hayvanları arasında belirgin farklar olmakla beraber, daima aseptik tipte bir menenjit meydana gelmektedir.

5 — İntrakraniyal anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoidal kanamalarda kullanılan antifibrinolitik maddelerden t-AMCA (trans-4-aminomethylcyclohexane carboxylic acid)'in; deneye 15 ve 30 gün süreyle tabi tutulan tavşanlarda, kontrollere (sadece subaraknoidal kanamalı tavşanlara) oranla leptomeningial kalınlaşma ve yapışıklıkları arttırdığı, deneye 60 gün süreyle tabi tutulan tavşanlarda ise aynı sonucu doğurmadığı izlenmiştir.

6 — Çeşitli gruplardaki bazı deney hayvanlarında değişik şiddet ve yaygınlıkta izlenen menenjit, meningoensefalit, meningoensefalomyelit ve ependimit gibi bulgular, deneye ilgili görülmemiştir. Benzer değişikliklerin ön çalışma grubu hayvanlardan bir tanesinde de izlenmiş oluşu, enfeksiyonun deneye bağlı olmaksızın daha önce kazanılmış olduğunu düşündürmektedir.

ÖZET

İntrakraniyal anevrizma rüptürleri sonucu teşekkül eden subaraknoidal kanamalarda, ikinci bir kanamayı önlemek ve ameliyata uygun ortamı sağlayabilmek için tedavide kullanılan antifibrinolitik maddelerin, leptomeninkslerde kanama sonucu meydana gelen değişiklikleri arttırıp arttırmadığını amaçlayan bu çalışmada; deney hayvanı olarak kullanılan 18 tavşanın subaraknoidal mesafelerine bir defaya mahsus olmak üzere 0.5 cc. otojen kan verilerek subaraknoidal kanama modeli hazırlanmış ve bunlardan 9 tanesine 15 gün süreyle günde 60 mg./kg. dozda t-AMCA verilip deneyin 15, 30 ve 60'ıncı günlerinde kontrolleriyle birlikte morfolojik olarak incelenmiştir.

15 ve 30 gün süreyle deneye tabi tutulan tavşanlarda antifibrinolitik maddenin (trans-4-aminomethylcyclohexane carboxylic acid), subaraknoidal kanamalardan sonra oluşan leptomeningial değişiklikleri arttırdığı fakat 60 gün süreyle deneye tabi tutulan tavşanlarda aynı sonucu doğurmadığı tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1 — Farhat, S.M.: Extracranial and Intracranial Vascular Disease. In Kahn, E.A., Crosby, E.C., Schneider, R.C., Taren, J.A., eds.: Correlative Neurosurgery. Springfield, Charles C Thomas, Publisher, 1969, pp. 228-252.
- 2 — Ransohoff, J., Goodgold, A.L.: Nonoperative management of aneurysms. In Youmans, J.R., ed.: Neurological surgery. Philadelphia - London - Toronto, W.B. Saunders Co., 1973, Vol. 2, pp. 724-730.
- 3 — Uihlein, A., MacCarty, C.S., Michenfelder, J.D., Terry, H.R., Daw, E.F.: Deep hypothermia and surgical treatment of intracranial aneurysms. J. Amer. Med. Ass., 195: 639-644, 1966.
- 4 — Gibbs, J.R., O'Gorman, P.: Fibrinolysis in subarachnoid haemorrhage. Postgrad. Med. J., 43: 779-784, 1967.
- 5 — Transamine'i tanıtma broşürü, Fako İlaçları A.Ş., Levent - İstanbul.
- 6 — Bagley, C.J.R.: Blood in the cerebrospinal fluid. Resultant functional and organic alterations in the central nervous system. A: Experimental data. Arch. Surg., Chicago, 17: 18-38, 1928. (Galera, G.R., Greitz, T.'den naklen).
- 7 — Bagley, C.J.R.: Blood in the cerebrospinal fluid. Resultant functional and organic alterations in the central nervous system. B: Clinical data. Arch. Surg., Chicago, 17: 39-81, 1928. (Galera, G.R., Greitz, T.'den naklen).
- 8 — Ewald, T., Ohaley, S., Jr., II., Geodrich, J., Wilkinson, R., Silver, D.: Experimental epsilon-aminocaproic acid (EACA) administration in the presence of subarachnoid blood. J. Neurosurg., 35: 657-663, 1971.
- 9 — Lougheed, W.M., Barnett, H.J.M.: Lesions producing spontaneous hemorrhage. In Youmans, J.R., ed.: Neurological surgery. Philadelphia-London-Toronto, W.B. Saunders Co., 1973, Vol. 2, pp. 709-723.
- 10 — Helpert, M., Rabson, S.M.: Sudden and unexpected natural death. III. Spontaneous subarachnoid hemorrhage. Amer. J. Med. Sci., 220: 262-271, 1950.
- 11 — Pakarinen, S.: Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. Acta Neurol. Scand., suppl., 29: 1-128, 1967. (Lougheed, W.M., Burnett, H.J.M.'den naklen).
- 12 — Brackett, C.E.: Special problems associated with subarachnoid hemorrhage. In Youmans, J.R., ed.: Neurological surgery. Philadelphia-London-Toronto, W.B. Saunders Co., 1973, Vol. 2, pp. 837-843.
- 13 — Pertuiset, B., Houtteville, J.P., George, B., Margent, P.: Dilatation Ventriculaire Précace et Hydrocéphalie consécutives à la rupture d'anévrysmes artériels sus-tentoriels. Neurochirurgia, 15: 113-126, 1972.
- 14 — Galera, G.R., Greitz, T.: Hydrocephalus in the Adult Secondary to the Rupture of Intracranial Arterial Aneurysms. J. Neurosurg., 32: 634-641, 1970.

- 15 — Hammes, E.M.: Reaction of the Meninges to Blood. Arch. Neurol. Psychiat., 52: 505-514, 1944. (Kibler, R.F., Couch, R.S.C., Crompton, M.R. den naklen)
- 16 — Jackson, I.J.: Aseptic hemogenic meningitis. Arch. Neurol. and Psychiat., 62: 572-589, 1949.
- 17 — Christensen, E.: Pathologie der intrakraniellen Blutungen, Hdb. d. Neurochirurgie, Bd. III, 702-736 (Olivecrona, H., Tönnis, W.) Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer-Verlag, 1956.
- 18 — Tovi, D.: The use of antifibrinolytic drugs to prevent early recurrent aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Acta Neurol. Scand., 49: 163-175, 1973.

Dr. Aina Löfgren
Dr. Nils-Göran Larsson

Dr. Yrjö Oksanen
Dr. Eino M. Korhonen

1973

Subarachnoidblutung bei Aneurysmen...
Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...
Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...
Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...

Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...
Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...
Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...

Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...
Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...
Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...

Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...
Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...
Die Subarachnoidblutung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hirnhautentzündung...