



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

CONTRIBUTOS DA PRESSÃO TECIDULAR CEREBRAL DE OXIGÉNIO NA MONITORIZAÇÃO MULTIMODAL INTRAOPERATÓRIA EM CIRURGIA DE ANEURISMAS

PEDRO ALBERTO PINTO DA SILVA

TESE DE DOUTORAMENTO EM MEDICINA

APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

CONTRIBUTOS DA PRESSÃO TECIDULAR CEREBRAL DE
OXIGÉNIO NA MONITORIZAÇÃO MULTIMODAL
INTRAOPERATÓRIA EM CIRURGIA DE ANEURISMAS

Doutoramento em Medicina

Pedro Alberto Pinto da Silva

Porto, 2023

Orientador

Prof. Doutor Rui Manuel Cardoso Vaz

Professor Catedrático Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Chefe de Serviço de Neurocirurgia, Diretor do Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar Universitário São João

Coorientador

Prof. Doutor António Luís do Carmo Cerejo

Professor Associado Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Chefe de Serviço de Neurocirurgia, Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar Universitário São João

Instituições de Acolhimento

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Centro Hospitalar Universitário São João

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, no âmbito do Programa Doutoral em Medicina.

“A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação”

Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto

Decreto nº 19337, de 29 de janeiro de 1931 – Artigo 48º § 3º

JÚRI DA PROVA DE DOUTORAMENTO

Programa Doutoral em Medicina

Presidente do Júri

Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira, MD PhD

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Vogal Externo à Universidade do Porto

Cláudia Maria Coelho de Faria, MD PhD

Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Vogal Externo à Universidade do Porto

Karl Schaller, MD PhD

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Genebra

Vogal Orientador

Rui Manuel Cardoso Vaz, MD PhD

Professor Catedrático Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Vogal

Maria Leonor Martins Soares David, MD PhD

Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Vogal

Lia Paula Nogueira Sousa Fernandes, MD PhD

Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Vogal

Maria Celeste Pinheiro Dias Ferreira, MD PhD

Professora Associada Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA

Professores Catedráticos Efetivos (por antiguidade)

Patrício Manuel Vieira Araújo Soares Silva
Alberto Manuel Barros da Silva
José Henrique Dias Pinto de Barros
Maria Fátima Machado Henriques Carneiro
Maria Dulce Cordeiro Madeira
Altamiro Manuel Rodrigues Costa Pereira
Manuel Jesus Falcão Pestana Vasconcelos
João Francisco Montenegro Andrade Lima Bernardes
Maria Leonor Martins Soares David
Rui Manuel Lopes Nunes
José Manuel Pereira Dias de Castro Lopes
Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira
Raquel Ângela Silva Soares Lino
Fernando Manuel Mendes Falcão dos Reis
Francisco José Miranda Rodrigues Cruz
José Paulo Alves Vieira de Andrade
Jorge Manuel Silva Junqueira Polónia
José Luís Dias Delgado
Isaura Ferreira Tavares
Fernando Carlos de Landér Schmitt
Acácio Agostinho Gonçalves Rodrigues
Maria de Fátima Moreira Martel
João Tiago de Sousa Pinto Guimarães
José Carlos Lemos Machado
José Carlos de Magalhães Silva Cardoso

Professores Catedráticos Jubilados ou Aposentados

Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto
Álvaro Jerónimo Leal Machado De Aguiar
António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira

António Carlos de Freitas Ribeiro Saraiva
António José Pacheco Palha
António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira
Belmiro dos Santos Patrício
Cândido Alves Hipólito Reis
Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão
Cassiano Pena de Abreu e Lima
Deolinda Maria Valente Alves Lima Teixeira
Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira
Fernando Tavarela Veloso
Francisco Fernando Rocha Gonçalves
Isabel Maria Amorim Pereira Ramos
Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares
José Agostinho Marques Lopes
José Carlos Neves da Cunha Areias
José Eduardo Torres Eckenroth Guimarães
José Fernando Barros Castro Correia
José Manuel Costa Mesquita Guimarães
José Manuel Lopes Teixeira Amarante
Levi Eugénio Ribeiro Guerra
Luís Alberto Martins Gomes de Almeida
Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões
Manuel António Caldeira Pais Clemente
Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Manuel Machado Rodrigues Gomes
Manuel Maria Paula Barbosa
Maria Amélia Duarte Ferreira
Maria da Conceição Fernandes Marques Magalhães
Maria Isabel Amorim de Azevedo
Rui Manuel Almeida Mota Cardoso
Rui Manuel Bento de Almeida Coelho
Serafim Correia Pinto Guimarães
Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso
Walter Friedrich Alfred Osswald

À Ana.

Aos meus filhos Lourenço e Luísa.

Pela eterna diferença entre as nossas obrigações e os chamamentos que sentimos.

PREÂMBULO

A Neurocirurgia é uma desafiante arte de detalhes. Mesmo com um planeamento criterioso e toda a evolução tecnológica ao dispor de quem a pratica, a distância entre uma ação clínica brilhante e uma complicação definitivamente incapacitante continua a residir apenas em opções ou gestos cirúrgicos que duram momentos.

No percurso pessoal de um Neurocirurgião, o apelo de uma diferenciação técnica com qualidade requer tempo, devoção, energia. Exige espaço para reflexão, uma reafirmação permanente de valores morais e, para ser feita em Verdade, a assunção da responsabilidade clínica junto de pacientes e famílias. Ocorre no ambiente complexo de sistemas de saúde em mutação, com prioridades diversas, e coexiste com simultâneas vocações extra-hospitalares, com famílias em maturação e que merecem atenção. São assim fáceis a perda de foco, a dispersão da motivação intrínseca, o adiamento.

A Investigação Clínica beneficia da disponibilidade de clínicos com experiência factual no “campo de batalha” em que nos juntamos aos nossos doentes, que possam fazer a translação de um problema conceptual para o objetivo de um estudo que almeje obter evidência sobre o mesmo. Essa é uma responsabilidade que sinto como Médico, que procurei ativamente assumir com este projeto, mas que não teria a capacidade de cumprir sem a ajuda de várias pessoas, a quem devo a minha gratidão.

Ao Professor Doutor Rui Vaz, agradeço primeiro a confiança que depositou em mim nos últimos 15 anos, que não raras vezes excedeu a minha própria. Testemunhando a entrega e a disponibilidade de tempo pessoal com que o lidera, nunca subestimarei que tenha considerado o meu Doutoramento como algo de importância para o Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar Universitário São João. Agradeço também o “impulso” eficazmente empregue através de provocações recorrentes, e a compreensão pelos meus equívocos neste caminho trilhado ao meu modo. “O delicado equilíbrio da mentoria passa não por criar alguém à nossa imagem, mas por dar a alguém a oportunidade de se criar a si mesmo”. Esporadicamente, a vida traz-nos pessoas a quem, por muito que na sua ausência os procuremos homenagear com as nossas atitudes, nunca nos será possível uma verdadeira retribuição.

Ao Professor Doutor António Cerejo, agradeço o facto de ter considerado que a minha participação seria uma mais-valia para a conclusão do seu próprio projeto de Doutoramento. Essa porta que abriu quando eu era ainda médico interno obrigou-me de facto a inserir-me na Investigação Clínica, a compreender a dúvida como um sinal de conhecimento e a pensar em mim como um agente na procura de esclarecimento. A título pessoal, reconheço-lhe o puro altruísmo com que me geriu na minha formação cirúrgica e a segurança que me transmitiu ao permitir que o continuasse em muitas das “suas” cirurgias e nesta linha de investigação.

Ao Dr. António Vilarinho, agradeço antes de mais a ímpar contribuição formal para a admissão de doentes, para a gestão do processo clínico, para a aquisição e arquivo de dados, e a real qualidade do trabalho cirúrgico. Neste percurso que iniciámos a par, mantenho a esperança de o ver retomar a marcha; se assim não puder ser, que se reveja neste como um projeto também seu. Mas agradeço-lhe acima de tudo o seu exemplo diário, que fundamenta a sua capacidade superior como Médico. Na responsabilidade, na preparação cirúrgica, nos valores humanos com que me identifico e que considero estruturais para um Neurocirurgião.

À Professora Doutora Celeste Dias, agradeço a disponibilidade constante para o debate, o entusiasmo com as minhas conceptualizações metodológicas e o interesse sincero em compreender problemas e fenómenos neurocirúrgicos como seus, só justificáveis por uma intensa e inusual dedicação ao doente neurocrítico no seu todo.

À Dra. Ana Vaz Ferreira reconheço a contribuição científica e o importante encorajamento. Agradeço-lhe o generoso apoio diário, bem como ao Dr. Vasco Carvalho, mas acima de tudo a saudável “pressão” no sentido de assumir competentemente as minhas responsabilidades de orientação depois deste término. Esta demanda continua nas vossas mãos.

Ao restante Serviço de Neurocirurgia (em particular ao Professor Doutor Paulo Pereira e à Dra. Patrícia Polónia), tal como à Unidade de Cuidados Intensivos Neurocríticos do Centro Hospitalar de São João, agradeço a amizade e o solidário entorno.

À Ana, agradeço toda a cor, a postura nobre perante os sucessos e as inevitáveis inconveniências, e a transigência com as minhas prioridades pessoais nesta Viagem partilhada. Escrever contigo estes capítulos tem sido tudo, mas continuamos *absolute beginners*.

Ao Lourenço e à Luísa, por me ensinarem diariamente o que importa.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS – 3

LISTA DE FIGURAS – 5

LISTA DE PUBLICAÇÕES – 7

RESUMO – 11

SUMMARY – 15

INTRODUÇÃO – 19

I. A SUSTENTADA RELEVÂNCIA DA NEUROCIRURGIA VASCULAR - 19

II. A INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA TEMPORÁRIA NA NEUROCIRURGIA – 23

III. AS DESVANTAGENS DA CLIPAGEM TEMPORÁRIA – 27

III.I. A ISQUEMIA SECUNDÁRIA À OCLUSÃO TEMPORÁRIA – 27

III.II. A LESÃO ARTERIAL MECÂNICA – 29

IV. TENTANDO RESOLVER O ENIGMA DA LESÃO ISQUÉMICA – 32

IV.I. O FATOR TEMPO: À PROCURA DE UM NÚMERO – 32

IV.II. INTERRUPÇÕES MÚLTIPLAS: OS FATORES REPETIÇÃO E “TEMPO CUMULATIVO” – 36

IV.III. A MONITORIZAÇÃO INTRAOPERATÓRIA – 38

V. A REALIDADE ATUAL DA CLIPAGEM TEMPORÁRIA – 45

V.I. A IMPLEMENTAÇÃO DE UM QUESTIONÁRIO DIRIGIDO – 45

V.II. OS PARTICIPANTES E O CONTEXTO EM QUE SE INSEREM – 47

V.III. COMO É DE FACTO APLICADA A CLIPAGEM TEMPORÁRIA? – 48

V.IV. UMA INTERPRETAÇÃO – 51

VI. A MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO TECIDULAR DE OXIGÉNIO – 54

VI.I. PERSPETIVA HISTÓRICA – 54

VI.II. A EXPERIÊNCIA DO CENTRO HOSPITALAR SÃO JOÃO – 56

OBJETIVOS E METODOLOGIA – 59

OBJETIVOS – 59

METODOLOGIA – 61

PUBLICAÇÕES – 67

1. "REGIONAL VARIATIONS IN BRAIN OXYGENATION DURING TEMPORARY CLIPPING IN ANEURYSM SURGERY" – 67

2. "THE EFFECTS OF TEMPORARY CLIPPING AS AN EXPRESSION OF CIRCULATORY INDIVIDUALITY: ONLINE MEASUREMENT OF TEMPORAL LOBE OXYGEN LEVELS DURING SURGERY FOR MIDDLE CEREBRAL ARTERY ANEURYSMS." – 75

3. "THE IMPORTANCE OF THE TEMPORARY CLIP REMOVAL PHASE ON EXPOSURE TO HYPOXIA: ON-LINE MEASUREMENT OF TEMPORAL LOBE OXYGEN LEVELS DURING SURGERY FOR MIDDLE CEREBRAL ARTERY ANEURYSMS." – 89

3A. COMENTÁRIO #1 – 101

3B. COMENTÁRIO #2 – 105

4. "LETTER: COMMENTARY: THE IMPORTANCE OF THE TEMPORARY CLIP REMOVAL PHASE ON EXPOSURE TO HYPOXIA: ON-LINE MEASUREMENT OF TEMPORAL LOBE OXYGEN LEVELS DURING SURGERY FOR MIDDLE CEREBRAL ARTERY ANEURYSMS." – 111

4A. RESPOSTA #1 – 115

4B. RESPOSTA #2 – 119

DISCUSSÃO – 123

CONCLUSÕES – 143

PERSPETIVAS FUTURAS – 145

REFERÊNCIAS – 147

ANEXO: PUBLICAÇÕES PRÉVIAS – 167

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

ACA: Artéria cerebral anterior

ACI/ICA: Artéria carótida interna

ACM: Artéria cerebral média

AngioRMN: Angiografia por ressonância magnética nuclear

AngioTC: Angiografia por tomografia computadorizada

AUB: *“Area Under the Baseline”*

CEH: *“Cumulative Exposure to Hypoxia”*

CI: *Confidence interval*

EANS: *European Association of Neurosurgical Societies*

EEG: Eletroencefalograma

EUA: Estados Unidos da América

IC: Intervalo de confiança

ICM+®: *Intensive Care Medicine+®*

P_{bt}O₂: Pressão tecidual de oxigênio cerebral

PEM: Potenciais evocados motores

PESS: Potenciais evocados somatossensitivos

RMN: Ressonância magnética nuclear

SPECT: *Single-photon emission computerized tomography*

USB: *Universal Serial Bus*

XML: *Extensible Markup Language*

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Representação gráfica das respostas dos Neurocirurgiões sobre quanto tempo consideravam seguro interromper o fluxo sanguíneo arterial com um clip temporário em topografias específicas – 49

Figura 2. Variabilidade intraindividual avaliada pela correlação de respostas quanto aos limites de tempo considerados seguros para oclusão arterial temporária em territórios diversos – 50

Figura 3. Comparação da translação gráfica da variação de $P_{bt}O_2$ do mesmo evento intraoperatório, com uma aferição por minuto (esquerda) e com aquisição online (direita) através do ICM+® – 62

Figura 4. Exemplo de implantação de microcateter no lobo temporal superior num paciente portador de aneurisma roto da artéria cerebral média – 63

Figura 5. Características específicas das curvas de $P_{bt}O_2$ avaliadas em todos os eventos de clipagem temporária, sobrepostas a um evento de interrupção circulatória gravado em ICM+® – 65

Figura 6. Exemplo de implantação de microcateteres no lobo frontal superior num paciente portador de aneurisma da artéria comunicante anterior – 119

Figura 7. Exemplo de processamento em Microsoft Excel® de um evento de clipagem temporária – 121

Figura 8. Reconstrução gráfica de um evento de clipagem temporária tendo por base as variações de $P_{bt}O_2$ – 121

LISTA DE PUBLICAÇÕES

A presente tese de Doutoramento baseia-se nas seguintes publicações, apresentadas subsequentemente em secção própria:

Artigos Publicados

1. Silva PA, Cerejo A, Vilarinho A, Dias C, Vaz R. Regional variations in brain oxygenation during temporary clipping in aneurysm surgery. *Neurological Research*. 2012 Dec;34(10):971-6.
2. Silva PA, Dias C, Vilarinho A, Cerejo A, Vaz R. The Effects of Temporary Clipping as an Expression of Circulatory Individuality: Online Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms. *World Neurosurgery*. Aug 2021;152:e765-e775.
3. Silva PA, Dias C, Vilarinho A, Vaz Ferreira A, Cerejo A, Vaz R. The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Neurosurgery*. Apr 2022;90(4):475:484.
4. Silva PA, Vaz R. Letter: Commentaries: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Neurosurgery*. Mar 2023;92(3):e55-e56.

Artigo Submetido para Publicação

5. Silva PA, Vaz Ferreira A, Tomás AS, Polónia P, Vilarinho A, Vaz R. Vascular neurosurgeons do not concur on temporary clipping during intracranial aneurysm surgery: the results of a multinational survey.

Comentários Publicados

- 3A. Raper DMS, Abila AA. Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Neurosurgery*. Apr 2022;90(4):e84-e85.
- 3B. Wipplinger C, Wipplinger TM, Griessenauer CJ. Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Neurosurgery*. May 2022;90(5):e118-e120.

4A. Raper DMS, Abila AA. In Reply: Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Neurosurgery*. Mar 2023;92(3):e58.

4A. Wipplinger C, Wipplinger TM, Griessenauer CJ. In Reply: Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Neurosurgery*. Mar 2023;92(3):e57.

As seguintes publicações, que inseridas na mesma linha de investigação precedem aquelas acima descritas, estão disponíveis em anexo final desta dissertação:

Artigos Publicados Prévios

Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain tissue oxygenation in surgery of middle cerebral artery incidental aneurysms. *Surgical Neurology International*. Mar 2011;2:37.

Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain oxygenation in surgery of ruptured middle cerebral artery aneurysms. *Surgical Neurology International*. May 2011;2:70.

Cerejo A, Silva PA, Vilarinho A, Dias C, Vaz R. Intraoperative brain oxygenation monitoring and vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurological Research*. Mar 2012;34(2):181-6.

Adicionalmente, a presente investigação fomentou os seguintes:

Trabalhos Originais submetidos a Reunião Científica

“Concomitant intraoperative indocyanine green videoangiography and monitoring of brain oxygenation in an unruptured anterior communicating artery aneurysm”

Silva PA, Vilarinho A, Silva PS, Cerejo A, Dias C, Vaz R

EANS Meeting, Bratislava, 24 a 27 de Outubro 2012

“Searching for a measure in collateral blood flow: multimodal intraoperative monitoring during temporary occlusion in middle cerebral artery aneurysm surgery”

Silva PA, Vilarinho A, Cerejo A, Dias C, Vaz R

Neurosurgery 2013: 18th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Porto, 24 a 27 de Maio de 2013

“IS IT REALLY CLIPPED? – Evidence of collateral vascularization relevance in intraoperative indocyanine green videoangiography during a middle cerebral artery aneurysm surgery”

Silva PA, Vilarinho A, Cerejo A, Dias C, Vaz R

WFNS 15th World Congress 2013, Seoul (Coreia do Sul), 8 a 13 de Setembro de 2013

“Monitorização Multimodal durante a Interrupção Circulatória Temporária em Cirurgia de Aneurismas da Artéria Cerebral Média”

Silva PA, Vilarinho A, Cerejo A, Dias C, Vaz R

29º Congresso Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia. Coimbra, 23 a 25 de Maio de 2013

“Edema Encefálico Pseudo-hipóxico Após Clipagem Microcirúrgica de Aneurisma Incidental da Artéria Cerebral Média”

Silva PA, Polónia P, Vilarinho A, Cerejo A, Vaz R

29º Congresso Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia. Coimbra, 23 a 25 de Maio de 2013

“Efeito da Interrupção Circulatória Temporária (e sua Cessação) na Pressão Tecidual de Oxigénio Temporal em Cirurgia de Aneurismas da Bifurcação da Artéria Cerebral Média: uma Análise de Curvas”

Silva PA, Vilarinho A, Cerejo A, Dias C, Vaz R

NEURO 2017. Funchal, 1 a 3 de Junho de 2017

“Temporal Lobe Oxygenation during (and after) Temporary Clipping for Middle Cerebral Artery Aneurysm Surgery”

Silva PA, Vilarinho A, Cerejo A, Dias C, Vaz R

EANS 2017: Controversies and Solutions in Neurosurgery. Veneza (Itália), 1 a 5 de Outubro de 2017

“The Importance of the Temporary Clipping Release Phase on Exposure to Hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms” (Prémio Codman Melhor Comunicação Oral do Congresso Nacional da SPNC)

Silva PA, Vilarinho A, Cerejo A, Dias C, Vaz R

36º Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia, Porto, 9 a 11 de Setembro de 2021

RESUMO

INTRODUÇÃO

A Neurocirurgia Vascular mantém um papel de relevância inquestionável na orientação de um grande número de pacientes portadores de malformações com risco de morte e incapacidade, focando-se continuamente na otimização dos resultados e melhoria do perfil de segurança. A interrupção circulatória temporária tem uma história longa na Neurocirurgia e, quando aplicada eletivamente, associou-se a uma diminuição do risco cirúrgico global, nomeadamente daquele que decorre da rutura aneurismática durante o procedimento.

Infelizmente, a utilização de clips temporários em Neurocirurgia está também associada a um risco de isquemia cerebral (comprovada por várias séries de casos) e de lesão arterial mecânica secundária (de acordo com múltiplos modelos animais). Historicamente, os Neurocirurgiões Vasculares tentaram prevenir esta isquemia iatrogénica utilizando referências temporais tidas como seguras para a oclusão arterial. Ao longo do tempo, e apesar de progressivamente mais conservadoras, aquelas mostraram-se incapazes de a prever adequadamente. Como adjuvantes, várias técnicas de monitorização intraoperatória foram testadas no sentido de tentar reduzir a exposição do paciente, com resultados incompletamente satisfatórios.

OBJETIVOS

A presente investigação pretendeu explorar o potencial da monitorização multimodal intraoperatória em cirurgia de aneurismas intracranianos, na compreensão e prevenção de eventos deletérios relacionados com a utilização de interrupção circulatória temporária. O enfoque foi colocado em estudar detalhadamente, em tempo real, a pressão tecidual de oxigénio cerebral durante eventos de oclusão arterial e intervalos de reperfusão após a mesma.

Especificamente, definir e aplicar uma nova metodologia de aquisição e processamento que permitisse analisar pormenorizadamente as curvas de $P_{bt}O_2$, compará-las entre pacientes e

intraindividualmente. Pretendeu também acrescentar ao conhecimento atual acerca da fase de reperfusão (após remoção de clip temporário), do seu contributo para a hipoxia tecidual e assim examinar a sua relevância no contexto da Neurocirurgia Vascular. Para tal, um objetivo passou por definir medidas de exposição tecidual correspondentes à modificação do aporte de oxigénio que ocorre com a interrupção circulatória temporária, e aplicar essas mesmas medidas a todas as fases do ciclo interrupção/reperfusão.

Outros objetivos passaram por testar territórios anatómicos diversos quanto à incidência e amplitude das variações de $P_{bt}O_2$ que ocorrem com a interrupção circulatória, e obter informação sobre a aplicação autêntica da interrupção circulatória temporária em cirurgia de aneurismas por Neurocirurgias Vasculares, avaliar as vigentes divergências de opinião e opções práticas no contexto intraoperatório real.

MÉTODOS

Um questionário eletrónico com 32 perguntas foi distribuído pela *European Association of Neurological Societies*. Os dados obtidos foram analisados com vista a calcular medidas estatísticas de dispersão, procurando avaliar o nível de concordância entre Neurocirurgias acerca do tópico da interrupção circulatória temporária.

O tronco principal de investigação decorreu na forma de estudos observacionais prospetivos. Primeiro, a amplitude das variações nos valores de $P_{bt}O_2$ obtidas durante a aplicação de clips temporários foi estudada comparativamente, de acordo com a duração e topografia de interrupção circulatória, para aneurismas da artéria comunicante anterior, comunicante posterior e cerebral média.

Depois, pacientes submetidos ao tratamento microcirúrgico de aneurismas da artéria cerebral média (rotos e não rotos) foram monitorizados em tempo real com o *software Intensive Care Monitoring+*® para obtenção dos níveis de $P_{bt}O_2$ temporal (a jusante) durante a aplicação de clips temporários. Eventos separados da curva de $P_{bt}O_2$ foram identificados, extraídos e processados. Foram depois estudados para avaliar a variabilidade intraindividual e interindividual, e a potencial influência de clipagens repetidas ou de uma rutura aneurismática prévia nas suas características.

Especificamente no que concerne à fase de reperfusão, as alterações de $P_{bt}O_2$ foram analisadas e comparadas com a fase de clipagem. Foram depois definidas medidas de exposição à hipoxia, calculadas para eventos relativos a ambas as fases, e usadas num modelo para testar o impacto de as estender no tempo.

RESULTADOS

O número total de respostas ao questionário foi de 180, representando 43 nacionalidades, com medianas de 46 anos de idade, 14,5 anos como Neurocirurgião certificado e 10 anos em Neurocirurgia Vascular. A maioria dos participantes (87,8%) declarou usar clipagem temporária em cirurgia de aneurismas. Houve opiniões divergentes quanto às circunstâncias consideradas válidas para a sua aplicação e os fatores levados em consideração para sua utilização e aos limites de tempo considerados seguros para a oclusão arterial. Encontrou-se uma correlação significativa intraindividual comparando as opiniões sobre diversos territórios arteriais, mas a concordância geral entre participantes foi muito baixa.

Utilizando a durotomia frontotemporal para introdução de microcateteres, na cirurgia de aneurismas da artéria comunicante anterior foi encontrada uma diminuição significativa dos valores de $P_{bt}O_2$ em 31% dos períodos de clipagem temporário, enquanto na cirurgia de aneurismas da artéria comunicante posterior e da artéria cerebral média, reduções significativas foram identificadas em todas as aplicações de clips temporários (100%).

Na avaliação online da $P_{bt}O_2$ em aneurismas da artéria cerebral média, 86 clipagens temporárias (de 20 pacientes) foram registadas, com uma duração média de 140,8 segundos. A oclusão arterial temporária no segmento M1 da artéria cerebral média produziu trajetórias com uma morfologia específica, caracterizadas por um nível de $P_{bt}O_2$ pré-clipagem, uma curva descendente rápida em forma de sigmoide, uma sucessão de declives progressivamente angulados e um *plateau* inferior. Estas características foram altamente reprodutíveis apenas a nível intraindividual, e não variaram significativamente com clipagens repetidas. O “declive máximo” da curva correlacionou-se de um modo forte com a “amplitude” de $P_{bt}O_2$ ($p < 0,001$, $r = 0,944$).

O tempo médio adquirido por evento de reperfusão foi de 336,7 segundos. A remoção de um clip temporário produziu curvas de $P_{bt}O_2$ altamente individualizadas e com morfologia

específica que se correlacionaram com os seus eventos correspondentes da fase de clipagem, mas que se desenvolveram de um modo mais lento e menos consistente. A fase de reperfusão foi responsável por uma maior exposição cumulativa à hipoxia do que a fase de aplicação do clip no primeiro e segundo minutos de cada. No nosso modelo, a duração da fase de clipagem foi a maior responsável pela exposição total à hipoxia, e fases de reperfusão mais longas reduziram a exposição média à hipoxia.

CONCLUSÕES

As marcadas diferenças de opinião e prática em relação à clipagem temporária merecem um investimento contínuo no esclarecimento de seu papel e perfil de segurança em Neurocirurgia.

A monitorização intraoperatória de $P_{bt}O_2$ possibilita a deteção de variações significativas da oxigenação cerebral em múltiplas topografias durante a clipagem temporária. No caso específico dos aneurismas da artéria cerebral anterior, a aferição através da circunvolução frontal inferior não o permite com a mesma regularidade.

Os efeitos da oclusão arterial temporária na oxigenação do lobo temporal demonstram um alto grau de singularidade, sublinhando os benefícios potenciais de avaliar a circulação colateral disponível individual no intraoperatório. O "declive máximo" de $P_{bt}O_2$ previu a gravidade da diminuição de $P_{bt}O_2$ e esteve disponível no primeiro minuto.

Durante a fase de reperfusão, o tecido cerebral está ainda exposto a níveis de oxigénio significativamente abaixo da linha de base, revertendo por meio de um processo dinâmico e singular. Deve, portanto, ser encarado pelos Neurocirurgiões com o mesmo grau de atenção que a sua congénere da fase de clipagem.

SUMMARY

INTRODUCTION

Vascular Neurosurgery maintains an unquestionably relevant role in guiding a large number of patients with malformations at risk of death and disability, focusing continually on optimizing results and improving its safety profile. Temporary circulatory interruption has a long history in Neurosurgery and, when applied electively, has been associated with a decrease in the overall surgical risk, namely that resulting from aneurysmal rupture during the procedure.

Unfortunately, the use of temporary clips in Neurosurgery is also associated with a risk of cerebral ischemia (proved by several case series) and of secondary mechanical arterial injury (according to multiple animal models). Historically, Vascular Neurosurgeons have tried to prevent that iatrogenic ischemia by using perceived safe time references for arterial occlusion. Over time, and despite being progressively more conservative, they have proved unable to adequately predict it. As adjuvants, several intraoperative monitoring techniques have been tested in an attempt to reduce patient exposure, with incompletely satisfactory results.

OBJECTIVES

The present investigation intended to explore the potential of intraoperative invasive monitoring in intracranial aneurysm surgery, in understanding and preventing deleterious events related to the use of temporary circulatory interruption. The focus was placed on studying in detail, in real time, the cerebral tissue oxygen pressure during arterial occlusion events and reperfusion intervals after it.

Specifically, to define and apply a new acquisition and processing methodology that would allow analyzing the $P_{bt}O_2$ curves in detail, comparing them between patients and intra-individually. It also aimed at adding to the current knowledge about the reperfusion phase (after temporary clip removal), its contribution to tissue hypoxia and thus examine its relevance in the context of Vascular Neurosurgery. To this end, another aim was to define tissue exposure

measures corresponding to the change in oxygen supply that occurs with temporary circulatory interruption, and apply these same measures to all phases of the interruption/reperfusion cycle.

Other objectives were to test different anatomical territories regarding the incidence and amplitude of $P_{bt}O_2$ variations that occur with circulatory interruption, and to obtain information on the authentic application of temporary circulatory interruption in aneurysm surgery by Vascular Neurosurgeons, to evaluate the current divergences of opinion and practical options in the real intraoperative context.

METHODS

An electronic questionnaire with 32 questions was distributed by the European Association of Neurological Societies. The data obtained were analyzed with a view to calculating statistical dispersion measures, seeking to assess the level of agreement between Neurosurgeons on topics surrounding temporary circulatory interruption.

The main trunk of investigation corresponded to prospective observational studies. First, the amplitude of variations in $P_{bt}O_2$ values obtained during the application of temporary clips was studied comparatively, according to the duration and topography of circulatory interruption, for aneurysms of the anterior communicating, posterior communicating and middle cerebral arteries.

Then, patients undergoing microsurgical treatment of middle cerebral artery aneurysms (ruptured and unruptured) were monitored continuously in real time with the Intensive Care Monitoring+® software to obtain temporal $P_{bt}O_2$ levels (downstream) during the application of temporary clips. Separate events of the $P_{bt}O_2$ curve were identified, extracted and processed. They were then studied to assess intra-individual and inter-individual variability, and the potential influence of repeated clipping or previous aneurysmal rupture on their characteristics.

Specifically with regard to the reperfusion phase, changes in $P_{bt}O_2$ were analyzed and compared with the clipping phase. Measures of exposure to hypoxia were then defined, calculated for events relating to both phases, and used in a model to test the impact of extending them over time.

RESULTS

The total number of responses to the questionnaire was 180, representing 43 nationalities, with a median age of 46 years, 14.5 years as a certified Neurosurgeon and 10 years in Vascular Neurosurgery. Most participants (87.8%) reported using temporary clipping in aneurysm surgery. There were divergent opinions regarding the circumstances considered valid for its application and the factors taken into account for its use and the time limits considered safe for arterial occlusion. A significant intra-individual correlation was found comparing opinions about different arterial territories, as the overall agreement between participants was very low.

Using frontotemporal durotomy for the introduction of microcatheters, in surgery for aneurysms of the anterior communicating artery, a significant decrease in $P_{bt}O_2$ values was found in 31% of the periods of temporary clipping. During surgery for aneurysms in the posterior communicating artery and middle cerebral artery, significant reductions were identified in all temporary clip applications (100%).

Regarding the online assessment of $P_{bt}O_2$ in middle cerebral artery aneurysms, 86 temporary clips (from 20 patients) were recorded, with an average duration of 140.8 seconds. Temporary arterial occlusion at the M1 segment of the middle cerebral artery produced trajectories with a specific morphology, characterized by a pre-clipping $P_{bt}O_2$ level, a rapid sigmoid-shaped descending curve, a succession of progressively angled slopes, and a lower plateau. These features were highly reproducible only intra-individually, and did not vary significantly with repeated clipping. The “steepest slope” of the curve correlated strongly with the “amplitude” of $P_{bt}O_2$ ($p < 0.001$, $r = 0.944$).

The average time acquired per reperfusion event was 336.7 seconds. The removal of a temporary clip produced highly individualized, morphology-specific $P_{bt}O_2$ curves that correlated with their corresponding clipping phase events, but developed more slowly and less consistently. The reperfusion phase was responsible for a greater cumulative exposure to hypoxia than the clip application phase in the first and second minutes of each. In our model, the duration of the clipping phase was most responsible for the total exposure to hypoxia, and longer reperfusion phases reduced the mean exposure to hypoxia.

CONCLUSIONS

The marked differences in opinion and practice regarding temporary clipping deserve continued investment in clarifying its role and safety profile in Neurosurgery.

Intraoperative monitoring of $P_{bt}O_2$ makes it possible to detect significant variations in cerebral oxygenation in multiple topographies during temporary clipping. In the specific case of anterior cerebral artery aneurysms, measurement using the inferior frontal gyrus does not permit it with an adequate regularity.

The effects of temporary arterial occlusion on temporal lobe oxygenation demonstrate a high degree of singularity, underlining the potential benefits of assessing the individual available collateral circulation intraoperatively. The $P_{bt}O_2$ "steepest slope" predicted the severity of the $P_{bt}O_2$ decrease and was available within the first minute.

During the reperfusion phase, the brain tissue is still exposed to oxygen levels significantly below baseline, reversing through a dynamic and unique process. It should, therefore, be viewed by Neurosurgeons with the same degree of attention as its counterpart in the clipping phase.

INTRODUÇÃO

I. A SUSTENTADA RELEVÂNCIA DA NEUROCIRURGIA VASCULAR: UM EXEMPLO DE PERSEVERANÇA E EVOLUÇÃO TÉCNICA

A história da Neurocirurgia Vascular é relativamente recente quando comparada com outros ramos da Medicina, mas não menos significativa ou fascinante. Desde que se iniciou por engenhosos procedimentos de índole quase experimental, com um risco vital elevadíssimo e justificados apenas pela necessidade de contrariar doenças com um intrínseco péssimo prognóstico, evoluiu, cresceu e adaptou-se de modo a dar uma resposta tecnologicamente avançada e centrada no perfil individual do doente.

Tal como a Anatomia precede a Fisiologia e esta por sua vez a Patologia, o desenvolvimento da Neurocirurgia Vascular começou por se alicerçar no reconhecimento das características específicas da circulação cerebral, dos seus territórios de irrigação e particularidades das suas vias de acesso (desde o Polígono de Willis¹ às cisternas da base² e a todas as variantes e classificações anatómicas^{3, 4}), num trilho para o qual viriam a ser fundamentais anatomistas, radiologistas e depois cirurgiões neurológicos.

Partindo de uma era em que o estudo cadavérico foi o único método de aquisição incremental de conhecimento, e da semiologia neurológica como pilar diagnóstico prático, a translação do saber anatómico para a escala do paciente individual começou verdadeiramente com a angiografia (1927) e António Egas Moniz⁵. Deixando para trás a radiografia simples e a invasiva pneumoencefalografia, abria-se a porta para um estudo imagiológico vascular dedicado com uma qualidade sem precedente, permitindo pela primeira vez a compreensão do comportamento de malformações vasculares que antes se encontravam quase só em estudos de necropsia, bem como o planeamento individualizado do tratamento cirúrgico para malformações de dimensões mais comuns.

Foi este avanço que permitiu que se tratassem com sucesso os primeiros aneurismas carotídeos (por Norman Dott e Walter Dandy⁶) e o progresso para a compreensão das neoplasias intracranianas como tecidos singulares com neovascularização dedicada. A Neurocirurgia não mais abandonaria este foco na Anatomia cerebrovascular como um ponto de partida fundamental para a compreensão das restantes estruturas cerebrais, num percurso guiado por gigantes como Hugo Krayenbühl⁷, Mahmut Gazi Yaşargil⁸ e Albert Rhoton Jr.⁹.

Do ponto de vista tecnológico, a (r)evolução subsequente foi a da iluminação / magnificação¹⁰. Historicamente, para auxiliar a visualização de delicadas estruturas infracentimétricas num campo cirúrgico profundo, as ferramentas ao dispor de um Neurocirurgião estavam restritas a lentes simples, integradas ao longo do século XIX em lupas (inicialmente monoculares), com limitações importantes ao nível da quantidade de luz disponível e na regulação da profundidade do campo cirúrgico. Ao longo da primeira metade do século XX, a experiência prévia com microscópios utilizados habitualmente em laboratório (em investigação animal) permitiu alguma translação para o ambiente do bloco operatório, mas só depois de 1960 se normalizou este processo. A progressiva capacidade do microscópio cirúrgico de aportar magnificação controlada, luminosidade difusa pelo campo e focagem ajustáveis traria à Neurocirurgia uma ferramenta de valor insubstituível. Apesar de existirem cirurgiões de talento inquestionável e com experiência considerável na clipagem “direta” de aneurismas prévios à era do microscópio⁶, só com estas condições de trabalho foi possível explorar em detalhe a anatomia ao ponto de conseguir reduzir o risco de dano neurovascular, e de aplanar a curva de progressão para permitir que se constituísse uma nova geração de Neurocirurgiões vasculares.

Sendo que as suas origens conceptuais e as primeiras experiências animais se reportavam ao século XIX, o advento da cirurgia neuroendovascular decorreria a partir de 1964, ano em que Luessenhop e Velasquez testaram uma cânula de vidro suturada à artéria carótida externa de um humano para estender um cateter à circulação cerebral^{11, 12}. O sucesso e segurança da experiência motivaram desenvolvimentos sucessivos como o microcateter atraumático de Frei¹³, a navegação magnética¹⁴, o balão insuflável/destacável (iniciando o tratamento de aneurismas pela oclusão por balão^{15, 16}), o sistema coaxial de Debrun que transformou o tratamento das fístulas carótido-cavernosas¹⁷ e o microcateter multidireccional “Tracker”¹⁸ (de 1986) que aportou ao cirurgião endovascular a capacidade de navegar autonomamente a vasculatura cerebral. Este sistema passou a funcionar como porta de entrada preferencial para inovadores dispositivos, nomeadamente o coil destacável de Guglielmi¹⁹ (1991) que aboliu quase por

completo as complicações traumáticas dos balões intra-aneurismáticos e se tornou o *gold-standard* da abordagem endovascular aos aneurismas intracranianos, com mais de 250000 doentes tratados nas duas décadas seguintes¹¹. Ocorreu assim a popularização do método, com a percepção sustentada de uma menor invasividade e os resultados de grandes ensaios multicêntricos^{20, 21} que, apesar de questões metodológicas relevantes, demonstraram uma redução da probabilidade de morte e dependência precoces quando comparados com os do tratamento microcirúrgico. Uma mudança drástica de paradigma na orientação dos doentes com aneurismas parecia inevitável e, na viragem do século, a morte da Microneurocirurgia Vascular era tida por muitos como uma questão de tempo.

Tal ainda não ocorreu.

Primeiro, porque o enfoque se manteve na maturação técnica e na evolução tecnológica permanentes. Do lado endovascular²², desenvolveram-se agentes embólicos versáteis e com perfis de segurança melhorados²³, de modo a permitir o tratamento de malformações e fístulas arteriovenosas de grau crescente de complexidade; a emergência dos sistemas “diversores de fluxo” intraluminais (*stents* porosos de baixo perfil)²⁴ ampliou a capacidade de resposta a aneurismas complexos e mais proximais, nomeadamente petrosos ou cavernosos, e sistemas análogos intra-aneurismáticos almejam o tratamento de malformações complexas de colo largo²⁵. Na perspetiva microcirúrgica, a integração progressiva de neuronavegação, fluorescência intraoperatória com videoangiografia, ultrassonografia e (onde disponível) de angiografia intraoperatória, ofereceu uma maior capacidade de dominar em tempo real a neuroanatomia vascular do doente e controlar a eficácia no final de um procedimento.

Em segundo lugar, porque as duas modalidades não tratam necessariamente os mesmos casos no mundo real. Como exemplos, se o tratamento microcirúrgico de uma fístula carótido-cavernosa é hoje absolutamente excecional atendendo ao risco e dificuldade técnica comparativa com o tratamento endovascular, a presença de um hematoma intracerebral volumoso sobrejacente a uma malformação vascular favorecerá necessariamente uma craniotomia. Neste percurso até à individualização do tratamento, constituem-se (entre outros) fatores a idade do doente, a presença de outras malformações vasculares e a topografia ou as características anatómicas específicas da malformação. Ensaios prévios revelaram consistentemente a presença de vieses de seleção neste processo, nomeadamente através de

taxas relevantes de *cross-over* entre técnicas²⁶, e de diferenças significativas no perfil anátomo-clínico dos pacientes tratados²⁷.

Depois, porque a nossa compreensão dos resultados comparativos do tratamento das malformações vasculares beneficiou com a exposição dos pacientes tratados ao fator tempo. Desde as primeiras descrições dos resultados do tratamento endovascular dos aneurismas intracranianos se sabe que, apesar de taxas de ressangramento muito baixas, as taxas de oclusão aneurismática suboptimal são significativas e conduzem à necessidade de segundos tratamentos com maior frequência^{20, 21}, expondo o doente a um risco cumulativo ao longo do tempo. Num estudo randomizado realizado em condições virtualmente irrepetíveis no *Barrow Neurological Institute* (Phoenix, EUA), Spetzler et al.²⁸ demonstraram que não havia diferença significativa entre as técnicas nas taxas de morte e incapacidade aos 10 anos após tratamento de aneurismas intracranianos, e que a tendência inicial favorável ao tratamento endovascular se revertia dentro deste período, sugerindo um benefício potencial na clipagem microcirúrgica para indivíduos mais jovens ou com melhor estado geral, por oposição a doentes com menor expectativa de vida ou mais frágeis.

E finalmente porque, abandonando progressivamente uma lógica de estrita competição entre especialidades, os melhores centros promovem hoje estratégias centradas na complementaridade, considerando uma discussão multidisciplinar adaptada ao doente como mandatória, um novo *standard of care*²⁹.

Nesta desafiante área de trabalho, onde é inevitável debatermo-nos com as limitações da ação médica apesar de uma história rica em ganho de conhecimento e progresso tecnológico, o enfoque deve manter-se no estudo detalhado de todos os fatores que possam influenciar o resultado neurológico final, de modo a compreender ao máximo a lesão iatrogénica e reduzir a exposição dos nossos pacientes.

Um desses fatores é a interrupção circulatória temporária.

II. A INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA TEMPORÁRIA NA NEUROCIRURGIA: DA GÊNESE À GENERALIZAÇÃO

Desde os primórdios da Neurocirurgia enquanto especialidade, o contacto com malformações vasculares instáveis ou neoplasias francamente vascularizadas tornou claro o potencial benefício de interromper a circulação arterial anterógrada com vista a prevenir a morte intraoperatória por perda de volume sanguíneo³⁰.

Não sendo claro o momento em que este princípio foi eletivamente aplicado pela primeira vez, existem descrições da ligação de uma artéria carótida interna intracraniana nos anos 20 do século passado (cirurgia efetuada na Clínica Cushing)³⁰, e o desenvolvimento do *clamp* temporário intracraniano foi ocorrendo por sucessivas modificações de alternativas trazidas de outras especialidades, ganhando importância crescente no final da primeira metade do século XX³⁰⁻³³. As alternativas contemporâneas como oclusões dependentes de tração, aplicação de fio ou bandas de borracha sobre a artéria proximal foram progressivamente abandonadas nesse período, por se mostrarem menos seguras num espaço de trabalho confinado e pelo controlo inadequado de um vaso frágil e fácil de lesar³⁴.

Os desenhos primordiais dos *clips* para cirurgia de aneurismas não eram também isentos de limitações³⁵, quer pelo instrumental volumoso e pouco prático, quer pelo mecanismo baseado em “ação positiva” (aplicação de força inconstante e determinada pelo utilizador) que acarretava risco de lesão arterial direta pela pressão de encerramento³⁴. Naturalmente, desse facto decorreu uma evolução tecnológica multimodal no sentido da adoção de materiais progressivamente mais consistentes e inertes (berílio/cobre³⁴, liga de cobalto e eventualmente titânio^{36, 37}), versatilidade nas dimensões, otimização da superfície de contacto/oclusão e promoção de novos mecanismos de implementação^{32, 34, 38-50}.

Inicialmente usada apenas como arma de recurso na eventualidade de uma catástrofe intraoperatória, as descrições na literatura sobre a utilização rotineira de *clips* metálicos em cirurgia de aneurismas com o propósito de ocluir temporariamente a artéria-parental e assim reduzir a pressão interna do saco aneurismático, prevenir a sua rutura intraoperatória e/ou controlar uma hemorragia têm já mais de 60 anos^{30, 31, 34}.

Na sua revisão de 307 procedimentos microcirúrgicos sucessivos para tratamento de aneurismas intracranianos, Batjer e Samson (Universidade do Texas) objetivaram uma taxa de rutura aneurismática intraoperatória próxima dos 20%, sendo que os momentos mais propensos eram a dissecação arterial e a aplicação do clip definitivo⁵¹. Quase 40% dos pacientes que sofreram uma rutura intraoperatória não recuperaram do evento. Numa revisão extremamente crítica destes *outcomes* nefastos, uma das suas conclusões foi que “o uso eletivo de oclusão temporária tem vantagens óbvias sobre a sua instituição emergente na face de uma hemorragia aneurismática súbita. (...) A dissecação de um complexo aneurisma-artéria depois da colocação de clips temporários não deve ser comprometida por pressa indevida, (...). Certamente, o cirurgião deve proceder sem atrasos, mas o seu objetivo principal deve manter-se na exposição completa e atraumática da anatomia vascular crítica. O cirurgião deve estar ciente da passagem do tempo, mas não se distrair com anúncios repetitivos e fúteis acerca de cada minuto passado. Com a precaução e a premeditação apropriadas, a oclusão arterial temporária pode ser uma manobra muito bem tolerada que aumenta a capacidade do cirurgião de lidar com mesmo os mais difíceis casos de rutura aneurismática intraoperatória”⁵¹.

Apesar de se lhe reconhecer um risco de iatrogenia considerável, o método da interrupção circulatória temporária foi-se difundindo progressivamente pelo mundo da Neurocirurgia Vascular, assumindo cada vez mais um papel preventivo (e menos reativo) dentro do procedimento cirúrgico, com descrições de resultados não-inferiores (ou mesmo superiores) com a sua inclusão nos protocolos cirúrgicos de vários Departamentos⁵²⁻⁷⁷. Num interessante estudo prospetivo nacional sueco sobre complicações intraoperatórias em cirurgia de aneurismas, o tempo de oclusão arterial como resposta a uma rutura intraoperatória aneurismática foi aproximadamente o dobro do necessário quando utilizado de modo preventivo para auxiliar na dissecação aneurismática⁷⁸. Em ensaios comparativos diversos, a utilização de clips temporários associou-se a uma redução da taxa de aneurismas residuais nos controlos de imagem pós-operatórios⁷⁹ e à redução da taxa de rutura intraoperatória quando aplicados precocemente durante a dissecação⁸⁰, independentemente do nível de experiência do cirurgião responsável⁷⁸.

Em adição, num estudo prospetivo com 273 doentes submetidos a cirurgia por aneurisma intracraniano roto, Dhandapani et al. (Chandigarh, Índia) demonstraram que a utilização de clipagem temporária eletiva se associava a uma menor duração da mesma comparativamente à utilização de interrupção circulatória como um recurso, com uma evidente repercussão desse

facto na diminuição significativa dos resultados neurológicos desfavoráveis aos 3 meses, particularmente em doentes jovens e com bom estado prévio, e independente de outros fatores⁸¹.

Eftekhar e Morgan (Nova Gales do Sul, Austrália) reviram em 2011⁸² uma série de 1129 aneurismas não rotos em 934 doentes tratados por cirurgia, 400 dos quais (35,4%) usando interrupção circulatória temporária. Uma análise de regressão demonstrou que aneurismas de maiores dimensões, com um fundo de morfologia irregular ou localização na linha média aumentavam a probabilidade de ser necessária a utilização de clips temporários. No entanto, nenhum dos fatores estudados previu consistentemente a “não necessidade” de os aplicar. A sua conclusão foi que a necessidade potencial de utilizar clipagem temporária devia ser considerada em todos os doentes com um aneurisma.

De forma natural, a interrupção circulatória com o intuito primário de proteger a vida deu lugar a indicações variadas, muitas delas relacionadas apenas com a facilitação de passos cirúrgicos. Exemplos são a clipagem temporária de *feeders* arteriais no contexto do tratamento cirúrgico de malformações arterio-venosas⁸³⁻⁸⁸, a oclusão proximal para prevenção/controlo da hemorragia na abordagem a fístulas carótida-cavernosas⁸⁹, estabilização da parede para resolução de aneurismas *blister-like*⁹⁰⁻⁹² e/ou sutura de laceração arterial^{93, 94}, ou a técnica standard de uma anastomose microvascular^{95, 96}.

Concomitantemente, popularizou-se a variante do *trapping* (aplicação concomitante de clips temporários nos ramos aferentes e eferentes da bifurcação onde tem origem o aneurisma), tornando-se mesmo parte do *standard* de muitos departamentos como resposta a arquiteturas malformativas mais exigentes, como aneurismas gigantes ou inclusões de ramos eferentes na cúpula aneurismática^{55, 63, 97-105}. De acordo com um estudo da Universidade de Roterdão¹⁰⁶ acerca das preferências individuais sobre técnicas intraoperatórias, o uso de interrupção circulatória temporária tornou-se, a par das abordagens expandidas características da cirurgia da base do crânio, significativamente mais comum para cirurgias vasculares mais jovens.

Ao longo deste período, foram propostas alternativas técnicas com o objetivo de minorar a agressão tecidual, que por motivos diferentes não se difundiram com a mesma magnitude. A angiografia intraoperatória com oclusão arterial temporária por balão intraluminal anterógrado¹⁰⁷⁻¹¹³ oferece como vantagens o facto de permitir sucção-descompressão, um controlo proximal imediato em caso de rutura intraoperatória e a revisão da anatomia no final do procedimento^{112, 114-117}, mas a sua generalização foi limitada pelo risco trombótico, com a necessidade de manter

o paciente sob dose de heparina, e pela exigência de uma equipa rotinizada com capacidade de complementar o Neurocirurgião em contextos não necessariamente eletivos. Em adição, ensaios comparativos da lesão endotelial arterial induzida em fase aguda, quer pela oclusão temporária com cateter e balão angiográfico quer por um clip microcirúrgico, demonstraram graus de lesão equivalentes em ambas as técnicas, dependentes do tempo¹¹⁸.

Um outro método de supressão provisória do fluxo arterial passa pela administração de adenosina para indução de hipotensão severa e/ou assistolia transitórias. Descrita inicialmente como auxiliar da colheita de enxertos em *bypass* coronário, reparação de aneurismas aórticos e embolização de malformações arteriovenosas, a sua aplicação à Neurocirurgia Vascular data da viragem do século^{119, 120}. Evitando a introdução de instrumental físico e por isso permitindo uma avaliação não obstruída do campo cirúrgico (útil no caso de lacerações arteriais, por exemplo)¹²¹, apresenta também como vantagens a indução de uma rápida e profunda hipotensão com colapso do saco aneurismático praticamente imediato¹²², bem como a evicção de dano tecidual adicional em caso da parede arterial se mostrar inusualmente friável¹²³. O seu perfil de segurança foi assegurado em séries institucionais¹²⁴⁻¹³⁰, mas o seu efeito é pouco duradouro (entre 40 e 60 segundos), algo variável entre pacientes e questões sobre a sua segurança sistémica podem surgir em doentes suscetíveis^{119, 131, 132}.

De modo análogo, o uso do *Rapid Ventricular Pacing* (estímulo elétrico direto pré-determinado sobre o músculo cardíaco tornando-o temporariamente ineficaz do ponto de vista contráctil impedindo uma adequada perfusão periférica) foi debatido nos últimos anos. Apresentado inicialmente como recurso em contexto de hemorragia aguda intraoperatória¹³³, foi esporadicamente descrito o seu uso eletivo em contextos particulares. Apesar de eficaz e mais previsível do que a adenosina, a necessidade de um procedimento invasivo com ação cardíaca direta e alguns efeitos deletérios impediram a sua generalização. Requer adicionalmente um estudo cardiológico pré-operatório completo e equipas neurocirúrgica e neuroanestésica experientes, motivo pelo qual se reserva para casos eletivos e centros especializados¹³⁴.

Assim, a propagação única da clipagem temporária, à disposição da generalidade dos Neurocirurgiões (incluindo de outras áreas específicas), ubiquitário nos blocos operatórios da especialidade e conhecido de virtualmente todos os clínicos em formação, deveu-se inquestionavelmente aos seus méritos únicos. Mas sempre se lhe reconheceram perigos também.

III. AS DESVANTAGENS DA CLIPAGEM TEMPORÁRIA

III.1. A ISQUEMIA SECUNDÁRIA À OCLUSÃO TEMPORÁRIA

A aplicação de um clip temporário durante uma cirurgia craniana corresponde ao predominante contexto clínico em que a circulação arterial anterógrada convencional é propositadamente interrompida, expondo o tecido cerebral distal a um novo e potencialmente lesivo ambiente, à medida que o aporte de oxigénio passa a depender de um equilíbrio imprevisível com a circulação colateral disponível.

Esta distinta condição é a que mais se aproxima da fase inicial de um evento isquémico cerebral agudo primário, pelo que o seu estudo permite também um potencial ganho de informação relativamente à fisiologia cerebrovascular, em tempo real, numa etiologia das mais prevalentes e que é responsável por um dos maiores fardos clínicos e económicos do nosso tempo. Este evidente paralelismo é sublinhado pelo facto de estudos experimentais sobre isquemia cerebral (e sua modulação) com modelos animais se terem historicamente baseado em modelos metodológicos que incluíram a aplicação de interrupção circulatória temporária com clips microcirúrgicos¹³⁵⁻¹⁴⁷.

No contexto neurocirúrgico, desde há muito se correlaciona a interrupção circulatória com a ocorrência de lesões isquémicas cerebrais de novo¹⁴⁸, que não se limitam à perda de grande território correspondente à artéria ocluída. Pelo contrário, existe evidência a apontar no sentido de vasos eferentes de menor calibre (chamados comumente de “perfurantes”) terem uma menor capacidade de compensação, selecionando áreas anatómicas para uma maior probabilidade de isquemia¹⁴⁹⁻¹⁵⁶, quer por perda de fluxo e/ou hipoperfusão, quer por lesão traumática direta.

Em adição, a ausência de lesão isquémica com território estabelecido não exclui por completo uma resposta patofisiológica secundária à técnica. Estudos com Tomografia Computorizada por emissão de fotão único no contexto peri-operatório de doentes submetidos a cirurgia de aneurismas (com interrupção circulatória temporária) mostraram que, mesmo na ausência de uma repercussão neurológica relevante, os pacientes demonstravam um padrão

distinto de queda abrupta de perfusão no território a jusante da artéria parental, com uma recuperação completa mas que ocorre apenas 2 a 7 dias depois da cirurgia¹⁵⁷.

Hütter e Gilsbach (Aachen, Alemanha) publicaram em 1996 um estudo¹⁵⁸ sobre alterações neuropsicológicas precoces (avaliação com mediana de 5 dias pós-operatória) após 28 casos de hemorragia subaracnoideia e cirurgia para tratamento do aneurisma roto. Os seus resultados demonstraram a presença de défices cognitivos nas categorias de memória a curto e longo prazo, linguagem e funções diferentes relacionadas com a atenção. Apesar de uma dimensão amostral relativamente curta para a análise de subgrupos efetuada (que os autores admitem), a utilização de interrupção circulatória (n=18) correlacionou-se com a perda de capacidades na atenção seletiva e no estado de alerta e, na análise de regressão, a duração da interrupção circulatória associou-se significativamente com aqueles défices¹⁵⁸.

De modo congruente, numa série de 40 doentes com aneurismas da artéria comunicante anterior rotos, Akyuz et al. (Antalya, Turquia)¹⁵⁹ descreveram défices cognitivos frontais persistentes tardiamente em doentes submetidos a clipagem temporária durante o tratamento cirúrgico, particularmente em doentes com durações de oclusão mais longas do que 9 minutos.

Um outro ponto de discussão na morbilidade em relação com a clipagem temporária passa pelo conceito da indução e/ou agravamento do vasospasmo pós-hemorragico nos doentes com aneurismas, que se mantém por resolver. Kitazawa et al. (Matsumoto, Japão)¹⁶⁰ avaliaram retrospectivamente fatores relacionados com a ocorrência de vasospasmo angiográfico em aneurismas carotídeos paraclinoideus não rotos, e encontraram uma associação com a oclusão arterial temporária. O tamanho amostral foi de 30 pacientes, e o *outcome* primário foi identificado em 9 casos (apenas 3 sintomáticos). Congruentemente, numa revisão publicada em 2008 sobre 292 doentes operados por aneurisma intracraniano, Woertgen et al. (Regensburg, Alemanha)¹⁶¹ encontraram uma diferença estatisticamente significativa na ocorrência pós-operatória de vasospasmo entre grupos estruturados de acordo com a utilização (ou não) de clips temporários.

Contudo, nem todos os ensaios foram favoráveis à realidade desta associação. Num estudo baseado num modelo animal (primatas) de 1991¹⁶², Findlay et al. (Edmonton, Canadá) compararam os efeitos da colocação de um clip na artéria cerebral média com um controlo contralateral (intocado) no contexto de uma hemorragia subaracnoideia induzida artificialmente. No controlo angiográfico, encontrou-se um grau de vasospasmo significativo, mas indistinto entre

artérias de lados opostos. Os autores consideraram que o potencial aumento do risco de isquemia pós-operatória quando a cirurgia é realizada no pico do vasospasmo pós-hemorragico poderia dever-se a outros mecanismos, independentes da manipulação cirúrgica¹⁶².

Em 2018, Vesna Malinova et al. (Göttingen, Alemanha)¹⁶³ publicaram uma série de 778 doentes operados a aneurisma intracraniano, 338 (43,4%) dos quais com recurso a interrupção circulatória temporária com clips. A sua utilização não se associou a um aumento do vasospasmo ultrassonográfico, défice neurológico de novo ou lesão isquémica tardia, que foram até menos frequentes nesta coorte. Os autores concluíram que não havia razão para hesitar quanto à aplicação eletiva da técnica.

III.II. A LESÃO ARTERIAL MECÂNICA

Apesar de a isquemia ser porventura a complicação mais temida, o primeiro foco de atenção, num tempo em que ainda se procurava aferir da segurança prática da técnica, foi o impacto direto sobre o tecido vivo da artéria, alvo de descrição e estudo atentos por Neurocirurgiões.

Em 1963, Eben Alexander Jr. publicou relatos de lesões arteriais pelo clip mais utilizado à data (Mayfield-Kees³²) resultando numa secção da parede arterial quando em contacto direto com o espaço entre as abas do mesmo, notando que o dano podia ocorrer de modo diferido no tempo³⁵ e envolver as camadas mais internas sem que fosse perceptível macroscopicamente.

Esse conceito veio-se a confirmar a nível laboratorial. Num estudo de 1976 baseado num modelo animal (macaco)¹⁶⁴, clips metálicos de uso comum em Neurocirurgia foram aplicados no segmento M1 da artéria cerebral média por períodos de tempo variáveis pré-determinados. Em todos os segmentos de tempo estudados, lesões secundárias da parede arterial foram encontradas, nomeadamente alterações da densidade das células do músculo liso da camada média e degenerescência granular de fibras nervosas mielinizadas do compartimento nervoso do vaso, em particular ao nível da zona de aplicação do clip e imediatamente proximal à mesma¹⁶⁴.

No entanto, não só a camada muscular era alvo de dano mecânico. No mesmo ano, um estudo da Universidade de Maryland (EUA) avaliou com microscopia eletrónica os efeitos tecidulares da oclusão temporária da artéria carótida comum com clips neurocirúrgicos em

ratos¹⁶⁵ em que, de forma análoga, foram utilizados tempos de interrupção circulatória predefinidos e variáveis entre espécimen. Apesar de uma aparência macroscópica normal, foram encontradas alterações no endotélio arterial de todos os animais avaliados, desde simples distorções anatómicas focais até à presença de defeitos tipo cratera, compressão celular chegando à fragmentação e descontinuidade endotelial e exposição do tecido conjuntivo subendotelial, bem como à presença de plaquetas e fibrina¹⁶⁵. Demonstrando como a lesão arterial induzida por um clip se pode estender de forma coordenada a todas as camadas da parede arterial, Keskil et al. (Ankara, Turquia) publicaram em 1997 um ensaio experimental¹⁶⁶ que mostrou que a lesão adventícia e a aplicação de clips microcirúrgicos apresentavam efeitos deletérios na capacidade de resposta em relaxamento muscular do vaso e (quase paradoxalmente) do seu tónus arterial também¹⁶⁶.

Estes ensaios apontaram assim a necessidade de projetar clips com um perfil de segurança mais aceitável. Na Universidade de Pittsburgh (EUA), a mesma técnica de microscopia fora aplicada em 1978 na avaliação comparativa do dano endotelial (agudo e crónico) induzido pela aplicação de seis diferentes tipos de material de oclusão (clips neurocirúrgicos e micro-torniquetes) na artéria cerebral média de 150 cães durante 45 minutos, usando o vaso contralateral como controlo¹⁶⁷. O estudo concluiu que todos os microclips disponíveis comercialmente à data produziam um dano endotelial significativo, e que este não normalizava no tempo da avaliação pós-operatória tardia (30 dias). Em adição, incisuras e serrações na área de oclusão do clip eram deletérias pela redução efetiva da área de superfície de contacto, sugerindo-se como melhor configuração a de um clip de carga moderada pré-determinada, de metal ininterrupto e com pás relativamente amplas¹⁶⁷. Num estudo do mesmo grupo de 1979¹⁶⁸, com um modelo animal diferente (rato), maior variabilidade de marcas de clips definitivos e temporários (incluindo os clips de Yasargil, mais prevalentes ainda à data de hoje), confirmaram-se os danos tecidulares como ubiqüitários. Um ensaio sobre o impacto favorável das modificações implementadas (em novos clips) na redução do grau de disrupção endotelial foi publicado em 1981⁴².

Uma outra variável passível de modulação seria a pressão de abertura do clip. No mesmo ano, Richling et al. (Salzburgo, Áustria) estudaram comparativamente quatro diferentes pressões de abertura de clips microcirúrgicos aplicados em vasos de diâmetro diverso, num protocolo de clipagem temporária de artérias carótida comum, aorta e ilíacas com duração variável. À análise por microscopia electrónica, verificaram que o tempo de clipagem e a pressão de abertura se

associavam ao grau de lesão endotelial induzido, sublinhando a necessidade de usar clips de força intermédia ou inferior, e de prestar particular atenção à duração da oclusão¹⁶⁹. Concordando, Kühnel e Müller (Regensburg, Alemanha)¹⁷⁰ testaram comparativamente (sob microscopia ótica e eletrônica) o impacto de diferentes forças e tempos de oclusão de clips microvasculares em artérias e veias num modelo animal. Concluíram que microclips de força intermédia/baixa reduziam significativamente o dano tecidual, que a força de oclusão era mais importante do que a duração da mesma para a gravidade da lesão, e que as artérias eram mais sensíveis que as veias ao trauma induzido pelos clips¹⁷⁰.

Este esforço investigacional levou ao desenvolvimento de clips de titânio desenhados especificamente para interrupção circulatória temporária, com menor pressão de abertura, lâminas de desenho versátil e diferenciação cromática de modo a evitar erros na seleção, mantendo-se por esclarecer a questão do tempo de aplicação. Separavam-se assim os clips provisórios e definitivos, e dada a importância dos benefícios conseguidos, este risco de lesão tecidual simplesmente não foi suficiente para impedir a generalização da técnica.

Refletindo esse facto num grande estudo retrospectivo de 1987, Jabre e Symon (Londres, Reino Unido) reconheceram que sendo o dano endotelial secundário uma realidade inquestionável, a experiência clínica com a clipagem temporária sugeria que aquele não se correlacionava diretamente com resultados adversos ao ponto de comprometer a difusão da sua aplicação¹⁵⁰. Com base neste pressuposto, e mesmo que o risco de lesão arterial se mantenha uma realidade inerente à aplicação de cada clip temporário, o interesse científico desvaneceu e o número de publicações acerca desta correlação tornou-se particularmente escasso.

IV. TENTANDO RESOLVER O ENIGMA DA LESÃO ISQUÉMICA

IV.1. O FATOR TEMPO: À PROCURA DE UM NÚMERO

A abordagem científica a este tópico passou durante décadas por tentar definir um intervalo prático de segurança, o que motivou Neurocirurgiões a procurar esse limiar de forma proactiva, quer na forma de investigação clínica, quer através da descrição de séries. É particularmente interessante estudar esses relatos ao longo do tempo.

Num estudo experimental que teve por base a oclusão sustentada com clips microcirúrgicos (uma, duas, quatro, seis ou 24 horas) ou secção do tronco principal da artéria cerebral média em macacos¹⁷¹, com análise clínica e patológica pós-sacrifício, não houve diferença de *outcome* clínico entre a ausência de interrupção (controlo) e a interrupção até duas horas, tendo os restantes grupos resultados nefastos. Na interpretação dos seus resultados, os autores sugeriram que durante procedimentos neurocirúrgicos, oclusões da artéria cerebral média com a duração de horas poderiam ser toleradas por pacientes com suprimento colateral de qualidade¹⁷¹.

Na sua série de 23 casos de aneurismas rotos da artéria comunicante anterior publicada em 1961³⁰, J. Lawrence Pool estipulou que a clipagem proximal bilateral das artérias cerebrais anteriores podia ser usada de modo seguro durante 20 minutos, sublinhando que o fluxo arterial não era completamente interrompido pela oclusão (dada a circulação retrógrada por canais colaterais). Notou no entanto que, mesmo quando aplicada aquela referência de tempo, em caso de pressão arterial inadequada ou na necessidade de reaplicar os clips, se verificava o risco de lesão isquémica e morte³⁰.

Os resultados de 1983 de Ljunggren et al. (Lund, Suécia)¹⁷², que avaliaram clínica e imagiologicamente (angiografia pós-operatória) a resposta à clipagem temporária em contexto de aneurismas rotos das artérias cerebral média e comunicante anterior, não divergiram significativamente. Neste estudo observacional, não se encontrou uma associação entre a clipagem temporária (com uma duração máxima de 30 minutos) e a ocorrência de défices neurológicos de novo, hipoperfusão tardia ou agravamento de vasospasmo¹⁷².

Em 1984, Suzuki et al. postularam que, nos 100 minutos após uma administração endovenosa de manitol numa dose de 2g/kg, a “oclusão de qualquer vaso intracraniano pode ser levada a cabo com segurança durante até 40 minutos”⁹⁷, embora se mostrassem reticentes em fazê-lo em artérias com alterações escleróticas marcadas. Este protocolo particular, quando administrado concomitantemente com doses de dexametasona, fenitoína e de Vitamina E, passou a ser chamado de “cocktail de Sendai”^{53, 60}. Foi aplicado sistematicamente numa série de 29 aneurismas carotídeos com tempos de oclusão que atingiram os 118 minutos, com os autores a negar qualquer ocorrência de isquemia secundária⁵³.

Numa avaliação de 66 cirurgias por aneurisma intracraniano com aplicação de interrupção circulatória temporária (Jabre e Symon, 1987¹⁵⁰), o tempo de oclusão mais longo com um resultado “excelente” foi de 23 minutos para A1 bilateral, 40 minutos para a artéria cerebral média, 27 minutos e 44 segundos para a artéria carótida interna e 13 minutos e 30 segundos para a artéria basilar. Concluindo que a interrupção circulatória temporária poderia globalmente oferecer um perfil de segurança aceitável até aos 15 minutos, os autores tiveram no entanto o cuidado de questionar a existência de um tempo de oclusão standardizado, e de referir o envolvimento de ramos perfurantes (mais vulneráveis) como uma condicionante no sentido de limitar agressivamente o tempo de oclusão, para um máximo de 5 a 10 minutos¹⁵⁰.

Estudando 62 pacientes submetidos a interrupção circulatória temporária durante cirurgia de aneurismas, Charbel et al. (Detroit, 1991)¹⁷³ descreveram um perfil de segurança muito significativo, com apenas um caso de implicação “forte” da clipagem temporária na ocorrência de novo dano neurológico e três outros onde a mesma não podia ser completamente excluída, mas “improvável”. Tendo por base a experiência do centro, e usando normotermia, normotensão e um protocolo farmacológico de “proteção cerebral” (à base de manitol e barbitúrico), recomendavam que os tempos seguros de clipagem “sem risco de défice permanente” seriam na artéria cerebral média de 24 minutos, e para A1 bilateral de 16 minutos. No entanto, os autores registaram um paciente com um tempo de clipagem de 110 minutos sem défice neurológico pós-operatório e um outro que desenvolveu um novo défice com apenas 5 minutos de interrupção circulatória, ocorrências que descreveram como “imprevisíveis” e o motivo pelo qual mantinham “reservas” acerca das próprias recomendações¹⁷³.

Em 1996, Ogilvy et al. (Universidade de Harvard, EUA) analisaram 132 procedimentos cirúrgicos consecutivos para tratamento de aneurismas intracranianos em que foi utilizada a

interrupção circulatória temporária com clips metálicos¹⁷⁴. Do protocolo faziam parte a administração endovenosa de manitol e moderadas hipotermia e hipertensão, que o mesmo havia estudado num modelo animal com sucesso¹⁷⁵. O objetivo do estudo passava por identificar fatores que se associassem à ocorrência de lesão isquêmica de novo (5,2% na série), e foram colhidos dados sobre a duração da clipagem temporária, o número de episódios oclusivos, a idade e estado neurológico pré-operatórios, a presença de hemorragia subaracnoideia, a ocorrência de rutura aneurismática intraoperatória (clipagem temporária “forçada”) e a tipologia da clipagem temporária (proximal apenas *versus trapping*). Numa análise univariada, vários fatores se associaram significativamente à ocorrência de isquemia, mas a regressão logística multivariada confirmou apenas a rutura aneurismática intraoperatória e a interrupção circulatória superior a 20 minutos como preditores independentes do *outcome* pesquisado¹⁷⁴.

Num estudo comparativo entre fármacos anestésicos com o objetivo de aferir do seu potencial neuroprotetor, compreendendo 38 doentes submetidos a cirurgia para aneurismas da artéria cerebral média, Lavine et al. (Universidade da Califórnia do Sul, EUA)^{176, 177} reportaram uma taxa de lesão isquêmica global de 22,4%, mas significativamente menor no grupo submetido a anestesia intravenosa total com propofol. A duração média de oclusão arterial nos doentes que sofreram enfartes de novo foi de apenas $12,2 \pm 4,3$ minutos no grupo sob anestesia com isoflurano e $18,5 \pm 9,9$ minutos no grupo sob anestesia com propofol. Os autores concluíram que 10 minutos de interrupção circulatória poderiam ser uma linha-guia geral para uma oclusão temporária segura da artéria cerebral média^{176, 177}.

Os intervalos iam progressivamente encurtando. Num estudo observacional de 2001 sobre avaliação de fluxo durante a clipagem temporária, a duração média da oclusão temporária no grupo que sofreu isquemia de novo foi de apenas 7,7 minutos ($\pm 7,3$)¹⁷⁸, e um estudo prospetivo de Yamashita et al. (Niigata, Japão) que avaliou a utilidade dos potenciais evocados motores durante a interrupção circulatória levou os autores a sugerir que “o tempo máximo permitido para oclusão de artérias perfurantes sem que ocorra dano isquémico é cinco minutos”¹⁷⁹. Numa série de 24 doentes tratados a aneurismas da artéria cerebral média sob potenciais evocados motores, Tanabe et al. (Akita, Japão)¹⁸⁰ reportaram em 2017 uma “duração de tempo segura” média de 2,4 minutos para um intervalo de segurança de 95% no que tocava ao desenvolver alterações de potenciais.

Schick et al. (Leipzig, Alemanha)¹⁸¹ observaram, na sua série de 76 doentes com aneurismas (de circulações anterior e posterior), que o risco de um défice de novo foi de 80,9% quando a interrupção circulatória excedeu 8 minutos, mas também de 30,7% quando inferior a 8 minutos. Este achado levou os autores a concluir taxativamente: “não existe um tempo de oclusão permissível genuinamente seguro”¹⁸¹.

Uma discussão transversal sobre o conceito de neuroprotecção durante a oclusão arterial temporária, no sentido de “prolongar artificialmente” o tempo seguro de oclusão, excede o âmbito desta dissertação. No entanto, múltiplas experiências foram feitas envolvendo a utilização de agentes químicos, predominantemente em modelos animais, mas em simultâneo no contexto cirúrgico real^{182, 183}. Não sendo raras as descrições de claros benefícios a nível laboratorial, na complexa equação clínica humana a translação simplesmente ainda não aconteceu.

Ravussin e de Tribolet (Lausanne, Suíça) publicaram em 1993¹⁸⁴ os resultados da aplicação de um protocolo de anestesia intravenosa total com propofol e fentanil, normotensão, normocapnia, drenagem lombar contínua, manitol e indução de *burst supression* em EEG quando a interrupção circulatória durasse mais de 2 minutos. Em 21 doentes com clipagem temporária entre 2 e 29 minutos, não se registaram alterações neurológicas de novo no pós-operatório.

Uma análise *post hoc* dos dados de um ensaio randomizado (*Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial*)¹⁸⁵ que incluiu 441 doentes não conseguiu encontrar nenhuma relação entre a hipotermia e/ou suplementação com fármacos potencialmente neuroprotetores (tiopental ou etomidato) e a probabilidade de um bom *outcome* após clipagem de aneurisma com interrupção circulatória temporária.

Em 2012, uma revisão sistemática dos resultados clínicos, dados perioperatórios e eventos adversos seletivos em relação com a “hipotermia ligeira” durante cirurgia de aneurismas¹⁸⁶ não mostrou vantagens em comparação com a normotermia, e naturalmente verificou-se um número maior de pacientes a necessitar de reaquecimento imprevisto no primeiro grupo.

Num estudo de 2014, Mahajan et al. (Nova Deli, Índia)¹⁸⁷ avaliaram comparativamente o impacto de titular a dose de propofol (fármaco de uso generalizado na neuroanestesia) com vista a obter um padrão de *burst-supression* na função neurológica (e especificamente cognitiva) pós-operatória de 64 doentes com aneurismas rotos (e hemorragia subaracnoideia de severidade

moderada ou baixa). Os resultados do ensaio não permitiram atribuir à suposta neuroprotecção com propofol uma vantagem comparativa ao grupo controlo.

Em súmula, a evidência adquirida sugere que  medida que a experiência com a clipagem temporária se acumulou, se verificou uma tendência para intervalos de segurança progressivamente mais cautelosos até se questionar a plausibilidade do conceito, para a descrição de casos recorrentes de isquemia "imprevista" e para uma grande incerteza relativamente ao valor do suporte neuroprotector.

IV.II. INTERRUPES MÚLTIPLAS: OS FATORES REPETIO E "TEMPO CUMULATIVO"

Sendo claro que apenas a duração de um intervalo de interrupção circulatória não explicava de modo cabal a ocorrência de dano isqumico, alguns autores foram mais longe na análise do problema, aproximando-se do contexto cirúrgico autêntico no qual clipagens temporárias múltiplas são frequentemente necessárias.

Em 1990, Sakaki et al. (Nara, Japão)¹⁸⁸ estudaram os efeitos da clipagem temporária repetida da artéria cerebral média em gatos, com uma duração variável (20 e 60 minutos, 3 vezes 20 minutos com e sem administração prévia de tiopental), avaliando especificamente o diâmetro arterial pial, o fluxo cerebral regional e a presença de lesão estrutural (edema e isquemia) pós-procedimento. Os seus achados sugeriram que o tempo de oclusão prolongado agravava severamente os danos secundários e que o tratamento com tiopental atenuava as alterações estruturais das artérias piais e o risco de edema e enfarte, apesar de um fluxo regional igualmente comprometido. Os autores concluíram afirmando (pela primeira vez) que a oclusão temporária repetida poderia ser deletéria quando comparada com a interrupção única, formulando a hipótese da ocorrência de hipoperfusão ou fenmenos microemblicos cumulativos na fase de recuperação.

No entanto, Araki et al. (Aichi, Japão)¹⁸⁹ descreveram subsequentemente os achados de um estudo com tomografia computadorizada com xnon no pós-operatório de 21 doentes submetidos a clipagem de aneurismas rotos. Encontraram alterações sugestivas de hiperperfusão (potencialmente deletéria) temporária apenas em metade dos doentes em que houve interrupção circulatória temporária (em nenhum dos restantes), correlacionando-se aquela com a ocorrência

de isquemia definitiva nos casos de clipagem temporária por mais de 20 minutos de duração total¹⁸⁹, levantando a hipótese de o “agressor” passar pelo tempo cumulativo e não tanto pela duração de um evento único ou mesmo da repetição *per se*.

Em 1995, Kurokawa e Tranmer (Universidade de Calgary, Canadá) publicaram os resultados de um ensaio sobre isquemia cerebral focal em ratos, baseado numa oclusão intraluminal (e reperfusão) da artéria cerebral média¹⁴³. O desenho experimental consistiu na comparação entre um grupo com um período de oclusão único de 90 minutos (“isquemia contínua”) e um outro que passou por três períodos de oclusão com 30 minutos, separados por intervalos de 15 minutos de reperfusão (“isquemia interrompida”). Apesar de não haver diferenças nos scores clínicos quando avaliados tardiamente (1, 3 e 7 dias), o estado neurológico dos ratos do grupo da “isquemia interrompida” era significativamente melhor no pós-operatório imediato (2 horas) e, em adição, a área tecidual total de enfarte revelou-se significativamente menor nestes casos, numa razão aproximada de 10 vezes¹⁴³.

No ano seguinte, David et al. (Universidade de Miami, EUA) chegaram a uma conclusão concordante num modelo análogo de “reperfusão intermitente” em ratos, comparando um período de oclusão único de 60 minutos com 6 períodos de oclusão de 10 minutos intervalados de 5 minutos de reperfusão¹⁹⁰. Os achados histopatológicos congruentes com lesão isquêmica foram significativamente menos importantes no grupo em que foi permitida a reperfusão. Cautelosamente, os autores sugeriram que no contexto clínico humano a reperfusão intermitente poderia ser benéfica em caso de necessidade de aplicar a interrupção circulatória de modo prolongado durante a cirurgia de aneurismas¹⁹⁰.

Em 2009, Krayenbuhl et al. (Zurique, Suíça)¹⁹¹ publicaram um estudo prospetivo com avaliação por RMN pré e pós-operatória precoce (primeiras 24 horas) de 36 doentes submetidos a clipagem de aneurismas intracranianos rotos e não rotos. O objetivo do estudo passou pelo diagnóstico de isquemia subclínica. Esta ocorreu apenas em 5 casos, para um evento de isquemia sintomática. Apesar do tamanho amostral, os autores identificaram o número de eventos de clipagem temporária, o tempo total de clipagem temporária e o tempo máximo de clipagem temporária como fatores de risco para lesão isquêmica de novo em RMN.

Cumulativamente, estes relatos sublinhavam a importância de compreender a clipagem múltipla como um potencial fator na exposição tecidual ao risco de isquemia, e como a janela

de reperfusão (normalmente negligenciada no estudo da interrupção circulatória) poderia ter influência no *outcome*.

IV.III. A MONITORIZAÇÃO INTRAOPERATÓRIA

Numa perspetiva diferente, centrada menos na variável tempo e mais na deteção do limiar isquémico, nos últimos 30 anos vêm a aumentar lentamente as opções de monitorização intraoperatória em Neurocirurgia Vascular. Não havendo um acordo acerca da sua necessidade ou melhor aplicação, dividem-se nas que seguem um paradigma funcional (é controlada a função neuronal e/ou a evidência bioquímica de lesão isquémica neuronal) e outras que usam um paradigma anatómico (controlam-se a anatomia vascular, aneurismática e/ou o fluxo sanguíneo intravascular), normalmente exclusivos.

Incluem-se aqui as técnicas de monitorização neurofisiológica (potenciais evocados motores e somatossensitivos), a avaliação do fluxo arterial por sonda, e as técnicas de análise bioquímica parenquimatosa (microdiálise tecidular e monitorização da pressão tecidular de oxigénio), que serão debatidas de seguida. As técnicas de imagem (videoangiografia com verde de indocianina, videoangiografia com fluoresceína) e a avaliação por Doppler do fluxo arterial não se reportam diretamente ao momento da oclusão arterial temporária, pelo que não serão aqui abordadas especificamente.

A MONITORIZAÇÃO NEUROFISIOLOGICA

Em 1983, foi publicado o primeiro *case report* a descrever uma associação entre o aumento do tempo de condução nos potenciais evocados somatossensitivos (PESS) intraoperatórios e a função neurológica durante um evento de clipagem temporária no tratamento de um aneurisma roto de trifurcação da artéria cerebral média¹⁹², que resultou num défice motor denso mas temporário. Os autores notaram que a deteção precoce de alterações nos potenciais evocados poderia permitir o restauro atempado da circulação anterógrada, mas chamaram à atenção para as limitações da técnica, nomeadamente os tempos de aquisição e interpretação inerentes¹⁹².

Numa análise de 31 cirurgias para aneurisma intracraniano com monitorização de PESS publicada em 1987¹⁹³, o prolongamento do tempo de condução central do estímulo correlacionou-se com o agravamento do estado neurológico do paciente no pós-operatório. Os autores identificaram a ocorrência de rutura intraoperatória e a clipagem temporária de uma artéria major como fatores predisponentes daquele fenómeno, mas o desenho do estudo e a coexistência dos eventos rutura e clipagem não permitiram aferir claramente a causalidade.

No mesmo ano, Momma et al. (Londres, Reino Unido) confirmaram a correlação entre a modificação de parâmetros neurofisiológicos e o *outcome* neurológico numa série própria com 40 doentes¹⁹⁴. No entanto, o prolongamento do tempo de condução central nem sempre se objetivou nessas circunstâncias, prejudicando o seu valor preditivo. Adicionalmente, a recuperação do pico N₂₀ (descrita como um fator de bom prognóstico no que toca ao risco de isquemia) verificou-se nalguns casos apenas 20 minutos depois da recirculação¹⁹⁴, o que impediria logicamente um cirurgião de tomar decisões preventivamente.

Numa série análoga de 1988 (Groningen, Holanda) com 25 pacientes, todos os doentes com lesão neurológica de novo pós-operatória sofreram perda de potencial evocado durante o procedimento¹⁹⁵. Apesar desse facto, a resposta dos doentes à clipagem temporária foi marcadamente individual, com os potenciais a perderem-se tão precocemente como os 5 minutos pós-interrupção, e a manterem-se preservados em clipagens de 29 ou 52 minutos noutros pacientes¹⁹⁵.

Schramm et al. (1990) estudaram 113 cirurgias para aneurisma cerebral sob monitorização de PESS¹⁹⁶. Notavelmente, foram identificados 17 eventos de modificação ou perda de potencial, com causas tão diversas como oclusão accidental de vaso, retração parenquimatosa, retração vascular e clipagem temporária ou permanente intencional. Os autores sublinharam a importância dos dados neurofisiológicos na prevenção da isquemia relacionada com a oclusão temporária, mas relevaram também potenciais interferências pelos eventos descritos, e limitações em determinadas localizações anatómicas exclusivas às vias testadas¹⁹⁶. Revendo a série depois de a ampliarem até aos 226 casos (em 1994)¹⁹⁷, o mesmo grupo calculou uma taxa de eventos mais baixa (8,1%), levantando a hipótese de a utilidade desta modalidade de monitorização se restringir a procedimentos de maior dificuldade, como aneurismas multilobulados, gigantes, com necessidade de *trapping* ou em que se previsse uma oclusão temporária de vaso repetida ou prolongada¹⁹⁷.

Diversas séries contemporâneas foram confirmando o potencial desta forma de monitorização para aportar informação funcional à equipa cirúrgica com precisão e ainda durante o procedimento, nomeadamente na tentativa de corrigir uma atitude cirúrgica se exequível no sentido de proteger o paciente^{181, 198-204}. No entanto, o acumular de estudos sucessivos com esta técnica permitiu demonstrar que a mesma não era isenta de “falsos-negativos”^{181, 197, 199} com infrequentes mas reais resultados neurológicos subnormais apesar da ausência de alterações dos parâmetros neurofisiológicos intraoperatórios, ou de “falsos-positivos”^{205, 206}, em particular nos casos de rutura aneurismática.

Sucedendo à experiência dos potenciais somatossensitivos e numa tentativa de aumentar a sensibilidade para a deteção de eventos isquémicos com lesão da via piramidal, em 2003 foi publicado o primeiro ensaio com monitorização intraoperatória de potenciais evocados motores (PEM). Suzuki et al. (Fukushima, Japão)²⁰⁷ aplicaram grelhas subdurais sobre o córtex motor (área da mão) para estimulação transcortical (entre 10 e 18mA). O registo tenar contralateral dos potenciais foi conseguido em todos os 108 doentes admitidos. A alteração dos parâmetros durante o procedimento correlacionou-se com défices neurológicos de novo no pós-operatório, pelo menos transitórios. O único paciente que não recuperou o potencial pré-operatório desenvolveu uma hemiplegia severa e a tomografia computadorizada pós-operatória apresentou uma hipodensidade de novo na cápsula interna correspondente. Os autores descreveram assim a técnica como segura e confiável na predição de um fluxo sanguíneo insuficiente na artéria coroideia anterior²⁰⁷.

Num estudo publicado em 2004 com 100 cirurgias para aneurisma intracraniano em que monitorizaram concomitantemente PEM (transcranianos) e PESS, e em que foi aplicada uma avaliação ultrassonográfica (Doppler), Neuloh e Schramm (Bona, Alemanha)²⁰⁸ descreveram 33 eventos de clipagem temporária inadequada, oclusão arterial inadvertida, retração inadequada, espasmo vascular ou compromisso de perfurantes. Os potenciais motores detetaram 21 daquelas instâncias, apesar de em 18 delas os somatossensitivos se manterem estáveis. A correlação destes eventos com défices neurológicos motores de novo (2 definitivos e 10 transitórios) foi bastante mais próxima com os potenciais evocados motores, concluindo os autores que esta técnica se comportava de forma comparativamente superior no objetivo de detetar um atingimento neurológico motor, em particular por isquemia subcortical²⁰⁸.

Outras séries confirmaram aquela mesma correlação clínico-paramétrica²⁰⁹. No mesmo ano, Quiñones-Hinojosa et al. (San Francisco, EUA)²¹⁰ descreveram a sua coorte de 30 doentes consecutivos com aneurismas do topo da artéria basilar, em que acrescentaram a monitorização de potenciais evocados motores transcranianos ao seu protocolo neurofisiológico habitual. Ocorreram 10 eventos intraoperatórios reversíveis, maioritariamente relacionados com a clipagem temporária. Alterações de parâmetros ocorreram isoladamente nos potenciais motores (5 casos), sensitivos (1 caso) e foram concomitantes em 4 casos. Os autores sugeriram igualmente que os potenciais evocados motores podiam ser mais sensíveis para detetar isquemia relacionada com dano de perfurante.²¹⁰

Em 2011, Motoyama et al. (Nara, Japão)²¹¹ avaliaram simultaneamente potenciais evocados motores elicitados por métodos transcraniano e cortical direto numa série de 48 doentes com aneurismas não rotos. Dos seus resultados, concluíram que os potenciais diretos seriam mais sensíveis, mas que os transcranianos estão disponíveis mais tempo, e assim a complementaridade poderia aumentar a fiabilidade da técnica.

Novamente, séries consecutivas atestaram a capacidade desta técnica de prever a função motora pós-operatória após cirurgia de aneurismas²¹²⁻²¹⁴, com altíssimos valores preditivos negativos para dano motor de novo^{179, 215-217}, embora persistam algumas reservas no sentido contrário (pela significância real dos eventos perioperatórios).

Em particular no território da artéria cerebral anterior, anomalias radiológicas (sintomáticas não motoras e assintomáticas) de novo foram detetadas em pacientes sob monitorização com PEM em que não ocorreu alteração do potencial, segundo um estudo de Jo et al. (Seoul, Coreia do Sul) publicado em 2015 e que incluiu 610 pacientes²¹⁸. Numa análise retrospectiva de 386 doentes submetidos a cirurgia com monitorização neurofisiológica, Choi et al. (Ilsan, Coreia do Sul)²¹⁹ descreveram modificações dos potenciais em 23 casos (5,4%). Os potenciais motores apresentaram (expectavelmente) maiores sensibilidade e especificidade na predição de lesão motora de novo pós-operatória, quando comparados com os somatosensitivos. No entanto, os autores notaram que sete doentes com potenciais inalterados desenvolveram outros tipos de alteração neurológica secundária a lesão isquémica confirmada radiologicamente, nomeadamente perturbação cognitiva, afasia motora e disfunção da oculomotricidade, levando-os a concluir acerca das limitações da técnica, nomeadamente na insuficiente capacidade de detetar défices não motores²¹⁹.

Claramente, a monitorização neurofisiológica oferece a um cirurgião a importante vantagem de obter informação com qualidade durante um procedimento e que aquele pode usar para o seu processo de decisão intraoperatório, com potenciais benefícios clínicos e médico-legais. No entanto, limitações relevantes persistem na implementação generalizada da técnica, nomeadamente a quantidade de funções neurológicas que não são passíveis de monitorização, a informação descontínua e a necessidade de lidar com o movimento do paciente durante uma cirurgia particularmente delicada (no caso dos PEM), bem como o custo inerente e a dificuldade em garantir técnicos de neurofisiologia diferenciados nos horários incómodos em que muitas destas cirurgias decorrem.

A MONITORIZAÇÃO POR MICRODIÁLISE

O conceito metodológico da microdiálise do parênquima encefálico passa pela quantificação de parâmetros bioquímicos cujos níveis no dialisado (colhido a partir do tecido cerebral) possam ser reconhecidamente influenciados pela ocorrência de isquemia (pH, ácido ascórbico, ácido úrico, glutatião, cisteína, glicose e lactato)^{220, 221}.

Precocemente, foi possível confirmar a sua sensibilidade para eventos cirúrgicos variados, como a lesão por retração com espátula metálica ou interrupção circulatória. Por outro lado, doentes com quadros basais de alteração metabólica por perfusão inadequada (a estenose carotídea como um exemplo) demonstram já variações dos parâmetros no início do procedimento^{220, 221} que limitam o seu significado.

Em 1999, Hutchinson et al. (Cambridge, Reino Unido)²²² estudaram o metabolismo cerebral de doentes operados por aneurisma intracraniano, aplicando sensores de pressão tecidual de oxigénio e uma sonda de microdiálise em áreas corticais diferentes, de acordo com a topografia da lesão. Oito casos necessitaram de interrupção circulatória temporária, sendo que os mais curtos (inferiores a 3 minutos) não permitiram detetar alterações relevantes dos parâmetros de monitorização. Já nos casos de interrupção circulatória prolongada (rutura intraoperatória com oclusão de 25 minutos), verificou-se uma inversão marcada da razão lactato/piruvato, que cedeu com tempo após regularização do fluxo anterógrado, mas não evitando uma hemiparesia grave sequelar. Os autores concluíram cautelosamente que esta técnica poderia ser útil em casos selecionados em que se previsse um risco aumentado de complicações²²².

As limitações desta técnica de monitorização, que passam pela demora na distribuição, recolha e análise do dialisado²²³, falência técnica na recolha de informação²²⁴, e questões de sensibilidade impedindo o objetivar de variações relevantes de parâmetros (como o pH ou os níveis de glutamato) durante clipagens relativamente prolongadas²²⁵ levaram a que não se tenha estabelecido fora dos centros com interesse em investigação no tópico.

A MONITORIZAÇÃO DIRETA DO FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL

Num estudo de 1978 sedado no *Barrow Neurological Institute* (Phoenix, EUA)²²⁶, foram utilizadas sondas de fluxo baseadas em difusão térmica em 32 pacientes, com vista a avaliar o fluxo sanguíneo cortical regional durante cirurgias cranianas de índole diversa. Apesar de limitações metodológicas importantes, relacionadas com a dimensão da sonda utilizada e que obrigaram a que o registo fosse intermitente numa porção importante dos casos (pela necessidade de remover o sensor do campo cirúrgico), foram objetivadas reduções marcadas do fluxo secundárias à oclusão involuntária de ramos arteriais durante o tratamento de aneurismas da artéria cerebral média, levando os autores a sugerir que a medição do fluxo regional poderia no futuro ter valor para estimar a segurança da clipagem temporária²²⁶.

Em 1990, Ohmoto et al. (Kagawa, Japão)²²⁷ monitorizaram 12 pacientes com sondas de fluxo baseadas em difusão térmica durante cirurgias para tratamento de aneurismas da circulação anterior rotos. A sonda foi colocada sobre o córtex de uma área suprida pelo vaso maior que se previa que fosse ocluído durante o procedimento e coberta de modo a evitar mudanças de posicionamento; nesta série não foram descritas interferências com a técnica cirúrgica. Os autores descreveram dois casos de isquemia de núcleos da base que não foram detetados pela monitorização, dando relevo à importância de excluir os ramos perfurantes da área de implantação do clip e descrevendo uma limitação inerente da técnica.

Numa série de 1991 com 39 cirurgias de aneurismas com monitorização intraoperatória do fluxo sanguíneo cortical, Ogawa et al. (Sendai, Japão)¹⁵¹ reportaram que valores de fluxo inferiores a 15 mL/100 g/min se associavam a sintomas neurológicos transitórios em clipagens entre os 10 e os 20 minutos, e irreversíveis quando mais de 20 minutos foram necessários. De um modo interessante, a duração prolongada da interrupção circulatória associou-se a uma diminuição significativa do fluxo sanguíneo cerebral residual, sugerindo um efeito mais duradouro do que se esperava, para além da remoção do clip. Os resultados deste trabalho

levaram os autores, que haviam proposto e tornado famoso o “cocktail de Sendai”⁵², a considerar que “mesmo com a administração daqueles agentes protectores, não é possível afirmar que a oclusão temporária é invariavelmente segura”¹⁵¹, e que alguma forma de monitorização de fluxo cerebral poderia no futuro adquirir um valor inestimável.

Em 2001, Thomé et al. (Heidelberg, Alemanha)¹⁷⁸ publicaram uma série de 20 doentes adultos com aneurismas intracranianos que foram submetidos a cirurgia de aneurismas com eventos de oclusão arterial temporária (total de 46), após implantação subcortical de uma nova sonda de medição de fluxo pelo método de difusão térmica (QFLOW200®), introduzida através do espaço da craniotomia ou por um buraco de trépano independente. Apesar de algumas limitações relativas à técnica, foram objetivadas descidas dos valores de fluxo congruentes, e com um ganho de informação em tempo real em comparação com *hardware* prévio.

Em 2018, Alberto Pasqualin et al. (Verona, Itália) publicaram uma série de doentes submetidos a cirurgia para aneurismas (predominantemente não rotos) em que foi aplicada uma técnica de fluxometria direta (sobre o vaso) com uma sonda Charbel® ligada a uma unidade de detecção Transonic®. Os autores concluíram que a técnica permitia obter dados em tempo real sobre as modificações de fluxo induzidas pela clipagem definitiva do aneurisma, mas também uma análise comparativa pré e pós-clipagem temporária. No entanto, a aferição do fluxo por esta técnica estava dependente da utilização ativa da sonda pelo cirurgião principal ocupando maioritariamente o campo cirúrgico, motivo pelo qual não se obtiveram dados contínuos.

Apesar de um valioso aporte de conhecimento especificamente acerca do aporte sanguíneo ao tecido cerebral, as condicionantes técnicas relacionadas com a medição direta do fluxo sanguíneo cerebral mantiveram a sua aplicação no ambiente cirúrgico apenas excecional.

Infelizmente, nenhuma técnica de monitorização intraoperatória (por si só) conseguiu veicular informação suficiente para resolver o problema da lesão isquémica iatrogénica, e a lógica dita que o cenário ideal será eventualmente dispor de toda a tecnologia disponível de modo a congregar dados que permitam à equipa cirúrgica tomar a melhor decisão possível. Sendo, pelos motivos expostos, francamente difícil fazê-lo na maioria dos centros Neurocirúrgicos a nível mundial, de que modo estará realmente a clipagem temporária a ser aplicada atualmente?

V. A REALIDADE ATUAL DA CLIPAGEM TEMPORÁRIA

O presente capítulo corresponde a uma exposição do trabalho *“Vascular neurosurgeons do not concur on temporary clipping during intracranial aneurysm surgery: the results of a multinational survey”*, que se encontra atualmente submetido para publicação, mas que consideramos relevante incluir para a contextualização introdutória dos achados desta dissertação.

Este estudo foi desenhado para obter informações sobre o uso real da clipagem temporária, evitando coortes específicas. O objetivo foi entender melhor as diferenças de opinião e prática em relação ao uso de clipagem temporária na cirurgia de aneurisma intracraniano, indagando profissionais com diversos *backgrounds* e níveis de experiência.

V.I. A IMPLEMENTAÇÃO DE UM QUESTIONÁRIO DIRIGIDO

Este foi um estudo observacional transversal multicêntrico, baseado na participação voluntária. Um inquérito eletrônico denominado *“Temporary Circulatory Interruption during Intracranial Aneurysm Surgery - a Surgeon-Based International Survey”* foi elaborado usando o Google Forms® (Google LLC, Mountain View - Califórnia), composto por trinta e duas questões divididas em três grandes tópicos: “Perfil do cirurgião”, “Monitorização Intraoperatória, Medidas Neuroprotetoras e Prevenção/Controle de Ruptura” e “Clipagem Temporária”. Foi submetido para aprovação da *European Association of Neurosurgical Societies* (EANS) e posteriormente enviado um e-mail aos seus membros, expondo a intenção do estudo e convidando-os a responder seguindo um *link* incluído no questionário.

O formulário eletrônico era composto por diferentes tipos de perguntas de acordo com a informação que se procurava, incluindo questões numéricas abertas (por exemplo, idade), de texto aberto curto (por exemplo, nacionalidade) e questões polares fechadas (por exemplo, uso de clips temporários), mas mais frequentemente perguntas de resposta múltipla ou de escolha múltipla (nomeadamente, para as preferências e opiniões do cirurgião).

Na primeira seção que estabeleceu o perfil global dos cirurgiões, os participantes foram questionados sobre a sua idade, nacionalidade, número de anos como Neurocirurgião praticante, número de anos como Neurocirurgião vascular praticante, número de aneurismas intracranianos (pessoalmente) tratados por clipagem microcirúrgica e em particular nos últimos cinco anos, a percentagem aproximada de aneurismas rotos que eram tratados por clipagem na instituição do cirurgião e se o mesmo também realizava procedimentos endovasculares.

Para obter dados adicionais sobre monitorização intraoperatória e opções relacionadas com a perceção de risco isquémico, os respondedores foram questionados sobre a tecnologia que aplicavam regularmente durante a cirurgia de aneurismas e se pediam ao anestesista para induzir aumentos compensatórios na pressão arterial média e/ou nos níveis sanguíneos de oxigénio durante a interrupção circulatória temporária. De seguida, se já haviam decidido eletivamente realizar *bypass* num cenário de aneurisma roto ou não roto e, em caso afirmativo, que fatores estavam implicados nessa decisão.

Em relação à clipagem temporária propriamente dita, os participantes responderam se utilizavam a técnica (de todo), que etapas cirúrgicas e/ou ocorrências consideravam válidas para a sua aplicação, em quais delas costumavam utilizá-la e que fatores levavam em consideração no momento de decidir usar oclusão arterial temporária. De seguida, foi-lhes perguntado se geralmente solicitavam a um membro da equipa do bloco operatório para medir e/ou registar o número e a duração dos eventos de clipagem temporários e dos períodos de reperfusão, e se e como (estritamente ou como uma referência geral) trabalhavam com esses mesmos intervalos de tempo para decidir quando remover e/ou quando reaplicar um clip temporário.

Posteriormente, foram feitas perguntas sobre quanto tempo consideravam seguro interromper o fluxo sanguíneo arterial com um clip temporário em cinco topografias específicas: o segmento M1 da artéria cerebral média (ACM), o segmento A1 da artéria cerebral anterior (ACA; unilateral e bilateral, separadamente), a artéria carótida interna (ACI) proximal à artéria comunicante posterior e o tronco da artéria basilar. De seguida, se acreditavam que esses intervalos de tempo deviam ser iguais, mais curtos ou mais prolongados no caso de um aneurisma roto. Depois, foram questionados sobre quando, após a retirada prévia do clip temporário, consideravam seguro aplicá-lo novamente, podendo escolher entre um tempo absoluto, um período relativo à duração da oclusão anterior, se baseavam essa decisão na monitorização (e não no tempo), ou se consideravam esta questão irrelevante.

Finalmente, os participantes responderam sobre o fator que consideravam mais relevante para a probabilidade de uma lesão isquêmica quando múltiplas clipagens eram consideradas necessárias e quão significativa eles acreditavam que era a variabilidade entre pacientes individuais em termos de risco isquêmico relacionado com a clipagem.

V.II. OS PARTICIPANTES E O CONTEXTO EM QUE SE INSEREM

Um total de 180 Neurocirurgiões colaborou neste estudo, compreendendo 43 nacionalidades distintas e 5 continentes com uma distribuição desigual (77,8% Europeus, de 26 países europeus diferentes). A idade dos cirurgiões envolvidos variou entre 28 e 86 anos, com uma mediana de 46 anos. O número de anos de atuação como Neurocirurgião certificado variou entre 1 e 53, com uma mediana de 14,5. O número de anos de atuação em Neurocirurgia Vascular variou entre 1 e 50, com uma mediana de 10.

Quando somado, o número total de procedimentos de aneurisma intracraniano (como cirurgião principal) relatado pelos respondentes nesta série foi de 62906 (349,5 por inquirido), com uma mediana de 200 cirurgias por participante. Quando restrito aos últimos 5 anos, o número total de procedimentos foi de 20230 (114,3 por respondedor), com uma mediana de 60 cirurgias por Neurocirurgião.

Vinte e sete participantes (15%) reportaram uma prática endovascular concomitante. A percentagem de aneurismas rotos tratados por clipagem na instituição do cirurgião inquirido variou entre 2 e 100%, com uma mediana de 40%.

Uma maioria dos participantes afirmou utilizar regularmente a ultrassonografia Doppler e a videoangiografia com verde de indocianina durante a cirurgia de aneurismas intracranianos (78,3% e 67,8%, respetivamente), enquanto a monitorização neurofisiológica e a monitorização parenquimatosa (microdiálise e/ou $P_{bt}O_2$) eram menos comuns (5,6% e 1,7%, respetivamente). Catorze participantes (7,8%) afirmaram não empregar regularmente nenhum dos anteriores.

Oitenta e sete cirurgiões inquiridos (48,3%) afirmaram solicitar rotineiramente aumentos compensatórios da oxigenação sanguínea e da pressão arterial média durante a oclusão arterial temporária, enquanto 55 (30,6%) apenas o faziam em caso de clipagens prolongadas ou múltiplas. Os 38 restantes (21,1%) negaram por completo o uso de medidas desse tipo.

Pouco menos da metade dos participantes (42,2%) declarou que já havia decidido eletivamente realizar *bypass* num cenário de aneurisma roto ou não roto. Os fatores implicados nessa decisão mais prevalentes foram “a presença de ramos vitais saindo do saco aneurismático” (85,5%), seguidos da “ausência de controle intradural proximal seguro/eficaz” (40,8%), e depois “a expectativa, no pré-operatório, da necessidade de um tempo prolongado de oclusão e/ou um número elevado de períodos de oclusão ao dissecar o aneurisma” e “ao clipar o aneurisma” (31,6% e 26,3%, respetivamente).

V.III. COMO É DE FACTO APLICADA A CLIPAGEM TEMPORÁRIA?

Quando questionados sobre se usavam (de todo) clipagem temporária em cirurgia de aneurismas, a maioria dos Neurocirurgiões participantes (87,8%) respondeu que sim.

Quanto às circunstâncias consideradas válidas para a sua aplicação, a maioria dos respondedores (80,0%) apontou o controle de uma rutura intraoperatória, a dissecação do aneurisma (independente dos eventos intraoperatórios, em 69,4%) e o apoio à colocação de um clip definitivo (54,4%). Menos escolhidos foram a dissecação do aneurisma condicionada à rutura intraoperatória prévia (25,6%) e o auxílio à dissecação da artéria proximal (23,9%). Quanto aos fatores levados em consideração no uso eletivo de oclusão arterial temporária, em ordem decrescente de frequência os cirurgiões apontaram a dificuldade esperada na dissecação (81,7%), a morfologia do aneurisma (69,4%), o estado roto (43,9%) e só depois a topografia do aneurisma (28,9%).

A grande maioria (97,2%) dos cirurgiões afirmou que costuma solicitar a um membro da equipe do bloco operatório a medição e/ou registo do número e duração das clipagens temporárias. Em relação à fase de reperfusão, 22,8% dos cirurgiões declararam que não quantificavam e/ou documentavam rotineiramente a sua duração. A utilização destes intervalos de tempo foi descrita como “referência geral” por 73,9% dos entrevistados para decidir quando remover e reaplicar clips temporários, enquanto 9,4% os empregavam “estritamente”. Os restantes 16,7% declararam não os utilizar para esse fim de todo.

Quanto aos limites de tempo considerados seguros para oclusão arterial temporária (Figura 1), as respostas dos cirurgiões variaram entre um mínimo de 0 minutos (artéria basilar) a um

máximo de 60 minutos (A1 unilateral e ICA), mas em todos os territórios avaliados variaram pelo menos entre 0,5 e 50 minutos. A resposta mais prevalente em todas as topografias foi de 5 minutos, assim como a mediana. Dada a particularidade da distribuição desta variável, aplicámos também a média aritmética e as referências dos quartis, que traduzem uma tendência para os limites temporais serem mais conservadores (por ordem) para a artéria basilar, A1 bilateral, M1, A1 unilateral e ACI.

Questionados sobre se esses prazos deveriam ser alterados com base no estado roto do aneurisma, os inquiridos mostraram-se divididos, com 51,7% a afirmar que os tempos de referência se deviam manter e 45% a sentir que deviam ser encurtados. Apenas 6 participantes declararam que poderiam ser prolongados.

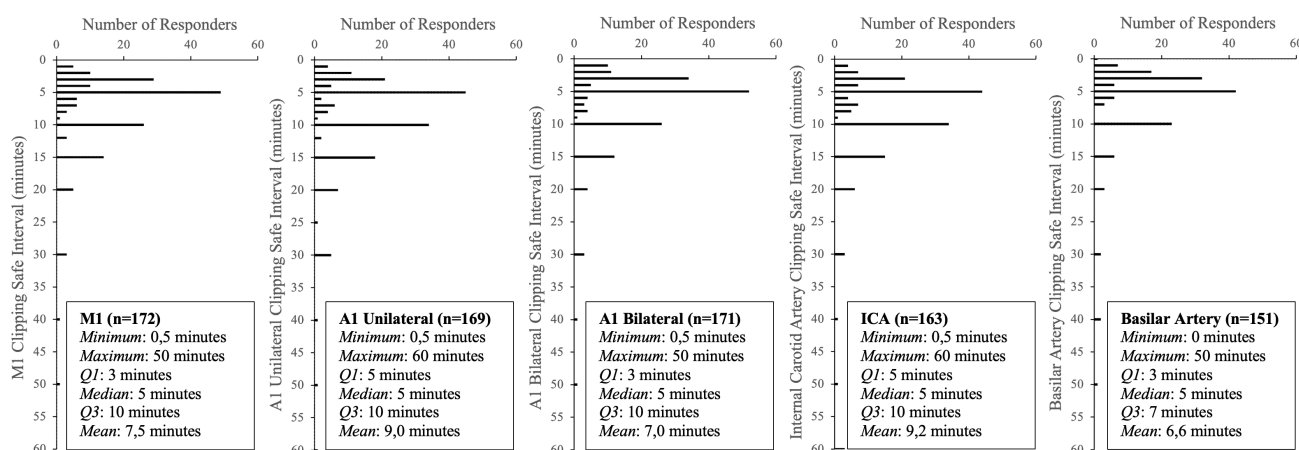


Figura 1. Representação gráfica das respostas dos Neurocirurgiões sobre quanto tempo consideravam seguro interromper o fluxo sanguíneo arterial com um clip temporário em topografias específicas: segmento M1 da artéria cerebral média, segmento A1 da artéria cerebral anterior (unilateral e bilateral, sucessivamente), a artéria carótida interna proximal à artéria comunicante posterior e o tronco da artéria basilar. Note-se a extrema variabilidade nas respostas e como, embora a mediana tenha sido igual para todos os territórios (5 minutos) atendendo à distribuição, as diversas médias aritméticas traduzem uma tendência de intervalos admissíveis serem mais curtos nos casos da artéria basilar, bilateral A1 e M1; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil.

Quanto à decisão sobre quando reaplicar um clip temporário após uma oclusão anterior, a resposta mais comum (46,7%) foi “um período que varia de acordo com a duração da clipagem anterior”, enquanto 21,1% afirmaram usar um valor fixo de tempo e aproximadamente o mesmo número (19,4%) baseava a sua decisão nos dados de monitorização e não no tempo. Os restantes 12,8% consideraram este período de tempo irrelevante.

Quando a clipagem temporária repetida é considerada necessária, o fator mais importante para a ocorrência de isquemia declarado pelos participantes foi a duração individual das

oclusões (60,6%). De seguida, o tempo total de oclusão em 19,4%, a duração da fase de reperfusão em 11,7% e o número total de oclusões em 8,3% dos casos.

A maioria dos cirurgiões participantes afirmou que a variação entre pacientes no que toca aos fatores predisponentes para isquemia associada à clipagem temporária era importante, com 50,6% a definir a mesma como “relativamente significativa” (*outliers* frequentes devem ser esperados, mesmo que os limites de tempo devam servir como referência) e 40,5% como “muito significativa” (fatores de risco completamente singulares para cada doente).

Considerando as respostas dadas por participantes individuais quanto aos limites de tempo considerados seguros para oclusão arterial temporária em territórios diversos (Figura 2), houve correlações significativas entre todos os conjuntos de dados, com coeficientes de correlação relativamente fortes (entre 0,604 e 0,865). O coeficiente geral de correlação intraclass para os indivíduos que responderam sobre limites de tempo de clipagem temporária seguros nesta série foi de 0,946 ($p<0,001$). O desvio absoluto médio entre as respostas aos diferentes territórios para este tópico, para participantes com pelo menos duas respostas ($n=173$), variou de 0 a 16,9 minutos, com uma mediana de apenas 1 minuto.

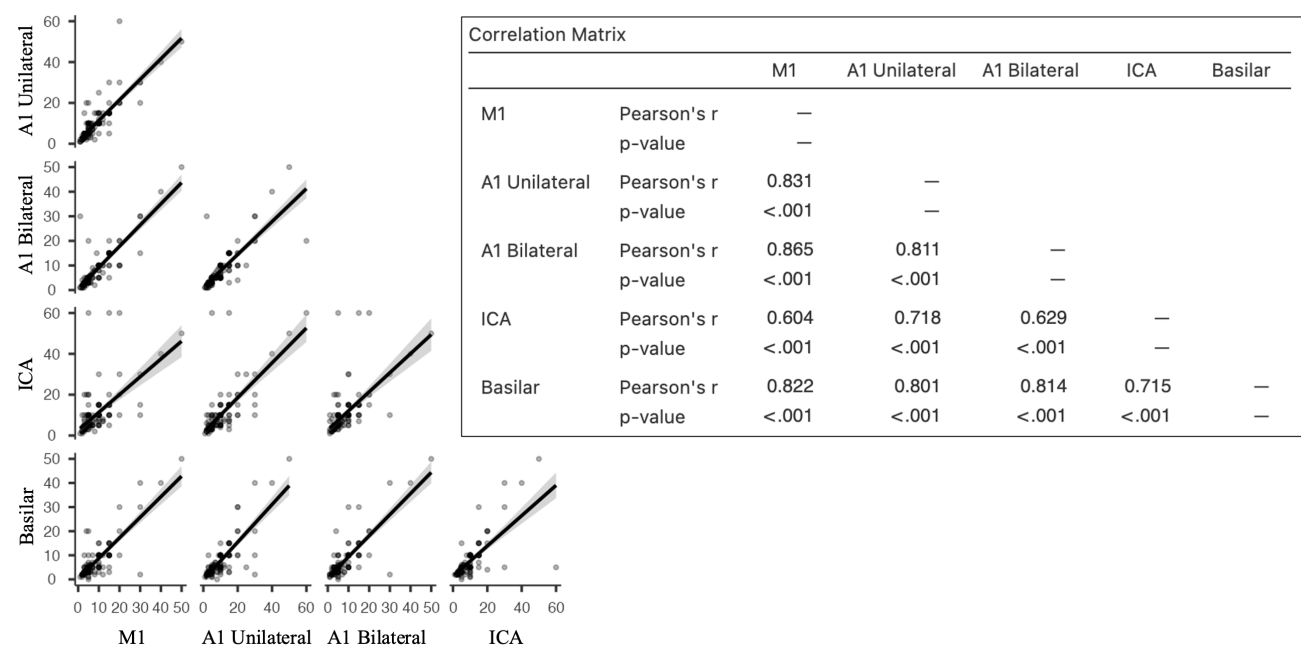


Figura 2. Variabilidade intraindividual avaliada pela correlação de respostas quanto aos limites de tempo considerados seguros para oclusão arterial temporária em territórios diversos: gráfico de dispersão (eixos em minutos) e matriz de correlação de dados.

Em relação aos mesmos limites de segurança, mas agora comparando respostas de diferentes cirurgiões para um mesmo território, houve um baixo grau de concordância, com um coeficiente de correlação intraclass de medida única de 0,065 ($p < 0,001$). Os desvios absolutos médios para cada topografia variaram entre 4,3 e 5,7 minutos, com uma mediana de 4,5 minutos.

Os valores kappa de Fleiss obtidos para a concordância entre uma série de opções do cirurgião foram significativamente baixos, com $k = 0,140$ (IC 95%, 0,135 a 0,145), $p < 0,001$. Para esse efeito, foram consideradas as respostas sobre medidas compensatórias durante a clipagem temporária, tomada de decisão para *bypass*, eventos cirúrgicos considerados válidos para clipagem temporária, fatores considerados na decisão sobre a utilização de clipagem temporária, utilização de intervalos de tempo para decidir quando efetuar a remoção do clip temporário, mudanças nos limites de tempo para aneurismas rotos e fatores considerados mais relevantes para o risco isquêmico em períodos de oclusão múltipla.

Quando regressões lineares múltiplas sucessivas foram calculadas para tentar prever os limites de tempo considerados seguros para os cinco territórios diferentes com base nas características dos cirurgiões participantes (idade, continente de origem, relação endovascular/microcirúrgica institucional, experiência com tratamentos endovasculares, número de aneurismas tratados e número de anos como Neurocirurgião vascular praticante), não foram encontradas equações de regressão significativas (valores de p entre 0,667 e 0,766), sugerindo uma ausência de relação entre as variáveis independentes mencionadas e os intervalos considerados adequados pelos participantes.

V.IV. UMA INTERPRETAÇÃO

Uma grande maioria dos participantes afirmou utilizar a clipagem temporária na sua prática clínica, confirmando a ampla difusão da técnica. As respostas dadas quanto às etapas/ocorrências consideradas válidas para o seu emprego e os fatores mais relevantes para a opção pelo seu uso sugerem que a preferem reservar para os momentos mais delicados da cirurgia de um aneurisma, como uma ruptura intraoperatória ou quando a anatomia arterial apresenta um desafio significativo. No entanto, deve-se notar que mesmo essas circunstâncias não foram consensuais. Houve uma maior discordância acerca da sua indicação para auxiliar na

clipagem definitiva e sobre a relevância do estado roto do aneurisma, enquanto os inquiridos, na sua maioria, não consideraram a dissecação da artéria parental uma indicação válida ou a localização do aneurisma como um fator com influência relevante.

Em relação aos intervalos de tempo considerados seguros para a oclusão arterial temporária, houve respostas bastante divergentes entre os cirurgiões em todos os territórios, variando entre menos de 1 e 50 ou 60 minutos. A concordância entre os participantes nessa questão foi significativamente baixa e não fomos capazes de identificar preditores significativos em variáveis como idade ou experiência cirúrgica. A distribuição geral para todas as topografias (Figura 1) assemelhou-se a um padrão em que a maioria das respostas estava na marca de 10 minutos ou abaixo dela e depois agregada em limites específicos. Ainda assim, esta similitude foi limitada, porque as medidas de tendência central sugeriram que os participantes acreditavam que a oclusão da artéria basilar, de A1 bilateralmente ou do segmento M1 tende a merecer uma ação mais conservadora (comparativamente). A magnitude de alguns dos intervalos relatados foi notável para nós e, embora pudessem conceptualmente traduzir *outliers*, houve vários participantes a descrever períodos de 20 ou mais minutos como aceitáveis em todas as topografias. No mínimo, estes factos atestam quão diverso é o modo como a interrupção circulatória temporária é vista por Neurocirurgiões diferentes.

À escala individual, ficou claro que houve uma coerência significativa entre as respostas dadas por um único participante em todos os territórios (Figura 2). Isto favorece o conceito de os Neurocirurgiões trabalharem com limites de tempo de um modo distintamente idiossincrático, sublinhando novamente como a clipagem temporária é realizada de maneira contrastante em diferentes centros por todo o mundo. Também não houve um consenso sobre como esses prazos deveriam mudar no contexto de um aneurisma roto. Além disso, apenas uma minoria dos entrevistados declarou trabalhar estritamente com estes intervalos de tempo, sendo mais frequente que sejam usados apenas como referências gerais ou mesmo considerados irrelevantes.

Na nossa série, foi comum os Neurocirurgiões solicitarem à equipa do bloco operatório que medisse e registasse a duração da clipagem temporária, mas menos frequente que o período entre oclusões fosse tratado da mesma forma. Do mesmo modo, houve uma discordância importante quanto ao processo de decisão sobre quando reaplicar um clip temporário, com alguns cirurgiões a trabalhar com intervalos (relativos ao tempo de oclusão ou absoluto), outros

com dados de monitorização (mesmo que a disponibilidade dessas técnicas seja descrita como escassa de acordo com os mesmos inquiridos) e outros afirmando que não é importante.

Os participantes deste questionário afirmaram que há graus significativos de variação individual em jogo no que toca ao risco isquémico para o paciente, um conceito que ganhou consistentemente apoio de pesquisas recentes^{180, 216}. Além disso, e de acordo com a mesma literatura^{74, 75, 81, 163}, mantém-se um desacordo sobre os fatores mais relevantes para esse mesmo risco isquémico. Isto sugere que os Neurocirurgiões reconhecem que fatores ocultos específicos a um paciente podem influenciar o resultado da oclusão arterial temporária.

Por outro lado, uma porção relevante dos entrevistados afirmou que a sua decisão de realizar um *bypass* eletivamente para tratar um aneurisma (uma técnica que por si só é suscetível a complicações isquémicas) tinha a ver com a expectativa pré-operatória de o procedimento requerer oclusão prolongada e/ou repetitiva. No contexto desta incerteza generalizada em relação à clipagem temporária, esta projeção não pode, no momento, ser suportada por um cálculo individualizado do risco de isquemia.

Ao nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo multinacional baseado num questionário com o objetivo de avaliar as preferências de Neurocirurgiões em relação à oclusão arterial temporária no contexto da cirurgia de aneurismas intracranianos. Em conjunto, os seus resultados enfatizam uma notável disparidade nas crenças e hábitos dos mesmos em relação à clipagem temporária. Acreditamos que o caminho para uma maior clareza neste campo pode beneficiar pelo reconhecimento desse facto, enfatizando a necessidade de manter um investimento em pesquisa dirigida a uma melhor compreensão dos fenómenos que envolvem o risco isquémico na cirurgia de aneurisma, e que eventualmente possa gerar evidência de maior qualidade neste campo.

VI. A MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO TECIDULAR DE OXIGÉNIO

VI.I. PERSPETIVA HISTÓRICA

A pressão tecidular de oxigénio reflete a concentração do gás no fluido intersticial parenquimatoso cerebral. Dependente de variáveis como a pressão de perfusão cerebral, pressão arterial média, pressão arterial de oxigénio, fração de oxigénio inspirado e concentração de hemoglobina, mediante a estabilidade daqueles parâmetros apresenta teoricamente uma correlação direta com o fluxo sanguíneo²²⁸.

A primeira descrição de estudos da pressão tecidular de oxigénio no córtex (normal e patológico) de humanos remonta a 1993²²⁹. A aplicabilidade e a utilidade do método na deteção de alterações da oxigenação do tecido cerebral foram desde então repetidamente estabelecidas²³⁰⁻²³⁴, e não há até à data complicações descritas da aplicação do microcateter polarográfico intraparenquimatoso²³³.

No final do século passado, o grupo de James Ausman, Fady Charbel e William E. Hoffman, da Universidade de Illinois (Chicago, EUA), devotou particular atenção à investigação deste tópico no contexto da Neurocirurgia Vascular. Num estudo publicado em 1996²³⁵, avaliaram a pressão tecidular de oxigénio ($P_{bt}O_2$), dióxido de carbono e pH tecidulares cerebrais num doente submetido a interrupção circulatória hipotérmica durante uma endarterectomia do segmento M1 da artéria cerebral média. Para o efeito foi usada uma sonda Paratrend®. Durante o procedimento, objetivaram um aumento da $P_{bt}O_2$ durante a indução da hipotermia, e uma descida praticamente completa durante a oclusão arterial. Verificaram também uma correlação dos parâmetros tecidulares com a recuperação neurológica nos dias subsequentes, levantando a hipótese de aqueles poderem ter um papel na estimativa da gravidade da lesão isquémica estabelecida. De seguida, aplicando a mesma metodologia a doentes com patologia neurocirúrgica com risco de isquemia (aneurismas, tumores e anastomoses vasculares), identificaram valores basais de $P_{bt}O_2$ significativamente mais baixos nos doentes com uma circulação cerebral comprometida de acordo com achados de SPECT, angiografia e/ou episódios de isquemia cerebral transitória²³⁶.

No ano seguinte²³⁷, os mesmos autores avaliaram os efeitos do etomidato e da oclusão arterial temporária naqueles parâmetros durante 9 cirurgias de aneurismas intracranianos. Apesar de o objetivo primário do ensaio passar pela avaliação do impacto nefasto do anestésico sobre a oxigenação cerebral (que se confirmou), notaram pela primeira vez que em 8 dos pacientes se verificou uma descida de pelo menos 30% da $P_{bt}O_2$ basal, e que nalguns casos se associou a uma descida transitória do pH tecidual²³⁷. Não havendo uma evidência direta da correlação entre um valor mais baixo de $P_{bt}O_2$ e um risco aumentado de lesão isquémica, levantaram a hipótese de casos selecionados se terem aproximado desse limiar, atendendo à presença de uma acidose tecidual mais pronunciada.

Num estudo observacional de 1998 que incluiu 4 doentes com hemorragia subaracnoideia aneurismática, Critchley et al. (Londres, Reino Unido)²³⁸ implantaram sondas tecidulares de oxigénio (Licox®), pressão intracraniana (Camino®) e laser Doppler (Perimed AB®) através de um sistema de três vias fixo ao crânio, numa área pré-motora de córtex que consideraram ainda pertencer à área de irrigação primária da artéria cerebral média. Foram monitorizadas 192 horas no total, que incluíram dois procedimentos cirúrgicos com oclusão arterial temporária. No primeiro destes, foi possível objetivar a redução da $P_{bt}O_2$ (e uma recuperação) imediatas após a introdução (e retirada) do clip temporário, respetivamente; a amplitude desta descida temporária foi muito ligeira (de 21 para 18 mmHg). No segundo caso o contexto foi o de uma rutura aneurismática intraoperatória com clipagem emergente, reajuste do posicionamento do clip e ausência de recuperação da $P_{bt}O_2$, resultando numa lesão isquémica vasta. Apesar destas limitações, os autores sublinharam o potencial da técnica de monitorização em providenciar ao cirurgião “informação imediata acerca das consequências fisiológicas da sua cirurgia”²³⁸.

O grupo de Chicago manteve a sua linha de investigação ativa, e em 1999 reviu 28 casos de cirurgia neurovascular durante os quais foi monitorizada a $P_{bt}O_2$ (com sonda Neurotrend®) numa área de parênquima não standardizada (escolhida pelo cirurgião de acordo com a sua perceção de estar “em risco”), 13 dos quais com interrupção circulatória temporária. A taxa de alterações isquémicas de novo nestes doentes, com uma duração de oclusão mediana de 7 minutos (variando entre 3 e 48) foi notável (61,5%). Os autores encontraram descidas da $P_{bt}O_2$ para valores inferiores a 10 mmHg e/ou descidas do pH para valores inferiores a 7,0, levando-os a propor (apesar de um sistema não controlado) que uma $P_{bt}O_2$ inferior a 10 mmHg poderia indicar hipoxia neuronal²³⁹.

Kett-White et al. (Cambridge, Reino Unido)²²⁵ avaliaram 26 cirurgias com clipagem temporária sob monitorização tecidual de $P_{bt}O_2$ e microdiálise em território considerado apropriado. Apesar da impossibilidade de definir critérios claros que identificassem situações de mais alto risco isquémico, conseguiram correlacionar a hipotensão arterial com valores de oxigenação cerebral mais baixos²²⁵. Em 2002, Gelabert-González et al. (Santiago de Compostela, Espanha)²³³ apresentaram os resultados de 10 procedimentos por aneurisma intracraniano roto, seis dos quais com clipagem temporária, sob monitorização com sistema Licox®. Os autores confirmaram a capacidade da técnica de acompanhar a variação de $P_{bt}O_2$ de um modo congruente com o ciclo de interrupção, descrevendo valores basais muito regularmente elevados e descidas consideráveis de $P_{bt}O_2$ durante a oclusão, cuja magnitude não se relacionou diretamente com a duração dos períodos de oclusão.

VI.II. A EXPERIÊNCIA DO CENTRO HOSPITALAR SÃO JOÃO

No Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar São João, a ligação historicamente estreita à Unidade de Cuidados Intensivos Neurocríticos (do Serviço de Medicina Intensiva) e à sua experiência em neuromonitorização invasiva abriu a porta a que se fizesse uma natural translação da mesma para o ambiente do Bloco Operatório. Numa linha de investigação que teve início com o Professor Doutor António Cerejo, e que abordava a aplicabilidade da técnica de monitorização invasiva intraoperatória da pressão tecidual de oxigénio em cirurgia de aneurismas intracranianos, colaborei na elaboração dos trabalhos científicos que culminaram no seu Doutoramento (disponíveis no “Anexo: Publicações prévias”).

Primeiro, num ensaio publicado em 2011 que versou o tratamento cirúrgico de aneurismas não rotos da artéria cerebral média sob monitorização com microsonda e *software* Licox® em 8 doentes²³². Um caso de lesão isquémica atribuível à clipagem foi associado a uma $P_{bt}O_2$ mínima persistente de 0,6 mmHg, sem reversão após colocação do clip definitivo. O achado mais notável desta série foi uma grande variabilidade de valores basais de $P_{bt}O_2$ em doentes sem a agressão de uma hemorragia subaracnoideia, nomeadamente níveis muito baixos (até um mínimo de 2,3 mmHg) em pacientes que não tiveram problemas perioperatórios.

Subsequentemente, o mesmo protocolo foi aplicado em cirurgias de 13 doentes com aneurismas rotos da artéria cerebral média²³¹, e foram identificadas duas lesões isquémicas em

relação potencial com a interrupção circulatória temporária. Em ambos, coincidiram exclusivamente três fatores: a descida dos valores de $P_{bt}O_2$ em mais de 80% do valor basal, um valor de $P_{bt}O_2$ inferior a 2 mmHg persistindo por mais de 2 minutos durante a clipagem temporária, e uma recuperação incompleta dos níveis de $P_{bt}O_2$ após a mesma. Na mesma série, foram identificadas duas instâncias em que uma recuperação incompleta dos valores após clipagem definitiva do aneurisma permitiu alertar o cirurgião para um posicionamento inadequado do clip, levando à sua revisão.

Num terceiro trabalho, foram revistos 28 doentes com aneurismas rotos em topografias várias, numa tentativa de estabelecer a relação entre os valores basais de $P_{bt}O_2$ e outras variáveis clínico-imagiológicas²⁴⁰. Nos 13 casos que desenvolveram vasospasmo ultrassonográfico pós-operatório, os valores basais eram inferiores a 10 mmHg, e significativamente mais baixos que nos restantes, independentemente de idade, estado neurológico ou achados imagiológicos à admissão.

A minha ligação a esta linha de investigação, uma definitiva diferenciação na área da Neurocirurgia Vascular e da Base do Crânio e a compreensão das grandes assimetrias na prática da interrupção circulatória com potencial impacto na saúde neurológica de um grande número de doentes (estima-se que pelo menos 165 milhões de pessoas sejam portadoras de aneurismas intracranianos a nível mundial²⁴¹) funcionaram como catalisadores do presente Doutoramento, que pretendeu contribuir para uma expansão do conhecimento em torno desta temática, e cuja metodologia se expõe de seguida.

OBJETIVOS E METODOLOGIA

OBJETIVOS

Compreendendo o implacável fardo de morbidade e mortalidade inerente à orientação de doentes com aneurismas intracranianos e a carência de linhas-guia que regulem claramente o melhor modo de proceder no seu tratamento cirúrgico, este projeto centrou-se fundamentalmente nessa população. A corrente investigação pretendeu explorar o potencial da monitorização intraoperatória em cirurgia de aneurismas intracranianos e contribuir para a compreensão (e eventualmente, prevenção) dos eventos deletérios na dependência da interrupção circulatória temporária. Foram objetivos específicos deste projeto:

I. Obter informação sobre a aplicação da interrupção circulatória temporária em cirurgia de aneurismas por Neurocirurgias Vasculares, avaliar divergências de opinião e opções práticas no contexto intraoperatório real;

II. Aumentar a experiência e o conhecimento em torno da técnica da monitorização intraoperatória da pressão tecidual de oxigénio cerebral em Neurocirurgia, e particularmente no tratamento de aneurismas intracranianos;

III. Testar territórios anatómicos diversos quanto à incidência e amplitude das variações de $P_{bt}O_2$ que ocorrem com a interrupção circulatória;

IV. Estudar em detalhe o fenómeno da interrupção circulatória temporária em cirurgia de aneurismas intracranianos, expandindo a metodologia de monitorização previamente aplicada através da aquisição em tempo real de dados com alta frequência:

a) Estudar as variações de $P_{bt}O_2$ identificadas durante a interrupção circulatória, apreciar a sua evolução em pormenor com uma segmentação protocolizada ao longo do tempo, e reconstruir as mesmas num perfil gráfico;

b) Definir características das curvas de $P_{bt}O_2$, avaliar as mesmas a um nível singular, específicas para cada evento e doente;

c) Estudar comparativamente as curvas individuais de $P_{bt}O_2$ de modo a observar variações intraindividuais e diferenças entre pacientes, quantificando-as;

d) Avaliar o impacto da ruptura aneurismática e da interrupção circulatória repetida nas características das curvas de $P_{bt}O_2$;

e) Contextualizar as características individuais das curvas de $P_{bt}O_2$ na perda de fluxo anterógrado (e dependência da colateralização arterial) e procurar marcadores que possam surgir precocemente na fase de interrupção circulatória e ser usados para prever uma resposta sugestiva de maior ou menor exposição à descida de $P_{bt}O_2$;

V. Expandir o conhecimento atual acerca da fase de reperfusão (após remoção de clip temporário), do seu contributo para a hipoxia tecidular e para o risco de isquemia, e assim acentuar a sua relevância no contexto da Neurocirurgia Vascular:

a) Estudar as variações de $P_{bt}O_2$ que ocorrem durante o retorno do fluxo anterógrado, de modo análogo ao da fase de clipagem (reconstrução gráfica, definição de características da curva de $P_{bt}O_2$ e estudo da sua variação intraindividual);

b) Avaliar comparativamente esta curva e a correspondente da fase de clipagem temporária, quer a nível individual, quer ao nível global da amostra;

VI. Definir medidas de exposição tecidular no que toca à modificação do aporte de oxigénio que ocorre com a interrupção circulatória temporária, e aplicar essas mesmas medidas a todas as fases do ciclo interrupção/reperfusão, de modo a:

a) Quantificar o impacto negativo que o tecido cerebral recebe aquando da clipagem temporária, calcular o défice cumulativo ao longo do tempo e assim comparar o peso específico de cada uma das fases;

b) Utilizar essa informação para testar a influência de prolongar ou encurtar os intervalos de tempo de clipagem, e entre clipagens, na mesma exposição tecidular à hipoxia;

VII. Interpretar os achados da investigação com um foco em implicações práticas de potencial aplicabilidade no ambiente cirúrgico.

METODOLOGIA

I. MONITORIZAÇÃO INTRAOPERATÓRIA

Esta vertente do projeto decorreu num Centro Hospitalar Universitário (São João), sendo todos os pacientes admitidos a partir do Serviço de Urgência local ou da consulta externa de Neurocirurgia Vascular do Serviço de Neurocirurgia.

Foram obtidas as aprovações do Conselho de Administração hospitalar, bem como da Comissão de Ética, após submissão do protocolo destes estudos prospetivos observacionais. Os pacientes foram inscritos apenas após ser prestada informação relativa aos objetivos e métodos do estudo e a obtenção de um consentimento informado, seja a partir do próprio paciente ou de um seu representante legal, quando o doente não estava em condição neurológica que o permitisse.

I.I. VARIAÇÕES REGIONAIS DE $P_{bt}O_2$ DURANTE A INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA TEMPORÁRIA

No desenho de estudo deste trabalho, que visava especificamente avaliar de que modo a $P_{bt}O_2$ se comportava em topografias diversas (interrupção de artérias diferentes) durante a clipagem temporária, foram incluídos doentes com aneurismas rotos e não rotos da artéria comunicante anterior (clips colocados no segmento A1 da artéria cerebral anterior), comunicante posterior (clips colocados na artéria carótida interna intradural proximal à emergência daquela) e cerebral média (clips colocados no segmento M1 da mesma).

Foram adquiridos dados clínico-imagiológicos sobre todos os doentes da série. Durante o tratamento cirúrgico, foram implantados microcateteres polarográficos à profundidade do tecido cerebral da circunvolução temporal superior (no caso dos aneurismas da artéria cerebral média e da comunicante posterior) e da circunvolução frontal inferior (no caso dos aneurismas da artéria comunicante anterior). Com vista à aquisição contínua de dados de temperatura cerebral e $P_{bt}O_2$, foi utilizado o software Licox® (GMS - Kiel, Alemanha), sendo registados o número e duração de eventos de clipagem, a $P_{bt}O_2$ basal e a $P_{bt}O_2$ mais baixa registada após clipagem.

Uma exposição detalhada desta metodologia, integrada no contexto específico do trabalho publicado, pode ser lida na Publicação 1.

I.II. MONITORIZAÇÃO ONLINE DA PRESSÃO TECIDULAR DE OXIGÉNIO CEREBRAL

Um marco importante no decurso deste projeto foi a possibilidade de iniciar a translação para o intraoperatório de *software* utilizado (previamente) apenas no ambiente da Medicina Intensiva (*Intensive Care Medicine+*®, da Universidade de Cambridge, Reino Unido)^{242, 243}, que permitiu um grande salto na frequência de registo de aferições: se com o *software* Licox® apenas era possível uma medição por minuto (limitando consideravelmente a capacidade de interpretar eventos de duração relativamente curta como as clipagens temporárias), com o ICM+ a aquisição de dados passava a ser verdadeiramente contínua, com várias medições por segundo (Figura 3).

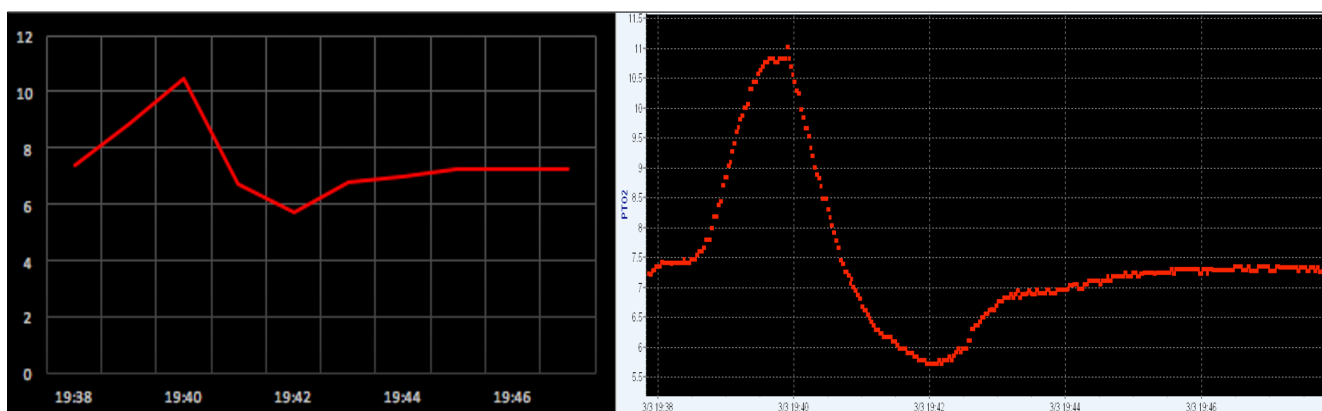


Figura 3. Comparação da translação gráfica da variação de $P_{bt}O_2$ do mesmo evento intraoperatório, com uma aferição por minuto (esquerda) e com aquisição online (direita) através do ICM+®. Note-se o ganho no número de pontos de dados e na resolução temporal das curvas, permitindo uma apreciação mais detalhada de eventos curtos no tempo, a comparação entre pontos aproximados no tempo e assim a obtenção de declives intermédios, e uma reprodução gráfica mais correta.

A partir deste ponto, surgia a oportunidade de reproduzir rigorosamente as ocorrências intraoperatórias numa folha de dados numéricos, que representariam a evolução de uma variável ao longo do tempo, neste caso a $P_{bt}O_2$. No entanto, seria ainda necessário estabelecer a metodologia adequada para a estudar.

Selecionados para inclusão neste projeto foram pacientes adultos submetidos a tratamento neurocirúrgico para aneurismas da artéria cerebral média (bifurcação M1), ambos rotos e não rotos, durante o qual foram aplicados clips temporários.

O diagnóstico de aneurisma não roto foi realizado com angiografia por tomografia computadorizada (AngioTC) ou angiografia por ressonância magnética (AngioRM). Os aneurismas rotos foram estudados maioritariamente com AngioTC. Em ambos os casos, foi

realizada angiografia tridimensional por subtração digital se informações adicionais fossem consideradas benéficas para orientação do caso.

Os pacientes foram excluídos em caso de aneurismas múltiplos, acidente vascular cerebral prévio no território da artéria em estudo, suspeita de dissecção arterial ou doença esteno-oclusiva arterial cerebral. Casos emergentes, como o exemplo de um grande hematoma intracerebral que requeresse evacuação rápida, foram desconsiderados devido à possível interferência com o *timing* cirúrgico crucial e por não permitirem o contexto necessário para uma discussão adequada com a família ou representante legal.

Os doentes foram operados sob anestesia intravenosa total, com um foco na estabilidade da pressão arterial média e da pressão de oxigénio sanguínea. Um Neurocirurgião vascular sénior foi responsável por todos os casos. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, a cabeça fixa em suporte apropriado, rodada e estendida de acordo com a preferência do cirurgião. Foi realizada craniotomia frontotemporal, ipsilateral ao aneurisma no caso da artéria cerebral média, após dissecção interfascial do músculo temporal.

Após a abertura dural, os microcateteres polarográficos Licox® (sondas de oxigénio e temperatura) foram introduzidos e fixados através da pele e / ou fáscia temporal, colocados a uma profundidade marcada de 20 a 25 mm no lobo temporal superior (para evitar alterações de posição durante a cirurgia) e depois transmitidos através de uma manga plástica estéril até aos conectores que levavam ao monitor (Figura 4).

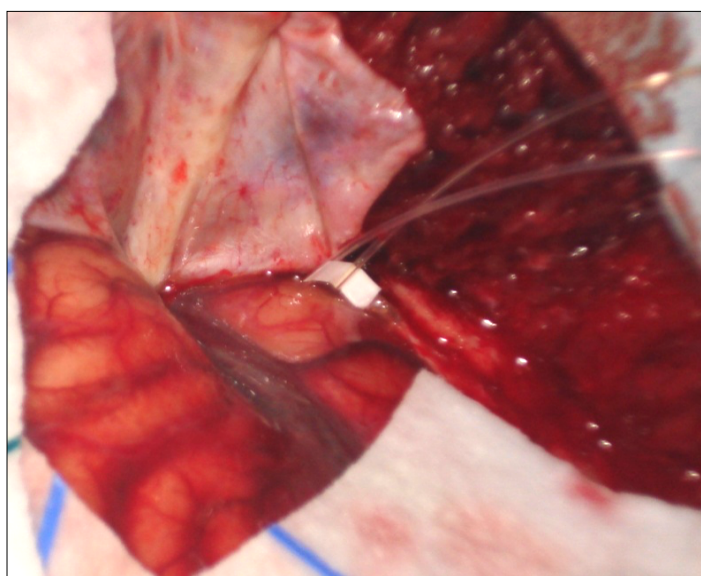


Figura 4. Exemplo de implantação de microcateter no lobo temporal superior num paciente portador de aneurisma roto da artéria cerebral média.

Um computador portátil a executar a aplicação ICM+® em Microsoft Windows®, colocado ao lado do monitor, registou continuamente dados de $P_{bt}O_2$ e temperatura no disco rígido, adquiridos através de um cabo USB, desde a incisão na pele até à saída da sala de bloco operatório. Como medida de controle, ao anestesista responsável foi solicitado o preenchimento simultâneo de um formulário, anotando o tempo e a duração de todos os eventos cirúrgicos (com ênfase na aplicação e remoção dos clips), além dos níveis de $P_{bt}O_2$, temperatura e pressão arterial média em cada evento.

Os ficheiros de dados “brutos” de pacientes individuais foram posteriormente analisados com o mesmo *software*, seguindo as curvas de oxigénio ao longo da introdução e calibração do cateter e identificando os períodos de introdução e remoção de clips temporários, confirmando os pontos de verificação de tempo com os referidos formulários e vídeo cirúrgico, de acordo com o necessário. Todos os eventos foram identificados, os seus segmentos de curva correspondentes selecionados e exportados individualmente (representação gráfica incluída nas Figuras 1 das Publicações 2 e 3) para ficheiros *comma separated values* (.csv).

Cada um dos ficheiros correspondentes aos eventos descritos foi processado no Microsoft Excel® (Redmond, EUA) para extrair níveis de $P_{bt}O_2$ e temperatura em intervalos exatos de 5 segundos, começando na introdução ou na remoção do clip, e que foram registados sequencialmente em ficheiros XML específicos, reconstituindo as curvas de eventos das diferenças cumulativas de 5 segundos / declives (representação gráfica incluída nas Figuras 2 das Publicações 2 e 3).

Relativamente aos eventos de interrupção circulatória temporária, foram recolhidos os seguintes dados: número, ordem e duração das clipagens; tempo decorrido entre clipagens; valor “basal” como o último nível de $P_{bt}O_2$ registado antes da aplicação do clip; “declive máximo” como a média mínima (negativa, percentual em relação ao nível basal) de 5 intervalos consecutivos de 5 segundos (para reduzir as chances de um *outlier*); valor “mínimo” como o nível mínimo de $P_{bt}O_2$ registado após a aplicação do clip e “amplitude de $P_{bt}O_2$ ” como a variação entre o nível pré-clipagem de $P_{bt}O_2$ e o nível “mínimo” (Figura 5 e Publicação 2). Estes foram registados para cada evento de interrupção circulatória, comparados com outros do mesmo paciente, e também entre pacientes diferentes.

Adicionalmente, no que concerne ao segmento de tempo após a remoção de um clip temporário, foram adquiridos os seguintes pontos de referência da curva: nível de $P_{bt}O_2$ na remoção do clip (o ponto inicial mais baixo), o declive ascendente mais acentuado de $P_{bt}O_2$ como a média máxima (positiva, percentual em relação ao nível basal) média de 5 intervalos consecutivos de 5 segundos e o nível máximo de $P_{bt}O_2$ (Figura 5 e Publicação 3).

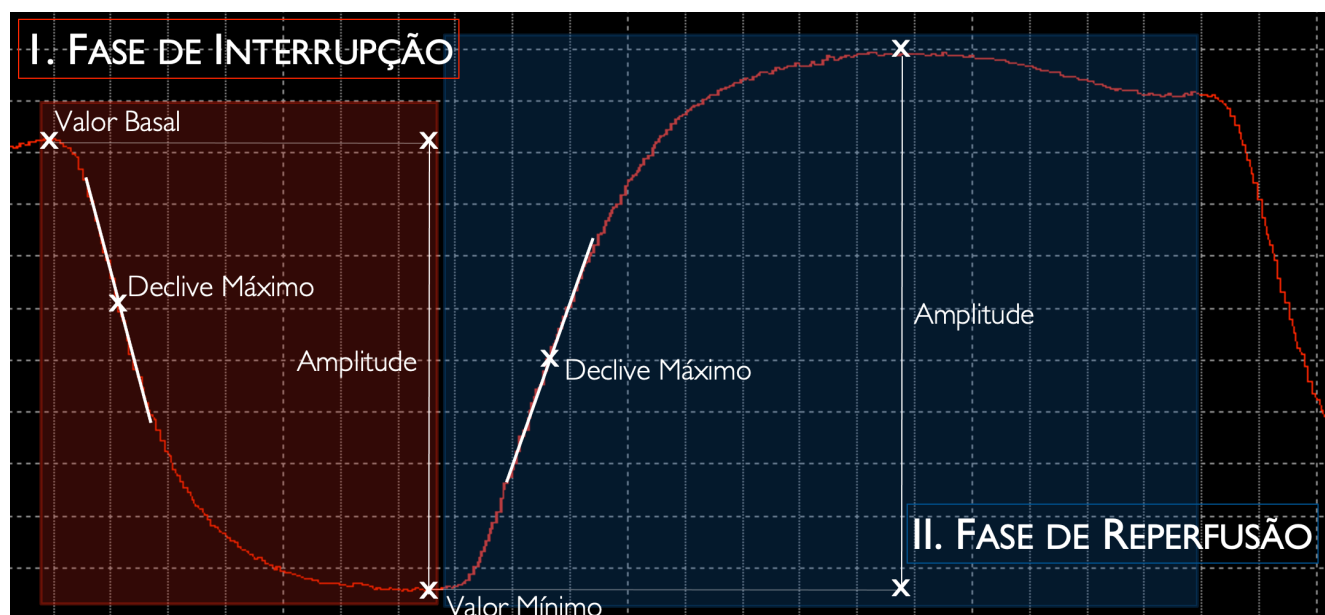


Figura 5. Características específicas das curvas de $P_{bt}O_2$ avaliadas em todos os eventos de clipagem temporária, sobrepostas a um evento de interrupção circulatoria gravado em ICM+®.

As características das curvas (declives mais acentuados da curva de $P_{bt}O_2$ e amplitude de $P_{bt}O_2$) foram analisadas para avaliar variabilidade, tanto após o primeiro evento de clipagem de todos os pacientes (variabilidade interindividual) quanto depois de todos os eventos de clipagem para cada doente específico com dois ou mais (variabilidade intraindividual), calculando medidas estatísticas de dispersão (desvios absolutos médios e um coeficiente de variação).

De modo a poder-se quantificar a exposição dos pacientes aos níveis de $P_{bt}O_2$ abaixo do standard pré-clipagem, definimos uma medida "Area Under the Baseline" (AUB) (Figura 3 da Publicação 3). Foi calculada para cada intervalo de 5 segundos como a área abaixo da linha correspondendo ao valor pré-clipagem de $P_{bt}O_2$, de acordo com a fórmula: $AUB^{[a,b]} = (|P_{bt}O_2^b - P_{bt}O_2^a|/2 + |P_{bt}O_2^{basal\ level} - P_{bt}O_2^a|) * 5''$ para a fase de interrupção circulatoria (níveis decrescentes de $P_{bt}O_2$), e $AUB^{[a,b]} = (|P_{bt}O_2^b - P_{bt}O_2^a|/2 + |P_{bt}O_2^{basal\ level} - P_{bt}O_2^b|) * 5''$ para a fase de remoção do clip (níveis ascendentes de $P_{bt}O_2$). Quando as fórmulas foram aplicadas aos segmentos de oclusão arterial temporária e períodos após remoção do clip, foram obtidas curvas dependentes do tempo

para delinear a progressão dinâmica da exposição à hipóxia, e uma medida de "Exposição Cumulativa à Hipoxia" (CEH) foi calculada adicionando níveis de AUB correspondentes a intervalos sucessivos dentro dos eventos (exemplo na Figura 2 da Publicação 3).

Uma exposição detalhada desta metodologia, integrada no contexto específico dos trabalhos publicados, pode ser lida nas Publicações 2 e 3.

PUBLICAÇÕES

1

“Regional variations in brain oxygenation during temporary clipping in aneurysm surgery”

Pedro Alberto Silva, António Cerejo, António Vilarinho, Celeste Dias, Rui Vaz

Neurological Research

Regional variations in brain oxygenation during temporary clipping in aneurysm surgery

P. A. Silva¹, A. Cerejo¹, A. Vilarinho¹, C. Dias², R. Vaz¹

¹Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, ²Department of Intensive Care, Faculty of Medicine, Hospital S. João, Porto, Portugal

Objectives: Brain tissue oxygen concentration (PbtO₂) monitoring has been used in aneurysm surgery to detect decreased brain oxygenation during temporary clipping. The effects of circulatory interruption according to different aneurysm locations have not been established. In this work, variations in PbtO₂ during temporary clipping were studied in anterior communicating (AcomA), posterior communicating (PcomA) origin, and middle cerebral artery (MCA) aneurysm surgery.

Methods: PbtO₂ was monitored during surgery of 41 patients; aneurysms were located in the AcomA (10 cases), origin of PcomA (8 cases), and MCA bifurcation (23 cases). Temporary clips were used in all cases. Variations in PbtO₂ values obtained during application of temporary clips were evaluated and studied according to the duration and type of circulatory interruption for each aneurysm location.

Results: In AcomA aneurysm surgery, a significant decrease in PbtO₂ values was found in 31% of the periods of temporary clipping, whereas in PcomA and MCA aneurysm surgery, significant decreases were found in all temporary clip applications (100%). In MCA aneurysms, the amplitude of decrease in PbtO₂ was higher when the circulatory interruption lasted for 2 or more minutes, compared with shorter periods of temporary clipping.

Discussion: During temporary clipping, different variations in PbtO₂ values were obtained when comparing frontal and temporal regions of monitoring: in MCA and PcomA origin aneurysms, significant variations were registered in all periods of temporary regional circulatory interruption, but the same results were not found in frontal monitoring for AcomA aneurysm surgery.

Keywords: Aneurysm, Monitoring, PbtO₂, Regional, Surgery

Introduction

The application of temporary clips is a currently used technique in aneurysm surgery, both for safer dissection of the aneurysm and control of intra-operative aneurysm rupture. However, ischemic events can occur^{1–9} due to extended time of temporary arterial occlusion.^{3,5,6,8–12} The safe temporary occlusion time for each patient is not known, with a wide range of variations described in the literature.^{2,3,5,6,8,9,13} Intra-operative monitoring of brain tissue oxygen concentration (PbtO₂) in aneurysm surgery has been used to detect changes in brain oxygenation, due to reduced blood flow, which may be indicative of high risk for cerebral ischemia during regional circulatory interruption by application of temporary clips.^{2,4,5,14–16} Previous studies on the subject have not versed regional variations in brain oxygenation during that particular technique. In this work, the incidence and amplitude of variations in PbtO₂ values during temporary clipping in

anterior communicating (AcomA), carotid/posterior communicating (PcomA), and middle cerebral artery (MCA) aneurysm surgery were investigated.

Methods

A prospective study was conducted, regarding 41 consecutive patients submitted to intracranial aneurysm surgery with use of temporary clips, under PbtO₂ monitoring, applying a polarographic microcatheter (Licox; GMS, Kiel, Germany). The study was approved by the Hospital Ethics Committee and an informed consent was obtained for inclusion. The aneurysms were located in the AcomA complex (10 cases), in the origin of PcomA (8 cases), and in the MCA bifurcation (23 cases). The aneurysms were diagnosed after subarachnoid hemorrhage (SAH) in 31 cases (9 AcomA, 8 PcomA, and 14 MCA aneurysms). In 10 cases, the aneurysms were incidental (nine MCA and one AcomA aneurysms). Twelve male and 29 female patients were included, and the mean age was 49.6 years (22–70 years). Preoperative demographic, clinical and imaging data, as well as clinical outcome data, are displayed in Tables 1 and 2.

Correspondence to: A. Cerejo, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Hospital S. João, Porto, Portugal, Praça Almeida Garrett 222 9° B G, 4490 Póvoa do Varzim, Portugal. Email: a.cerejo@sapo.pt

Table 1 Demographic, clinical, and imaging data in subarachnoid hemorrhage patients

Location	No. gender	Age (years)	H&H	Fisher	PbtO ₂ BV (mmHg)	Time to BV (min)	Final PbtO ₂	TCD vasospasm	DCI	GOS
AcomA	1 F	49	II	4	2.6	63	2.5	Present		4 a)
	2 M	33	II	3	8.4	22	15.8			5
	3 M	47	II	4	9.9	88	17.6	Present	+	4 b)
	4 F	47	II	2	6.9	54	6.8	Present		5
	5 F	24	II	2	4.4	80	7.3			5
	6 F	58	III	3	5.4	49	5.4	Present		4 a)
	7 F	40	I	2	5.2	26	8.7	Present		5
	8 F	59	III	3	7.8	41	12.6	Present	+	4 b)
	9 F	63	II	3	4.3	47	3.8			4 a)
MCA	10 M	66	III	4	9.5	52	9.7			2 a)
	11 M	56	I	2	15.0	42	8.9			5
	12 F	56	III	4	10.6	98	3.2			3 c1)
	13 F	53	II	3	21.0	11	28.2			5
	14 F	22	II	3	2.7	43	5.6	Present		5
	15 M	52	IV	3	7.3	68	10.6			3 c1)
	16 M	51	I	2	5.5	33	7.3			5
	17 F	64	I	2	1.8	77	1.5	Present		5
	18 F	40	I	3	2.8	19	2.0			5
	19 M	40	IV	4	1.3	47	0.5	Present	+	3 d)
	20 F	40	I	2	13.2	12	15.8			5
	21 F	40	I	2	6.2	78	5.8	Present		5
	22 M	53	II	3	8.9	62	15.4			5
	23 F	44	II	4	10.3	22	11.5			5
PcomA	24 M	37	I	3	9.0	13	10.0			5
	25 F	22	IV	3	9.5	48	6.4	Present	+	3 c2)
	26 F	50	I	2	17.0	5	17.7			5
	27 F	60	IV	4	8.6	37	8.8	Present	+	1 d)
	28 F	70	IV	3	16.9	40	22.9			5
	29 F	27	I	2	15.5	22	14.5			5
	30 F	56	IV	4	1.9	61	0.6	Present	+	1 d)
	31 F	50	II	2	24.3	79	13.2			4 c1)

Notes: AcomA: anterior communicating; MCA: middle cerebral artery; PcomA: posterior communicating; BV: basal value; DCI: delayed cerebral ischemia; GOS: Glasgow outcome score; H&H: Hunt & Hess; TCD: transcranial Doppler. a): hydrocephalus, multiple shunt infections; b) cognitive impairment; c) infarction in MCA territory c1): brain infarction in MCA territory, detected in CT scan 24 hours after surgery. No TCD vasospasm. c2): moderate vasospasm in MCA (velocity of 170 cm/second) on post-operative TCD]; d) severe TCD vasospasm and multiple ischemic lesions.

In SAH patients, surgery was undertaken in the first 48 hours post-hemorrhagic event. All patients were submitted to total intravenous anesthesia, and arterial blood pressure and PO₂ were maintained as stable as possible during surgery (mean arterial pressure values between 67 and 90 mmHg, median 79 mmHg; PaO₂ values between 99 and 110 mmHg,

median 107 mmHg; PaCO₂ values between 33.1 and 37.6 mmHg, median 35.8 mmHg). PbtO₂ and brain temperature were monitored using an oxygen probe (Licor; GMS) and a temperature catheter, both placed in the middle temporal gyrus on the side of the aneurysm in cases of PcomA and MCA aneurysms, and in the inferior frontal gyrus on the side of

Table 2 Demographic and clinical data in incidental aneurysm patients

Location	No. gender	Age (years)	PbtO ₂ BV (mmHg)	Time to BV (min)	Final PbtO ₂	TCD vasospasm	DCI	GOS
AcomA	1 M	54	24.3	43	23.6			5
MCA	2 F	69	8.2	40	10.5			5
	3 M	54	27.3	72	28.3			5
	4 F	49	14.1	12	10.9			5
	5 F	59	2.3	20	7.1			5
	6 M	63	14.8	18	10.8			5
	7 F	53	9.7	13	8.2			5
	8 F	60	9.5	18	10.3			5
	9 F	61	7.8	28	0.6			3c1)
	10 F	68	11.7	59	22.0			5

Notes: AcomA: anterior communicating; MCA: middle cerebral artery; BV: basal value; DCI: delayed cerebral ischemia; GOS: Glasgow outcome score; TCD: transcranial Doppler. c) infarction in MCA territory c1): brain infarction in MCA territory, detected in CT scan 24 hours after surgery. No TCD vasospasm.

the approach in cases of AcomA aneurysms. The oxygen probe and the temperature catheter were inserted directly into the cerebral tissue, after pterional craniotomy, in a standardized way, to avoid variations due to different positionings of the catheters (even if placed in the same vascular territory), 25 mm into the cerebral tissue, 2 cm away from the sylvian fissure, and distanced 5 mm one from the other. The probes were placed after dural opening and the depth of the catheters was marked previously and permanently checked during surgery, in order to avoid catheter misplacement. Using appropriate software, PbtO₂ values (in mmHg) were continuously measured and registered. Brain temperature was stable in all cases, between 34.9 and 35.7°C.

Standard Yasargil® clips were applied in all cases, both definitive and temporary. Neuroprotective agents were not used during temporary clipping. The number and duration (in minutes) of periods of temporary regional circulatory interruption were registered. In AcomA aneurysms, clips were applied to the A1 (proximal to AcomA) segment of the anterior cerebral artery, uni or bilaterally. In PcomA aneurysms, temporary clips were applied to the internal carotid artery, proximal or simultaneously proximal and distal to the aneurysm. In MCA aneurysms, the temporary clips were applied to the M1 (proximal to bifurcation) segment of the MCA.

The variation between PbtO₂ values obtained immediately before each application of a temporary clip and the lower values registered during its application was evaluated. The number and duration of periods of regional temporary circulatory interruption was registered, as was the number of periods of temporary clipping in which there was a significant decrease in PbtO₂ values, for each aneurysm location. The variation in PbtO₂ values was also studied according to the

type of temporary clipping (A1 uni or bilaterally, in AcomA aneurysms, carotid artery proximal or proximal+distal to the lesion, in PcomA aneurysms) and the duration of the circulatory interruption. The amplitude of the decrease was quantified in a percentage of the pre-clipping value, and a significant variation was considered a decrease in PbtO₂ superior to 20%.

A statistical analysis was undertaken in an attempt to establish associations between variables (SPSS Statistics®). Different tests were applied: the Shapiro–Wilk test (to assess normality of data), the independent *t*-test (to compare means between two groups on a continuous normally distributed dependent variable), and the one-way ANOVA test (to compare more than two independent groups when normality of data was present).

Results

AcomA aneurysm surgery

In the group of 10 patients studied, temporary clips were applied 26 times to the A1 segment (13 times unilaterally and 13 times bilaterally), with a duration variable between 1 and 6 minutes. The number of periods of circulatory interruption per patient ranged from 1 to 4. The mean duration of temporary clipping was 2.5 minutes in cases of unilateral A1 interruption and 2.8 minutes when the clips were applied bilaterally.

A significant decrease (>20%) in PbtO₂ values was found in 31% (Table 3) of the periods of temporary clipping in A1 segment (four periods of unilateral and four periods of bilateral circulatory interruption); in all these cases, the duration of the temporary circulatory interruption was 2 or more minutes. When there was a significant variation in PbtO₂ values, the mean amplitude of decrease (Table 4) was

Table 3 Variations in PbtO₂ in AcomA aneurysms

Temporary clipping	No. of periods of temporary clipping	No. of periods of temporary clipping with decrease in PbtO ₂ >20%	Mean significant decrease in PbtO ₂ values	<i>P</i>
A1 unilateral	13	4 (31%)	22% (20%–24%)	0.058 ^t
A1 bilateral	13	4 (31%)	67% (39%–96%)	

Notes: AcomA: anterior communicating; *t*: independent *t*-test.

Table 4 Amplitude of decrease in PbtO₂ values (%) and duration of temporary clipping

	1–2 minutes	2–3 minutes	3–4 minutes	4–5 minutes	> 5 minutes
Unilateral A1 temporary clipping	* * * *	20% 22% * *	24% *	20% *	*
Bilateral A1 temporary clipping	*	96% * * *	89% * * *	42% 39% * *	

Note: *Periods of temporary clipping without significant decrease in PbtO₂ value.

22% (20–24%) in cases of unilateral A1 interruption, and 67% (39–96%) when the clips were applied bilaterally. However, this difference was not statistically significant.

PcomA aneurysm surgery

Temporary clips were applied 17 times to the carotid artery in this group of eight patients (1–3 circulatory interruptions per patient), proximal to the aneurysm in 10 cases, and simultaneously proximal and distal to the aneurysm in seven occasions. The duration of the temporary clipping ranged from 2 to 11 minutes, with a mean duration of 3.3 minutes when temporary clips were applied to proximal carotid and 4.6 minutes when the clipping was simultaneously proximal and distal to the aneurysm.

A significant decrease ($>20\%$) in PbtO₂ values was found in 100% of the periods of temporary clipping (Tables 5 and 6). The mean decrease in PbtO₂ was 48% in cases of proximal carotid clipping, and 65% when clips were applied proximally and distally to the aneurysm, although this difference was not statistically significant.

MCA aneurysm surgery

Temporary clips were applied 85 times to MCA in this group of 23 patients (1–11 circulatory interruptions per patient), proximal to the aneurysm in all cases. The duration of temporary clipping ranged from 1 to 9 minutes (mean 2.4 minutes).

A significant decrease ($>20\%$) in PbtO₂ values was found in 100% of the periods of temporary clipping (Table 7), with a mean decrease of 58%.

As expected, when studying amplitude of variation in PbtO₂ according to the duration of temporary clipping (Table 8), a progressively greater decrease in brain oxygenation with longer periods of circulatory interruption is suggested. Applying one-way ANOVA, statistically significant differences ($P<0.001$) were obtained when temporary clippings lasting less than 2 minutes were compared with longer periods of interruption, but never among those other same groups.

Discussion

Temporary clips are currently used in aneurysm surgery, both for safer dissection of the aneurysm and

Table 5 Variations in PbtO₂ in PcomA aneurysm surgery

	No. of periods of temporary clipping	No. of periods of temporary clipping with decrease in PbtO ₂ $>20\%$	Mean time of temporary clipping (minutes)	Mean decrease in PbtO ₂ values (%)	<i>P</i>
Proximal carotid artery	10	10 (100%)	3.3 (2–5)	48 (21–81)	0.118 ^t
Proximal/distal carotid artery	7	7 (100%)	4.6 (2–11)	65 (32–100)	

Note: PcomA: posterior communicating; *t*: independent *t*-test.

Table 6 Decrease in PbtO₂ values (%) according to duration of temporary clipping

	1–2 minutes	2–3 minutes	3–4 minutes	4–5 minutes	>5 minutes
Proximal carotid artery temporary clipping		52 45 50	22 42	59 46 66 21	81
Average (%)		49	32	48	81
Proximal/distal carotid artery temporary clipping		55	74 32 57	55	79 100
Average (%)		55	54.3	55	89.5

Table 7 Variations in PbtO₂ in MCA aneurysm surgery

	No. of periods of temporary clipping	No. of periods of temporary clipping with decrease in PbtO ₂ $>20\%$	Mean significant decrease in PbtO ₂ values (%)
MCA	85	85 (100%)	58 (20–93)

Note: MCA: middle cerebral artery.

Table 8 Decrease in PbtO₂ values (%) and duration of temporary clipping

	Duration of temporary clipping (minutes)				
	1–2	2–3	3–4	4–5	>5
No. of periods of temporary clipping	19	34	18	10	4
Mean decrease in PbtO ₂ values (%)	37.1 (20–63)	60.2 (23–93)	62.1 (40–79)	71.3 (29–92)	78.5 (74–84)

for control of intra-operative aneurysm rupture. However, ischemia may develop, with the possibility of post-operative cerebral infarction, due to temporary clipping.¹⁻⁹ Intra-operative monitoring of PbtO₂ has been used with the objective of detection of changes in brain oxygenation due to reduced blood flow during regional temporary circulatory interruption.^{2,4,5,14-17} However, distinct patterns of blood flow may originate variable results considering different regions of monitoring and aneurysm locations. In the present study, the ranges of variations in PbtO₂ values during temporary clipping were investigated, in AcomA, PcomA, and MCA aneurysm surgery.

PbtO₂ reflects the oxygen concentration in a small area of the brain tissue (a sensitive surface of 7.1 mm² around the probe), depending on the cerebral blood flow, under stable conditions of brain temperature.^{4,5,7,18-21} Therefore, the regional circulatory interruption by use of temporary clips may lead to a decrease in PbtO₂ values.^{4,5,7,18-21} As in previous works,⁴ a significant decrease was considered when there was a fall of 20% or more in PbtO₂ values.

Previous series on the possibilities of PbtO₂ monitoring during surgery include aneurysms in different locations,^{2,4,5,16} or are focused in a particular type of aneurysm.^{14,15} Temporary interruption of the arteries of origin may lead to different variations in brain oxygenation due to distinct collateral blood flow patterns and, in the present study, these differences were evaluated during surgery of aneurysms in three locations.

In MCA and PcomA aneurysm surgery, significant variations in PbtO₂ values occurred in all periods of temporary circulatory interruption, suggesting that decreases in brain oxygenation in the temporal lobe occur systematically during temporary clipping. The same was not found regarding AcomA aneurysm surgery, where significant variations in PbtO₂ values were less frequent, and that may be related to variations in the anterior cerebral artery perfusion territory²²⁻²⁴ or to the presence of mixed vascular territories in the monitoring zone.²⁴⁻²⁷ Blood flow and brain perfusion studies may be important future contributions for a more precise explanation on this finding.

Different blood flow in the MCA territory should be expected when the carotid artery is interrupted only proximal or simultaneously proximal and distal to the aneurysm, due to the lack of flow from the posterior circulation and delivered by PcomA. However, the contribution of the flow from PcomA to MCA is relatively small,^{22,27} and that fact may explain the absence of significant differences in brain oxygenation (monitored in the MCA territory) during proximal and proximal/distal temporary clipping of the carotid artery, even considering that great

variations in collateral flow pattern are probable when carotid artery is interrupted.^{22,27-29}

On the other hand, there were significant differences in PbtO₂ variations when the occlusion times were inferior to 2 minutes, compared with those periods of temporary clipping of 2 or more minutes. Although there was a further progressive tendency for greater decreases, significant differences in PbtO₂ variations were not found compared with temporary interruptions of more than 2 minutes. The explanation for this previously unrelated finding is not clear, but, based on current knowledge on collateral circulation,^{28,29} it is possible that, after 2 or more minutes of MCA interruption, an increasing reliance on collateral blood flow allows for a slower decrease in brain oxygenation.

Conclusion

PbtO₂ monitoring in the temporal lobe (in MCA and PcomA origin aneurysm surgery) confirmed systematic significant regional decreases in brain oxygenation during temporary clipping. The same could not be verified in AcomA aneurysms, where significant variations in brain oxygenation, as detected by frontal lobe monitoring, were not found in a majority of patients.

References

- 1 Arikan F, Vilalta J, Minoves T, Moncho D, Vilalta A, Moguer M, et al. [Detection of episodes of ischemic tissue hypoxia by means of the combined intraoperative neurophysiologic monitoring with the tissue oxygenation monitoring in aneurysm surgery]. *Neurocirugia (Astur)*. 2008;19:113-20.
- 2 Gelabert-Gonzalez M, Fernandez-Villa JM, Ginesta-Galan V. Intra-operative monitoring of brain tissue O₂ (PtiO₂) during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144:863-6.
- 3 Ha SK, Lim DJ, Seok BG, Kim SH, Park JY, Chung YG. Risk of stroke with temporary arterial occlusion in patients undergoing craniotomy for cerebral aneurysm. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46:31-7.
- 4 Jodicke A, Hubner F, Boker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: prediction of procedure-related ischemic events. *J Neurosurg*. 2003;98:515-23.
- 5 Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Gupta AK, Pickard JD, et al. Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg*. 2002;96:1013-9.
- 6 Krakenbuhl N, Erdem E, Oinas M, Krishit AF. Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clipping of intracranial aneurysms: evaluation with diffusion-weighted MRI. *Stroke*. 2009;40:129-33.
- 7 Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Callen TA, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis for early detection of cerebral hypoxia in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2000;9:e2.
- 8 Umredkar A, Gupta SK, Khandelwal N, Chhabra R, Mathuriya SN, Pathak A, et al. Intracerebral infarcts following clipping of intracranial aneurysms: incidence, clinical correlation and outcome. *Br J Neurosurg*. 2010;24:156-62.
- 9 Woertgen C, Rothoerl RD, Albert R, Schebesch KM, Ullrich OW. Effects of temporary clipping during aneurysm surgery. *Neurol Res*. 2008;30:542-6.
- 10 Fergusen S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007;60:658-67.

- 11 Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:2315–21.
- 12 Xu BN, Sun ZH, Romani R, Jiang JL, Wu C, Zhou DB, et al. Microsurgical management of large and giant paraclinoid aneurysms. *World Neurosurg*. 2010;73:137–46.
- 13 Schick U, Dohnert J, Meyer JJ, Vitzthum HE. Effects of temporary clips on somatosensory evoked potentials in aneurysm surgery. *Neurocrit Care*. 2005;2:141–9.
- 14 Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain tissue oxygenation in surgery of middle cerebral artery incidental aneurysms. *Surg Neurol Int*. 2011;2:37.
- 15 Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain oxygenation in surgery of ruptured middle cerebral artery aneurysms. *Surg Neurol Int*. 2011;2:70.
- 16 Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, O'Connell MT, Gupta AK, Maskell LB, Pickard JD, et al. Monitoring of brain metabolism during aneurysm surgery using microdialysis and brain multi-parameter sensors. *Neurol Res*. 1999;21:352–8.
- 17 Thome C, Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, Hubner U, Schmiedek P. Continuous monitoring of regional cerebral blood flow during temporary arterial occlusion in aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2001;95:402–11.
- 18 Bardt TF, Unterberg AW, Hartl R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of brain tissue PO₂ in traumatic brain injury: effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:153–6.
- 19 Dings J, Meixensberger J, Jager A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery*. 1998;43:1082–95.
- 20 Doppenberg EM, Zauner A, Watson JC, Bullock R. Determination of the ischemic threshold for brain oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:166–9.
- 21 Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med*. 1998;26:1576–81.
- 22 Kansagra AP, Wong EC. Quantitative assessment of mixed cerebral vascular territory supply with vessel encoded arterial spin labeling MRI. *Stroke*. 2008;39:2980–5.
- 23 van der Zwan A, Hillen B. Review of the variability of the territories of the major cerebral arteries. *Stroke*. 1991;22:1078–84.
- 24 van Laar PJ, van der Grond J, Hendrikse J. Brain perfusion territory imaging: methods and clinical applications of selective arterial spin-labeling MR imaging. *Radiology*. 2008;246:354–64.
- 25 Hendrikse J, Petersen ET, van Laar PJ, Golay X. Cerebral border zones between distal end branches of intracranial arteries: MR imaging. *Radiology*. 2008;246:572–80.
- 26 Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke*. 2005;36:567–77.
- 27 Wu B, Wang X, Guo J, Xie S, Wong EC, Zhang J, et al. Collateral circulation imaging: MR perfusion territory arterial spin-labeling at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1855–60.
- 28 Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:625–9.
- 29 Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003;34:2279–84.

2

“The Effects of Temporary Clipping as an Expression of Circulatory Individuality: Online Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms.”

Pedro Alberto Silva, Celeste Dias, António Vilarinho, António Cerejo, Rui Vaz

World Neurosurgery



The Effects of Temporary Clipping as an Expression of Circulatory Individuality: Online Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms

Pedro Alberto Silva^{1,3}, Celeste Dias^{2,4}, António Vilarinho^{1,3}, António Cerejo^{1,3}, Rui Vaz^{1,3}

■ **OBJECTIVE:** Despite its widespread use, much is left to understand about the repercussions of parent artery temporary clipping in neurosurgery. This study seeks a better comprehension of the subject by aiming at the online measurement of brain tissue oxygen pressure (P_{btO_2}) during such events.

■ **METHODS:** This was a prospective observational study. Patients submitted to surgery for middle cerebral artery aneurysms (both ruptured and unruptured) were continuously monitored under Intensive Care Monitoring+ software, in order to obtain temporal (downstream) P_{btO_2} levels while temporary clips were applied. Separate P_{btO_2} curve events were identified, extracted, and processed. These were studied for assessing intraindividual and interindividual variability and the potential impact of repeated clipping and previous aneurysmal rupture.

■ **RESULTS:** Eighty-six temporary clippings (from 20 patients) were recorded with a mean duration of 140.8 (41 – 238) seconds. Temporary arterial occlusion at the M1 segment of the middle cerebral artery produced specifically shaped trajectories, characterized by a preclipping P_{btO_2} level, rapid downward sigmoid-shaped curve, succession of progressively angled slopes, and lower plateau. The steepest slope of the curve correlated strongly with P_{btO_2} range ($P < 0.001$, $r = 0.944$). These features were highly reproducible only intraindividually and did not vary significantly with repeated clippings.

■ **CONCLUSIONS:** The effects of temporary arterial occlusion on temporal lobe oxygenation demonstrate a high degree

of singularity, highlighting the potential benefits of assessing individual available collateral circulation intraoperatively. The “ P_{btO_2} steepest slope” predicted the severity of P_{btO_2} decrease and was available within the first minute.

INTRODUCTION

Maintaining the physiologic blood supply to the brain by preserving a functioning arterial network is an objective of every neurosurgeon performing a procedure. However, unfavorable operative events can lead to vascular injury, and certain surgical circumstances legitimate purposeful interference with the arterial blood flow, by means of temporary clipping.^{1–8}

The immediate and long-term effects of these arterial occlusions, which inherently carry the risk of cerebral ischemia, have been the subject of numerous studies,^{1,3,9–20} but concerns regarding safety, potential indications, repetition, and duration (among others) remain unanswered, justifying an interest in adjuvant neuromonitoring techniques^{10,11,21–24} and procedural alternatives.^{25–28} As multiple variables act simultaneously influencing the outcome, standardized time limits for the safe application of temporary clips continue to be targeted.^{10,11,15,16,29} P_{btO_2} monitoring during neurosurgical interventions^{30–34} offers a unique perspective by focusing on cerebral oxygen delivery of the chosen tissue area, contrasting but complementing other anatomic (indocyanine green videoangiography), flow dynamics (Doppler ultrasound), and functional (neurophysiologic) methods. It has provided relevant data on the topic of temporary clipping,

Key words

- Aneurysm
- Collateral circulation
- Monitoring
- P_{btO_2}
- Surgery
- Temporary clipping
- Variability

Abbreviations and Acronyms

CSV: Comma-separated values
ICM+®: Intensive Care Monitoring + ®
 P_{btO_2} : Brain tissue oxygen tension

USB: Universal Serial Bus

XML: Extensible Markup Language

From the Departments of ¹Neurosurgery and ²Intensive Medicine, Academic Hospital Centre São João; and Departments of ³Clinical Neurosciences and ⁴Medicine, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

To whom correspondence should be addressed: Pedro Alberto Silva, M.D.

[E-mail: pedroalbertosilva.neurocirurgia@gmail.com]

Citation: World Neurosurg. (2021) 152:e765–e775.

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.082>

Journal homepage: www.journals.elsevier.com/world-neurosurgery

Available online: www.sciencedirect.com

1878-8750/\$ - see front matter © 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

but the need to employ hardware and software from the intensive care unit context, not designed for this specific purpose, has limited the frequency of measurements (in most cases, to 1 per minute) with obvious implications on the analysis of short-lived surgical occurrences. The development of the Intensive Care Monitoring+ software (University of Cambridge Enterprise) for online analysis of monitoring data,^{35,36} which accepts configuration for data acquisition and interpretation parameters, allows for brain oxygen levels to be recorded in a near-continuous fashion and thus provides the opportunity for a clearer picture on recorded events. When applied to intracranial aneurysm surgery, specifically concerning the circumstances surrounding the application of temporary clips, it provides us with a graphic representation of its real-time effects on brain oxygen concentration and, through data analysis, it allows us to understand immediate and delayed repercussions and to compare multiple temporary occlusion periods.

This study aims to shed some light on the subject of arterial clipping in neurosurgery, by outlining the tissue oxygenation curves and their characteristics, observing intraindividual variations and differences among patients, and interpreting the findings with a focus on potential practical implications.

MATERIAL AND METHODS

This study was conducted at a university hospital. All patients were admitted from the local emergency department or outpatient vascular clinic of the neurosurgery department.

Approval was obtained from both the local Institutional Board Review and the Ethics Committee after submission of the design of this prospective observational study. Patients were enrolled only after receiving study protocol information and signing an informed consent, either personally or via their legal representative when they were not able to do so autonomously.

Participants

Selected for inclusion were adult patients undergoing neurosurgical treatment for middle cerebral artery (M1 bifurcation) aneurysms, both ruptured and unruptured; participants were limited to the procedures where temporary arterial occlusion was applied.

Unruptured aneurysm diagnosis was made with elective computed tomography angiography or magnetic resonance angiography. Ruptured aneurysms were studied primarily with computed tomography angiography. In both cases, 3-dimensional digital subtraction angiography was performed if additional information was deemed of benefit.

Patients were excluded in the case of procedures aimed at treating multiple aneurysms, previous stroke within the territory of the artery, suspected arterial dissection, or severe cerebral arterial stenocclusive disease. Emergent cases, as in the example of a large intracerebral hematoma requiring rapid evacuation, were disregarded due to potential interference with the crucial timing demands, and for not allowing the required setting for an adequate discussion with the family/legal representative of the patient.

Surgery

Patients were operated on under total intravenous anesthesia, with a focus on arterial pressure and blood oxygen stability. A senior

vascular neurosurgeon performed all procedures, deciding whether and how (frequency, duration) to use temporary proximal clipping according to the operative incidences.

Patients were positioned supine. The head was fixed in a frame, rotated and extended according to surgeon preference. A fronto-temporal craniotomy was performed, ipsilateral to the aneurysm, following interfascial temporalis muscle dissection. On dural opening, Integra Licox polarographic microcatheters (both oxygen and temperature probes) were introduced and fixed through skin and/or temporalis fascia, placed at a 20- to 25-mm marked depth within the anterosuperior temporal lobe (to avoid position changes during surgery) and then plugged through a sterile plastic sleeve to adaptors leading to the monitor. A laptop running ICM+ on Microsoft Windows, connected to that same monitor through a universal serial bus cable, continuously recorded $P_{\text{br}}\text{O}_2$ and temperature data onto its hard drive from skin incision to operating room exit. As a control measure, the anesthetist was asked to simultaneously fill a form, taking note of both timing and duration of all surgical events (with emphasis on the application and removal of clips), as well as the $P_{\text{br}}\text{O}_2$, temperature, and arterial blood pressure levels at each time.

Data Processing

Individual patient raw data files were later analyzed with the same software, following oxygen curves along catheter introduction and calibration, and identifying periods of circulatory interruption and release (Figure 1A), while confirming the time checkpoints with the aforementioned forms and surgery video, if necessary. All events were identified, and their corresponding curve segments were selected (see Figure 1B) and exported individually to.csv (comma-separated values) files.; Each of those was then processed on Microsoft Excel to extract $P_{\text{br}}\text{O}_2$ and temperature levels at exact 5-second intervals, starting at clip introduction or release, which were registered sequentially in specific extensible markup language spreadsheet files, reconstituting event curves from cumulative 5-second differences/slopes (Figure 2).

Regarding temporary clipping events, the following data were collected: number, order, and duration of clippings; time passed between clippings; "preclipping level" as the last $P_{\text{br}}\text{O}_2$ level registered before clip application; "steepest slope" as the minimum (negative, percentual in relation to basal level) mean of 5 consecutive 5-second intervals (to reduce chances of an outlier); "minimum level" as the minimum $P_{\text{br}}\text{O}_2$ level recorded after clip application and " $P_{\text{br}}\text{O}_2$ range" as the variation between the pre-clipping $P_{\text{br}}\text{O}_2$ level and "minimum level" (see Figure 2). These were recorded for each clipping event, compared with others from the same case, and also among different patients.

IBM SPSS Statistics v.26 was used for statistical purposes. Pearson analysis was applied to test the correlation between numeric variables and obtain a correlation coefficient. The Mann-Whitney test was used for studying associations between categorical and numerical variables.

RESULTS

General Findings

A total of 20 patients were admitted, aged 32 to 73. Eleven had suffered aneurysmal rupture. Please refer to Table 1 for the patient

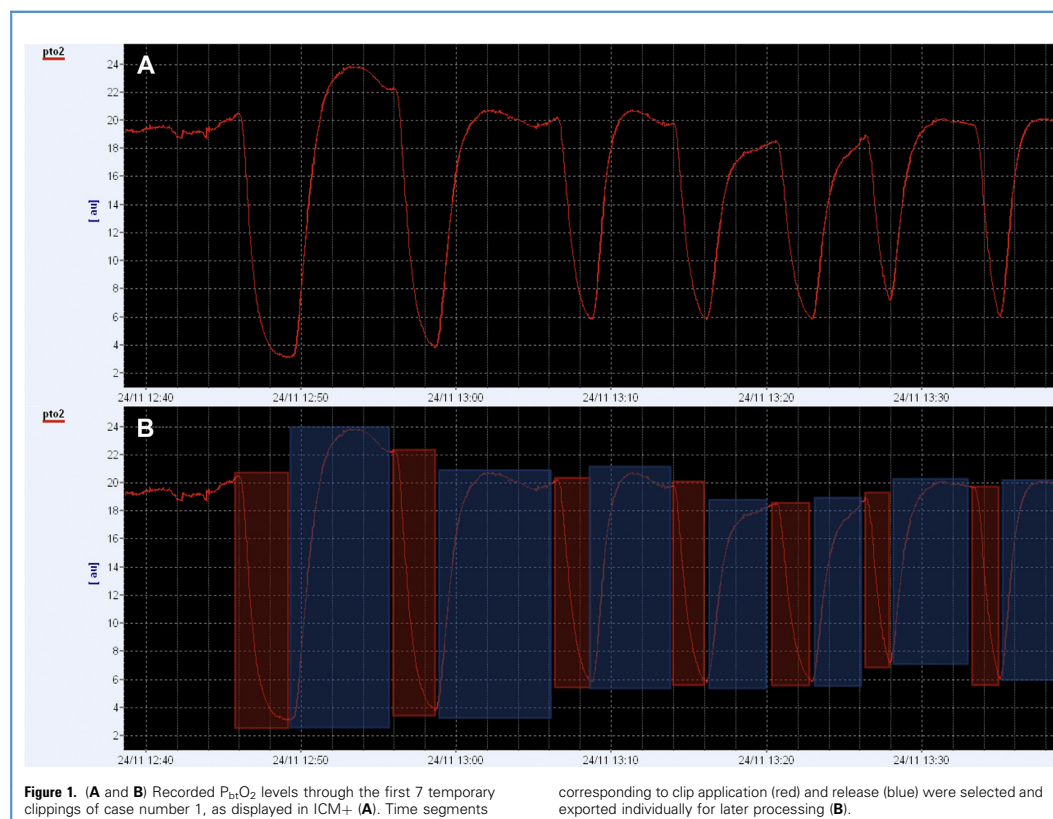


Figure 1. (A and B) Recorded $P_{bt}O_2$ levels through the first 7 temporary clippings of case number 1, as displayed in ICM+ (A). Time segments

corresponding to clip application (red) and release (blue) were selected and exported individually for later processing (B).

series description. Most patients (8 of 11) with ruptured aneurysms were grade Hunt and Hess scale 1 and 2, and 9 of 11 were modified Fisher scale 3 or 4.

Patients with unruptured aneurysms were scheduled electively; patients with ruptured aneurysms were all operated in the first 24 hours post diagnosis, and most (7 of 11) in the first 24 hours post rupture; the remaining 4 patients were operated on the second (2) or third day (another 2) post rupture.

There were no adverse effects directly associated with the intracerebral placement or extraction of the microcatheters, namely cortical or intracerebral hemorrhage, infection, or interference with the surgical technique.

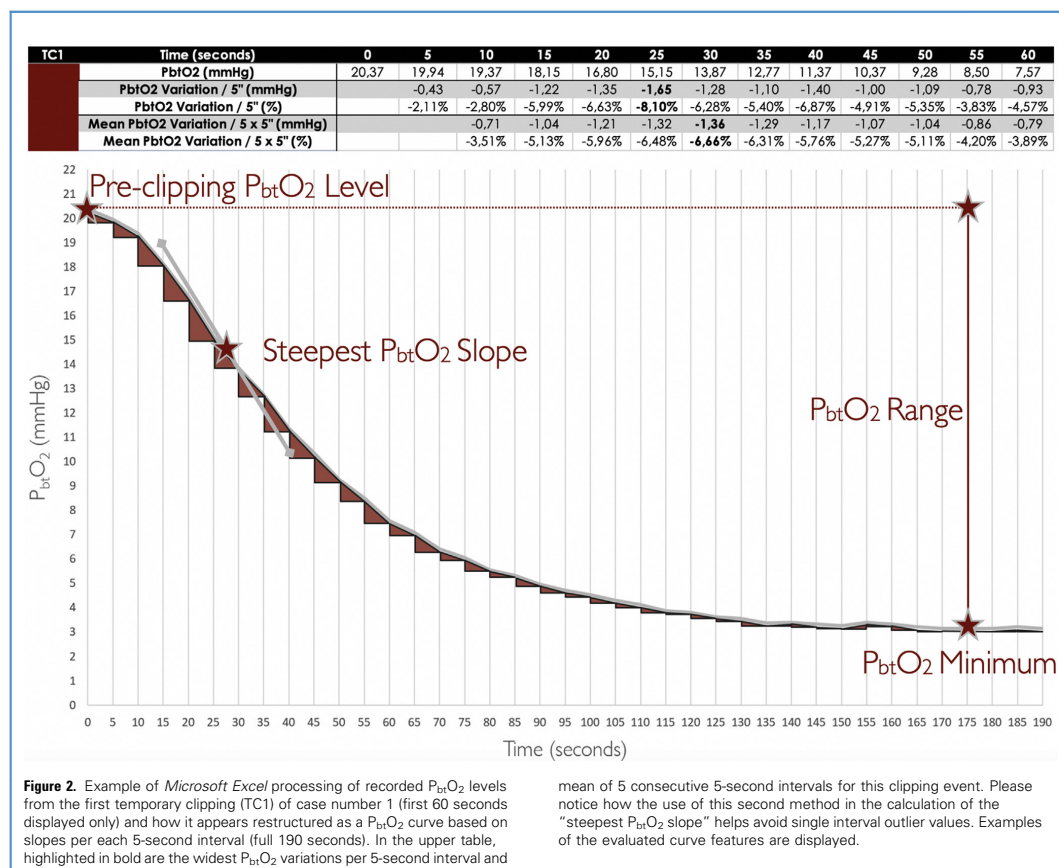
A total of 86 temporary clippings were recorded (1 to 12 per patient, mean 4.3), with an average duration of 140.8 seconds (41 to 238 seconds), and an aggregate recorded time of 12,111 seconds of arterial flow interruption. The average recorded amount of time after clip release was 336.7 seconds, lasting from 75 to 813 seconds, and an aggregate recorded time of 28,957 seconds.

Effects of Temporary Clip Application on Temporal Lobe Oxygenation

On an aggregate average of all events from our sample, measuring changes in $P_{bt}O_2$ as a function of time (Figure 3A), the application of a proximal temporary clip generated a descending sigmoid-shaped curve, characterized by a starting point, a progressively steeper slope that attenuated onto a lower plateau (see Figure 3B).

Preclipping ("basal") $P_{bt}O_2$ levels of all patients (Figure 4A) varied from 1.08 to 38.8 mm Hg, with a mean of 16.11 mm Hg.

After proximal clip placement, temporal lobe oxygen immediately decreased, at a growing rate until approximately the 25- to 30-second marks (see Figure 3A and B). The minimum (steepest) mean percentual decreases in $P_{bt}O_2$ levels of all patients per 5-second interval, when considering 5 consecutive intervals (see Figure 4B), were found within the first 60 seconds post clipping in 85 cases (98.84%), specifically in the 20- to 35-second postclipping interval in 59 cases (68.60%), and varied from $-0.05\%/5''$ to $-9.37\%/5''$ (mean $-4.20\%/5''$).



Drops in temporal $P_{bt}O_2$ then became progressively less severe. Most (66.7%) of the total recorded mean decrease was achieved at the 60-second mark, and 91.7% at the 120-second mark. From the 90-second mark onwards, $P_{bt}O_2$ decline did not surpass -1% of the basal level per 5-second interval, as the curve trended increasingly to a horizontal line. The recorded minimum occurred at the 225-second mark.

The range in $P_{bt}O_2$ per clipping event (see Figure 4C) varied from -0.39% to -96.78% , with a mean of -49.59% .

Interindividual and Intraindividual Variability

When statistical measurements of variability were applied to $P_{bt}O_2$ curve features, studying the first clipping event of all patients (interindividual variability), and then all clipping events from each specific case with 2 or more events (intraindividual variability), data dispersion was higher among different patients than between different events within the same patient (Table 2).

Correlation Between Steepest $P_{bt}O_2$ Slope and $P_{bt}O_2$ Range

A strong ($r = 0.944$) statistically significant correlation was found between the steepest mean percentual decreases in $P_{bt}O_2$ (as described before) and the total range of $P_{bt}O_2$ decrease, when encompassing all clipping events (Figure 5). Temporary clippings of shorter duration displayed a trend for narrower $P_{bt}O_2$ ranges.

Repeated Clipping

For patients with 3 or more temporary clippings ($n = 17$), variations in $P_{bt}O_2$ "steepest slopes" (when compared with the first arterial occlusion) for the following events ranged from $-2.28\%/5"$ to $+4.66\%/5"$, averaging $+0.47\%/5"$ (Figure 6). The mean of these variations per clipping order (from the second until the eighth temporary clipping) remained close to zero.

Ruptured and Unruptured Aneurysms

Patients with ruptured aneurysms had lower mean preclipping ("basal") $P_{bt}O_2$ levels (14.43 vs. 18.15 mm Hg), steeper $P_{bt}O_2$ slopes

Table 1. Patient Individual Demographics and Clinical/Imaging Features, with Added Outcome Data (in a Separate File)

Patient Number	Age	Gender	Side	H&H	mFisher	Number of Clippings	Vasospasm	Postoperative Imaging	mRS (6 months)
1	73	Female	Left	Unruptured	0	8		No territorial ischemia	1
2	33	Female	Right	2	2	4		No territorial ischemia	0
3	53	Male	Right	Unruptured	0	4		No territorial ischemia	0
4	32	Male	Left	5	4	3		Generalized ischemia	6
5	40	Female	Right	2	4	12		Right temporal cortico-subcortical ischemic lesion	2
6	34	Female	Right	2	3	1		No territorial ischemia	1
7	66	Female	Left	Unruptured	0	4		No territorial ischemia	1
8	74	Male	Right	Unruptured	0	6		No territorial ischemia	1
9	47	Female	Left	Unruptured	0	4		No territorial ischemia	1
10	50	Male	Right	1	4	2		No territorial ischemia	1
11	42	Female	Left	1	3	4	Yes	No territorial ischemia	1
12	57	Female	Left	Unruptured	0	5		No territorial ischemia	1
13	57	Male	Right	Unruptured	0	4		No territorial ischemia	1
14	49	Male	Right	2	2	3		No territorial ischemia	1
15	58	Female	Right	3	4	4	Yes*	Intracerebral hemorrhage sequelae†	3
16	60	Female	Right	2	4	6		Sylvian fissure hematoma sequelae†	1
17	48	Female	Right	3	3	2	Yes*	Sylvian fissure hematoma sequelae + parietal subcortical lesion (delayed cerebral ischemia)†	2
18	50	Female	Right	Unruptured	0	3		No territorial ischemia	0
19	55	Female	Left	1	3	4	Yes*	No territorial ischemia	1
20	36	Female	Left	Unruptured	0	3		No territorial ischemia	0

H&H, Hunt & Hess Scale; mFisher, Modified Fisher Scale; mRS, Modified Rankin Scale.
 *Refractory, invasive treatment.
 †No additional (territorial) ischemia.

(mean $-4.60\%/5''$ vs. $-3.33\%/5''$), and wider $P_{bt}O_2$ ranges (mean -55.66% vs. -39.43%), but these did not achieve statistical significance ($P = 0.382$, 0.370 , and 0.261 , respectively).

DISCUSSION

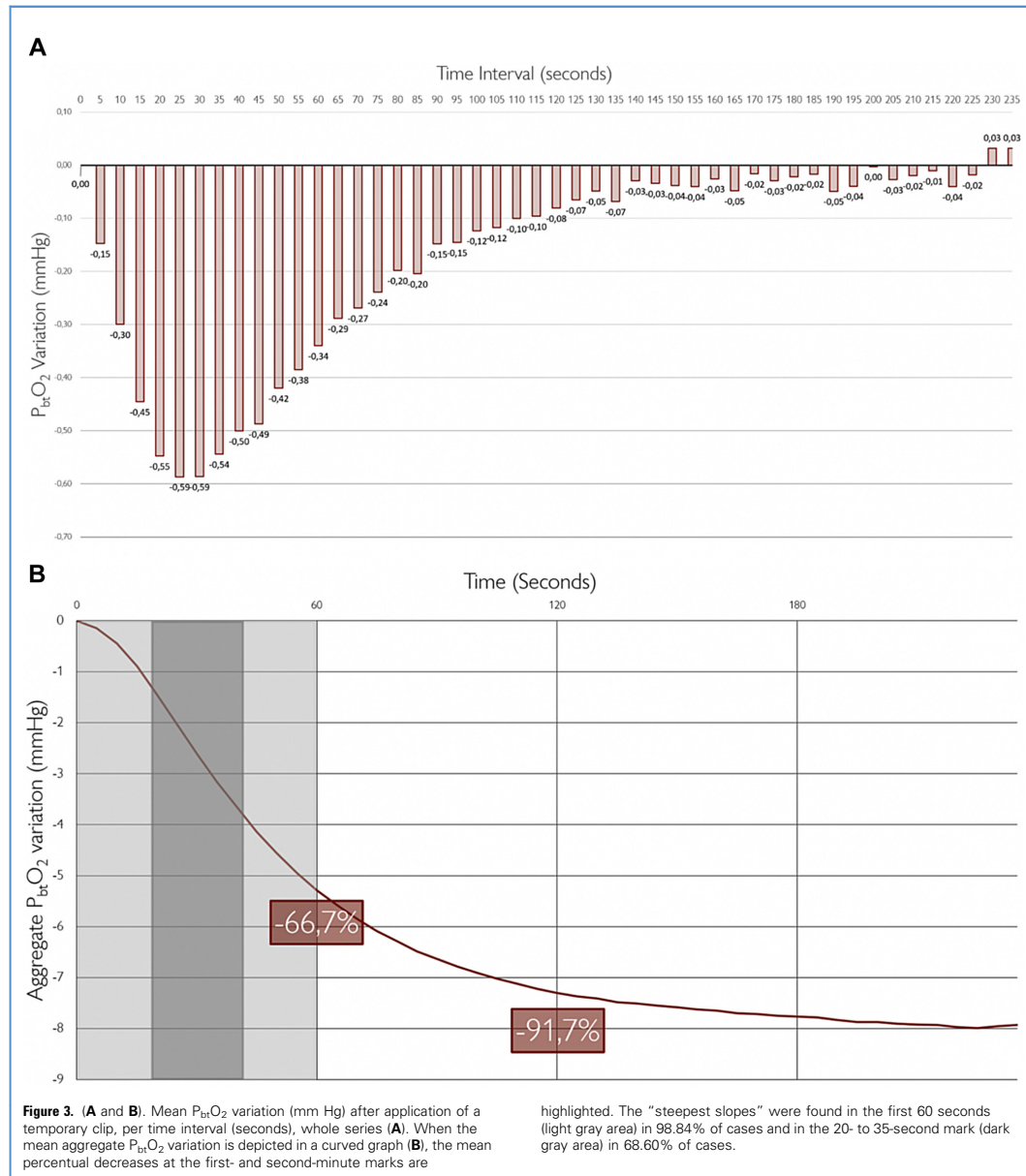
This study continuously evaluated changes in temporal lobe oxygen levels during events of temporary clipping of the middle cerebral artery, in the context of aneurysm surgery. It was observational in nature and took place in a real surgical setting.

Effects of Temporary Clip Application on Temporal Lobe Oxygenation

Interrupting the arterial blood flow at the M1 segment of the middle cerebral artery produced a drop in the patients' temporal $P_{bt}O_2$ levels, confirming the logical perception that brain tissue oxygen levels would be negatively affected by temporary clipping. The first finding that on-line measurement allowed was that, in this setting, $P_{bt}O_2$ decreases did not generate random patterns but rather nonlinear, specifically shaped curves, characterized by its

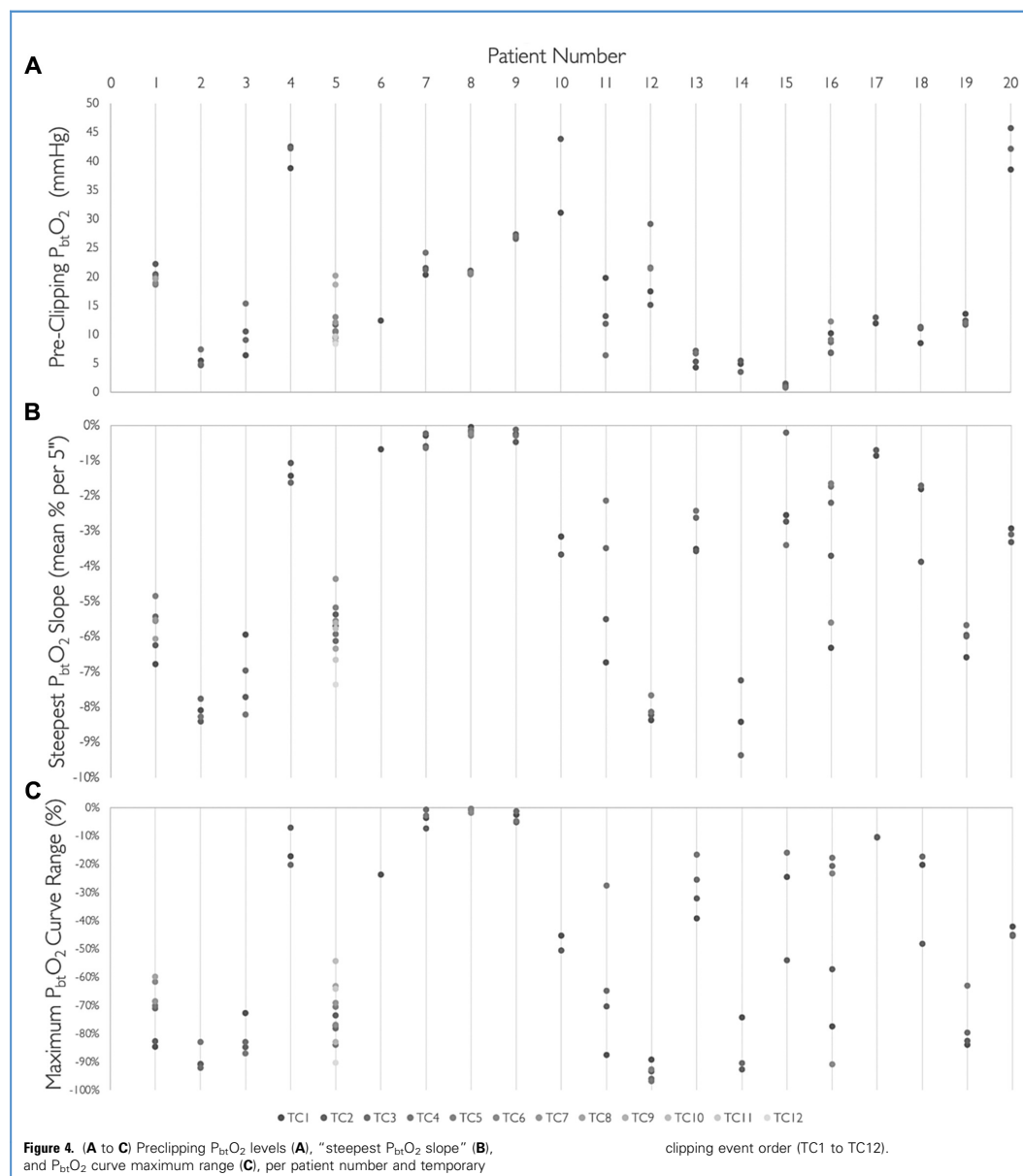
highest point (the preclipping $P_{bt}O_2$ level), a downward sigmoid made of a succession of progressively angled slopes, then trending to a lower plateau where levels stabilize again. This was observed at both individual and patient series scales, as evidenced by the mean aggregate $P_{bt}O_2$ variation curve (see Figure 3B).

As a principle, when anterograde arterial blood flow is compromised distally to the polygon of Willis, the brain tissue supplied by the terminal vessel becomes most exposed to that loss and depends on pial collateral recruitment as a backup resource.³⁷ Pial collateral circulation is highly specific to patient and vascular territory,^{37,38} and there is no definitive, noninvasive method to estimate its availability on a healthy patient.³⁸ However, when parent arteries are occluded, as in the context of temporary clipping, a transition to a new state must occur, exposing the ability for a single patient's collateral system to compensate for that occlusion. In our study, that transition was assessed through real-time recording of changes in $P_{bt}O_2$ levels, as represented in those same curves. Considering readings were obtained in a clinical, live setting and the dynamic process of surgery, $P_{bt}O_2$ curve features data evaluated in this series displayed remarkable



patient-specific clustering (see Figure 4A and C) and all measurements of variability assessed were much lower intraindividually (see Table 2), suggesting great singularity in patients' primary and collateral circulations.

As previously reported, preclipping $P_{bt}O_2$ levels' magnitude differed considerably between patients.^{30,33} $P_{bt}O_2$ is known to be a product of multiple variables^{30,32,33} including (among others) intracranial pressure, arterial blood pressure, and arterial oxygen



pressure. Even if those are kept as stable as possible throughout a surgical procedure, as was the case in this study, each patient has their individual condition to begin with, and preclipping P_{btO_2} levels should translate that.

In our study, when a temporary clip was applied, the decrease in P_{btO_2} levels began immediately. It became increasingly more pronounced until (on average) the 25- to 30-second mark, around the time it most commonly reached its steepest descent. This

Table 2. Measures of Dispersion Applied to $P_{bt}O_2$ Curve Features, When Grouped by Both Study Population and Individually

Curve Feature	Measure of Dispersion	Interindividual*	Intraindividual†
$P_{bt}O_2$ preclipping levels	Mean absolute deviation	8.89 mm Hg	0.15 to 6.40 mm Hg (mean 1.18 mm Hg)
	Coefficient of variation	66.59%	0.98% to 37.22% (mean 15.14%)
"Steepest $P_{bt}O_2$ slope"	Mean absolute deviation	2.67%/5"	0.07 to 1.67%/5" (mean 0.52%/5")
	Coefficient of variation	72.21%	2.93 to 54.19% (mean 22.58%)
$P_{bt}O_2$ range	Mean absolute deviation	30.23%	0.07 to 27.29% (mean 6.96%)
	Coefficient of variation	67.62%	0.65% to 66.96% (mean 26.85%)

*Relative to first clipping, all patients included.

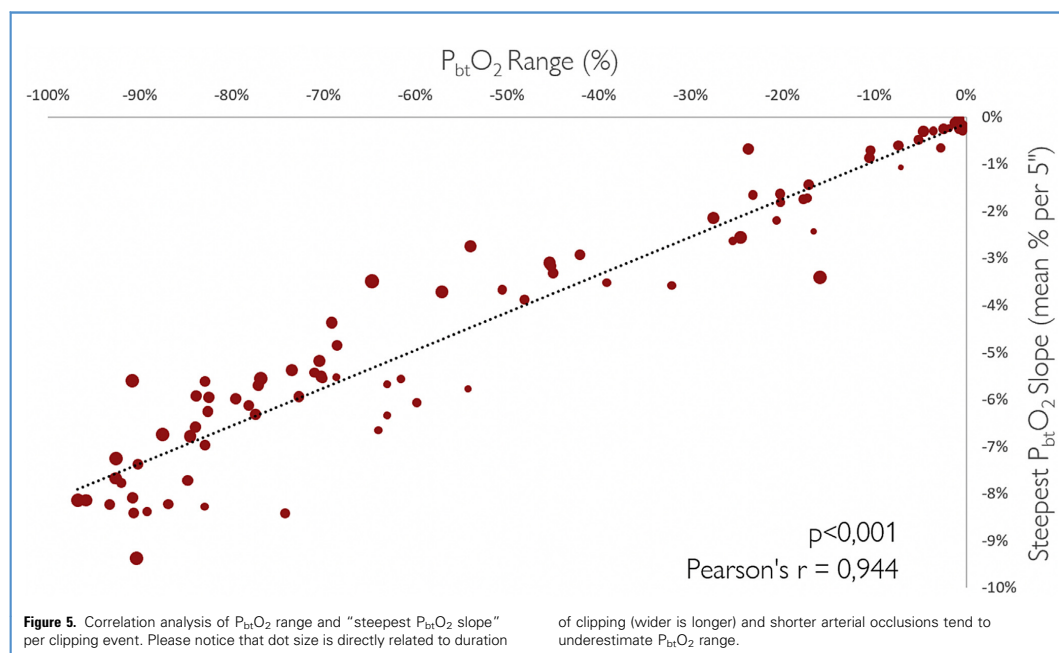
†Relative to all events from each specific case with 2 or more clippings.

steepest slope was virtually always found within the first minute, and mostly (nearly 70%) in the 20- to 35-second postclipping range, so it is interesting to note that, by the time it takes most surgeons to safely remove the clip applicator, request another instrument, and begin its use in the surgical field, $P_{bt}O_2$ levels should be nearing their fastest drop.

Following the curve, as the slopes became progressively shallower, most of the recorded total $P_{bt}O_2$ decrease took place in the first and second minutes (approximately two thirds and 90%, respectively), and even if $P_{bt}O_2$ levels did continue to drop further

(the recorded minimum was near 225 seconds post clipping), they did so slightly. This emphasizes how, in patients with poor alternate circulation, brain cell exposure to low oxygen levels happens quite early after a temporary clip is applied.

$P_{bt}O_2$ decrease range corresponds to the difference between the preclipping state and the moment of maximum dependence on collateral circulation, and therefore it best quantifies the ability for that reserve to replace the lost anterograde blood flow. In this series, its mean came close to 50% of the preclipping level and again with evident singularity in its individual distribution. By



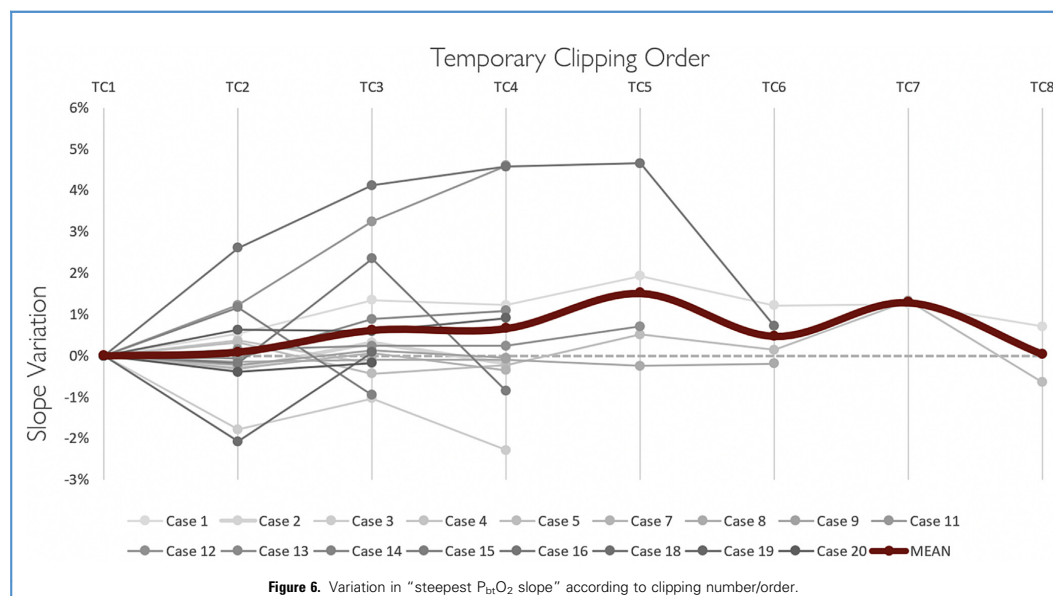


Figure 6. Variation in "steepest $P_{bt}O_2$ slope" according to clipping number/order.

nature, this amplitude is time dependent, in the sense that shorter clipping events may not allow $P_{bt}O_2$ levels to decrease enough to fully express the loss in anterograde flow (as confirmed in Figure 5). Considering that, and because both express the same exposure to collateral circulation, we sought a correlation between the steepest slope of a curve (available sooner during temporary clipping) and its range, which we found to be statistically significant and strong. This " $P_{bt}O_2$ steepest slope" measurement can potentially estimate the singular impact of the exposure to collateral circulation, like an individual "fingerprint." Ideally, by obtaining it within the first minute of the first temporary clipping, a surgeon would be able to predict the magnitude of the subsequent $P_{bt}O_2$ descent, even without waiting the time it would take to confirm it, thus improving intraoperative decision making.

We identified a single postoperative ischemic lesion that could be attributed to temporary clipping (case number 5). This patient had the greatest number of clipping events (12) and the greatest cumulative time of clipping (1652 seconds) in the series, but the corresponding $P_{bt}O_2$ ranges between -70 and -90% (suggesting a low collateral supply) were exceeded in other cases. Our study aimed at a thorough analysis of the immediate repercussions of temporary clipping on brain tissue $P_{bt}O_2$ in patients that were being treated with a focus on avoiding injury, expecting a low rate of ischemic complications, while seeking an understanding of the phenomena that may lead to high-risk circumstances. In that sense, its design was not specifically directed at correlating $P_{bt}O_2$ changes and the occurrence of ischemia, and therefore we are careful in making direct recommendations at this time. In our

opinion, and in accordance with our findings of clear individuality in collateral circulation function, the definition of "acceptable" time of occlusion should eventually become patient specific, moving away from universal, indiscriminate fixed limits, a concept that is in line with the findings of several publications on neurophysiologic monitoring throughout temporary clipping.^{10,11,24}

Repeated Temporary Clipping

The ability for leptomeningeal collaterals to develop, as a response to diminished blood pressure in downstream arteries, is possible and likely mediated by circuits centered on focal ischemia that involve metabolic, hemodynamic, and neural stimuli,³⁷ but its usefulness during aneurysm surgery is hindered by the time that the process takes.^{37,38} According to previously described concepts of intraoperative preconditioning,^{39,40} repetitive occlusion and releasing of the main trunk of a vessel during early aneurysm surgery might protect the brain against later ischemic insults, even if a potential mechanism remains unclear. In our study, we found no evidence to support that repeated temporary clipping benefited collateral availability, as changes in the "steepest $P_{bt}O_2$ slopes" were mostly slight and curve characteristics in patients submitted to 3 or more arterial occlusions did not evolve in any particular direction, at least until the eighth recorded event.

Ruptured Aneurysms

Regarding asymmetries concerning patients operated for ruptured aneurysms, lower mean preclipping $P_{bt}O_2$ levels were observed in this group and still developed steeper $P_{bt}O_2$ slopes

and wider $P_{bt}O_2$ ranges during temporary clipping. Lower basal $P_{bt}O_2$ levels and malfunction of the collateral network may be manifestations of the “early brain injury” phenomenon.⁴¹ They have previously been connected with the later occurrence of vasospasm,³¹ and the severity of said vasospasm has been associated with the development of collaterals in the subacute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage,⁴² contributing to the concept of simultaneous multifactorial ischemic injury mechanisms occurring early on in these patients. These findings did not reach statistical significance, in possible relation to sample size, thus meriting additional studies for further clarification.

Limitations

This study exemplifies the use of technology for a purpose that it was not specifically designed to achieve, although we feel it did not compromise the quality of the data obtained. It was observational in nature, and by definition it should be viewed as noncontrolled. With the advantage of truthfully translating the events surrounding these procedures, and its focus on a human clinical setting, the use of temporary clipping was not part of a designed protocol.

In our study, the duration of events did not exceed 4 minutes; ethical concerns prevent us from experimenting purposefully on temporary arterial clipping, and both incremental human observation data and a model of controlled laboratorial experimentation would be logical subsequent steps, for confirming and expanding our present findings.

CONCLUSIONS

To our knowledge, this is first study reporting on the detailed online measurement of human brain tissue oxygen levels during temporary artery occlusion.

Interrupting the blood flow at the level of the M1 segment of the middle cerebral artery produced specifically shaped graphic representations, characterized by a preclipping $P_{bt}O_2$ level, a rapid downward sigmoid-shaped curve, a succession of progressively angled slopes, and a lower plateau. These features were highly reproducible only intraindividually and did not vary significantly with successive clippings, representing a singular patient's available collateral circulation as a resource in the loss of anterograde blood flow.

The steepest slope of the curve, which was found to correlate strongly with its $P_{bt}O_2$ range, was usually available within the first 60 seconds and could be targeted as an early measurement of collateral blood flow.

In the future, a patient-specific and integrative approach should best serve neurosurgeons for understanding the risk for brain ischemia during temporary clipping.

CRediT AUTHORSHIP CONTRIBUTION STATEMENT

Pedro Alberto Silva: Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Investigation, Writing - original draft. **Celeste Dias:** Conceptualization, Methodology, Writing - review & editing. **Antônio Vilarinho:** Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Antônio Cerejo:** Conceptualization, Supervision, Writing - review & editing. **Rui Vaz:** Resources, Supervision, Project administration, Writing - review & editing.

REFERENCES

- Malinova V, Schatlo B, Voit M, Suntheim P, Rohde V, Mielke D. The impact of temporary clipping during aneurysm surgery on the incidence of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2018;129:84-90.
- Pai B, Nagaraj NM, Hegde S. Is temporary proximal artery clipping in arteriovenous malformation surgery safe? *Turk Neurosurg.* 2019;29:164-170.
- Dhandapani S, Pal SS, Gupta SK, Mohindra S, Chhabra R, Malhotra SK. Does the impact of elective temporary clipping on intraoperative rupture really influence neurological outcome after surgery for ruptured anterior circulation aneurysms? A prospective multivariate study. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155:237-246.
- Eftekhari B, Morgan MK. Indications for the use of temporary arterial occlusion during aneurysm repair: an institutional experience. *J Clin Neurosci.* 2011;18:905-909.
- Akyuz M, Cetin A, Boztug N, Kazan S, Tuncer R. Effects of the temporary clipping in aneurysm surgery on the remnant. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:129-136.
- Charbel FT, Ausman JJ, Diaz FG, Malik GM, Dujovny M, Sanders J. Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results. *Surg Neurol.* 1991;36:83-90.
- Jabre A, Symon L. Temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. *Surg Neurol.* 1987;27:47-63.
- Ljunggren B, Saveland H, Brandt L, Kagstrom E, Rehnroos S, Nilsson PE. Temporary clipping during early operation for ruptured aneurysm: preliminary report. *Neurosurgery.* 1983;12:525-530.
- Spina A, Mortini P. Intraoperative neuro-monitoring strategies for temporary clipping in aneurysm surgery. *World Neurosurg.* 2017;101:773-775.
- Tanabe J, Ishikawa T, Moroi J. Safe time duration for temporary middle cerebral artery occlusion in aneurysm surgery based on motor-evoked potential monitoring. *Surg Neurol Int.* 2017;8:79.
- Staarmann B, O'Neal K, Magner M, Zuccarello M. Sensitivity and specificity of intraoperative neuro-monitoring for identifying safety and duration of temporary aneurysm clipping based on vascular territory, a multimodal strategy. *World Neurosurg.* 2017;100:522-530.
- Byoun HS, Bang JS, Oh CW, et al. The incidence of and risk factors for ischemic complications after microsurgical clipping of unruptured middle cerebral artery aneurysms and the efficacy of intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials: a retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;151:128-135.
- Tso M, Macdonald RL. Temporary artery occlusion in aneurysm surgery: patients with unruptured aneurysms. *World Neurosurg.* 2014;82:312-313.
- Mukerji N, Cook DJ, Steinberg GK. Temporary clipping for unruptured aneurysms. *World Neurosurg.* 2014;82:309-311.
- Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: part II. The patient who undergoes elective clipping. *World Neurosurg.* 2014;82:402-408.
- Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: part I. Patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2014;82:140-148.
- Joshi S, Choudhary KA. Role of temporary clipping in perforator damage during middle cerebral aneurysm surgery. *Br J Neurosurg.* 2012;126:127-128.
- Umredkar A, Gupta SK, Khandelwal N, et al. Intracerebral infarcts following clipping of intracranial aneurysms: incidence, clinical correlation and outcome. *Br J Neurosurg.* 2010;124:156-162.
- Woertgen C, Rothoerl RD, Albert R, Schebesch KM, Ullrich OW. Effects of temporary clipping during aneurysm surgery. *Neurol Res.* 2008;30:542-546.

20. Akyuz M, Eryilmaz M, Ozdemir C, Goksu E, Ucar T, Tuncer R. Effect of temporary clipping on frontal lobe functions in patients with ruptured aneurysm of the anterior communicating artery. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:293-297.
21. Kashkoush AI, Jankowitz BT, Gardner P, et al. Somatosensory evoked potentials during temporary arterial occlusion for intracranial aneurysm surgery: predictive value for perioperative stroke. *World Neurosurg.* 2017;104:442-451.
22. Jo KI, Kim HR, Yeon JY, Hong SC, Kim JS. Treatment outcomes of surgical clipping for unruptured anterior circulation aneurysm-single institute experiences in the era of neurophysiologic monitoring and endovascular treatment. *Neurosurg Rev.* 2015;38:677-682.
23. Wicks RT, Pradilla G, Raza SM, et al. Impact of changes in intraoperative somatosensory evoked potentials on stroke rates after clipping of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2012;70:1114-1124.
24. Schick U, Dohnert J, Meyer JJ, Vizthum HE. Effects of temporary clips on somatosensory evoked potentials in aneurysm surgery. *Neurocrit Care.* 2005;2:141-149.
25. Intarakhao P, Thiarawat P, Reza Jahromi B, et al. Adenosine-induced cardiac arrest as an alternative to temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2018;129:684-690.
26. Khan SA, Berger M, Agrawal A, et al. Rapid ventricular pacing assisted hypotension in the management of sudden intraoperative hemorrhage during cerebral aneurysm clipping. *Asian J Neurosurg.* 2014;9:33-35.
27. Pasternak JJ, McGregor DG, Lanier WL, et al. Effect of nitrous oxide use on long-term neurologic and neuropsychological outcome in patients who received temporary proximal artery occlusion during cerebral aneurysm clipping surgery. *Anesthesiology.* 2009;110:563-573.
28. Hauck EF, Wei J, Quast MJ, Nauta HJ. A new technique allowing prolonged temporary cerebral artery occlusion. *J Neurosurg.* 2008;109:1127-1133.
29. Araki Y, Andoh H, Yamada M, Nakatani K, Andoh T, Sakai N. Permissible arterial occlusion time in aneurysm surgery: postoperative hyperperfusion caused by temporary clipping. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1999;39:901-906.
30. Silva PA, Cerejo A, Vilarinho A, Dias C, Vaz R. Regional variations in brain oxygenation during temporary clipping in aneurysm surgery. *Neurol Res.* 2012;34:971-976.
31. Cerejo A, Silva PA, Vilarinho A, Dias C, Vaz R. Intraoperative brain oxygenation monitoring and vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2012;34:181-186.
32. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, et al. Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg.* 2002;96:1013-1019.
33. Gelabert-Gonzalez M, Fernandez-Villa JM, Ginesta-Galan V. Intra-operative monitoring of brain tissue O₂ (PtiO₂) during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:863-866.
34. Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, O'Connell MT, et al. Monitoring of brain metabolism during aneurysm surgery using microdialysis and brain multiparameter sensors. *Neurol Res.* 1999;21:352-358.
35. Smielewski P, Czosnyka Z, Kasprowicz M, Pickard JD, Czosnyka M. ICM+: a versatile software for assessment of CSF dynamics. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:75-79.
36. Smielewski P, Lavinio A, Timofeev I, et al. ICM+, a flexible platform for investigations of cerebrospinal dynamics in clinical practice. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;102:145-151.
37. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke.* 2003;34:2279-2284.
38. Ginsberg MD. The cerebral collateral circulation: relevance to pathophysiology and treatment of stroke. *Neuropharmacology.* 2018;134:280-292.
39. Taskapilioglu MO, Guler TM, Ocakoglu G, Korfali E. Effect of pre/postconditioning at temporary clipping. *Turk Neurosurg.* 2016;26:1-7.
40. Chan MT, Boet R, Ng SC, Poon WS, Gin T. Effect of ischemic preconditioning on brain tissue gases and pH during temporary cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:93-96.
41. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res.* 2013;4:432-446.
42. Al-Mufti F, Witsch J, Manning N, et al. Severity of cerebral vasospasm associated with development of collaterals following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg.* 2018;10:638-643.

Conflict of interest statement: The authors declare that the article content was composed in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received 23 May 2021; accepted 16 June 2021

Citation: *World Neurosurg.* (2021) 152:e765-e775.

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.082>

Journal homepage: www.journals.elsevier.com/world-neurosurgery

Available online: www.sciencedirect.com

1878-8750/\$ - see front matter © 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

3

“The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms.”

Pedro Alberto Silva, Celeste Dias, António Vilarinho, Ana Vaz Ferreira, António Cerejo, Rui Vaz

Neurosurgery

The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms

Pedro Alberto Silva, MD,

FEBNS  

Celeste Dias, MD, PhD  

António Vilarinho, MD  

Ana Vaz Ferreira, MD,
MSc  

António Cerejo, MD, PhD  

Rui Vaz, MD, PhD  

*Department of Neurosurgery, Academic Hospital Centre São João, Porto, Portugal; †Department of Clinical Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal; ‡Department of Intensive Medicine, Academic Hospital Centre São João, Porto, Portugal; §Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

Correspondence:

Pedro Alberto Silva, MD, FEBNS, Department of Neurosurgery, Academic Hospital Centre São João, and Department of Clinical Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Porto, R. Dr. Alberto de Macedo, 196 2º, Porto 4100-027, Portugal. Email: pedroalbertosilva.neurocirurgia@gmail.com

Received, April 20, 2021.

Accepted, October 4, 2021.

Published Online, February 3, 2022.

© Congress of Neurological Surgeons 2022. All rights reserved.

BACKGROUND: Most studies concerning intraoperative temporary arterial occlusion overlook the period between and after clip placement.

OBJECTIVE: To analyze the brain tissue oxygen tension through the process by which anterograde arterial blood flow is re-established after temporary clipping (TR).

METHODS: In this prospective observational study, patients who presented to surgery for middle cerebral artery aneurysms were continuously monitored with ICM+, to obtain temporal (downstream) $P_{bt}O_2$ levels while M1 segment temporary clips were applied and removed. $P_{bt}O_2$ changes were analyzed and compared with the clipping phase, and measures of exposure to hypoxia were defined and assessed during both phases and used in a model to test the impact of extending them.

RESULTS: Eighty-six TRs (20 patients) were recorded. The mean acquired amount of time per clip release (CR) event was 336.7 seconds. Temporary clip removal produced specifically shaped, highly individual $P_{bt}O_2$ curves that correlated with their corresponding clipping phase events but developing slower and less consistently. The CR phase was responsible for greater cumulative exposure to hypoxia than the clip application phase through the first and second minutes of each. In our model, the duration of the TR phase was mostly responsible for the total exposure to hypoxia, and longer CR phases reduced the mean exposure to hypoxia.

CONCLUSION: During the clip removal phase, the brain tissue is still exposed to oxygen levels that are significantly below the baseline, reverting through a singular, dynamic process. Therefore, it must be regarded by surgeons with the same degree of attention as its counterpart.

KEY WORDS: Arteries, Brain, Hypoxia, Intracranial aneurysm, Prospective studies, Surgical instruments

Neurosurgery 90:475–484, 2022

DOI:10.1227/NEU.0000000000001865

neurosurgery-online.com

Studies concerning temporary arterial occlusion during aneurysm surgery mostly focus on flow interruption per se,^{1–5} and researchers have targeted the number and duration of temporary clippings (TCs) as they search for the main predictors of neurophysiological events and clinical outcomes.^{1,2,5–9} This suggests a perspective of TC as a fully reversible hemodynamic action, its influence mainly restricted to the period of occlusion, and implies that by removing the clip

a surgeon should be able to return the patient to an almost immediate normalcy.

Much less is known about the phase after clip removal, and its role in contributing to tissue hypoxia and (secondarily) to the global risk of ischemic injury for the patient. This study aims at better understanding the process by which brain oxygenation is affected during the return of anterograde blood flow, to study the events that occur along this stage, and to accentuate its relevance within the context of neurovascular surgery.

ABBREVIATIONS: AUB, area under the baseline; CEH, cumulative exposure to hypoxia; CR, clip release; H&H, Hunt and Hess scale; mAUB, mean area under the baseline; mFisher, modified Fisher scale; TC, temporary clip.

METHODS

The present line of research, prospective and observational in nature, was implemented at a tertiary

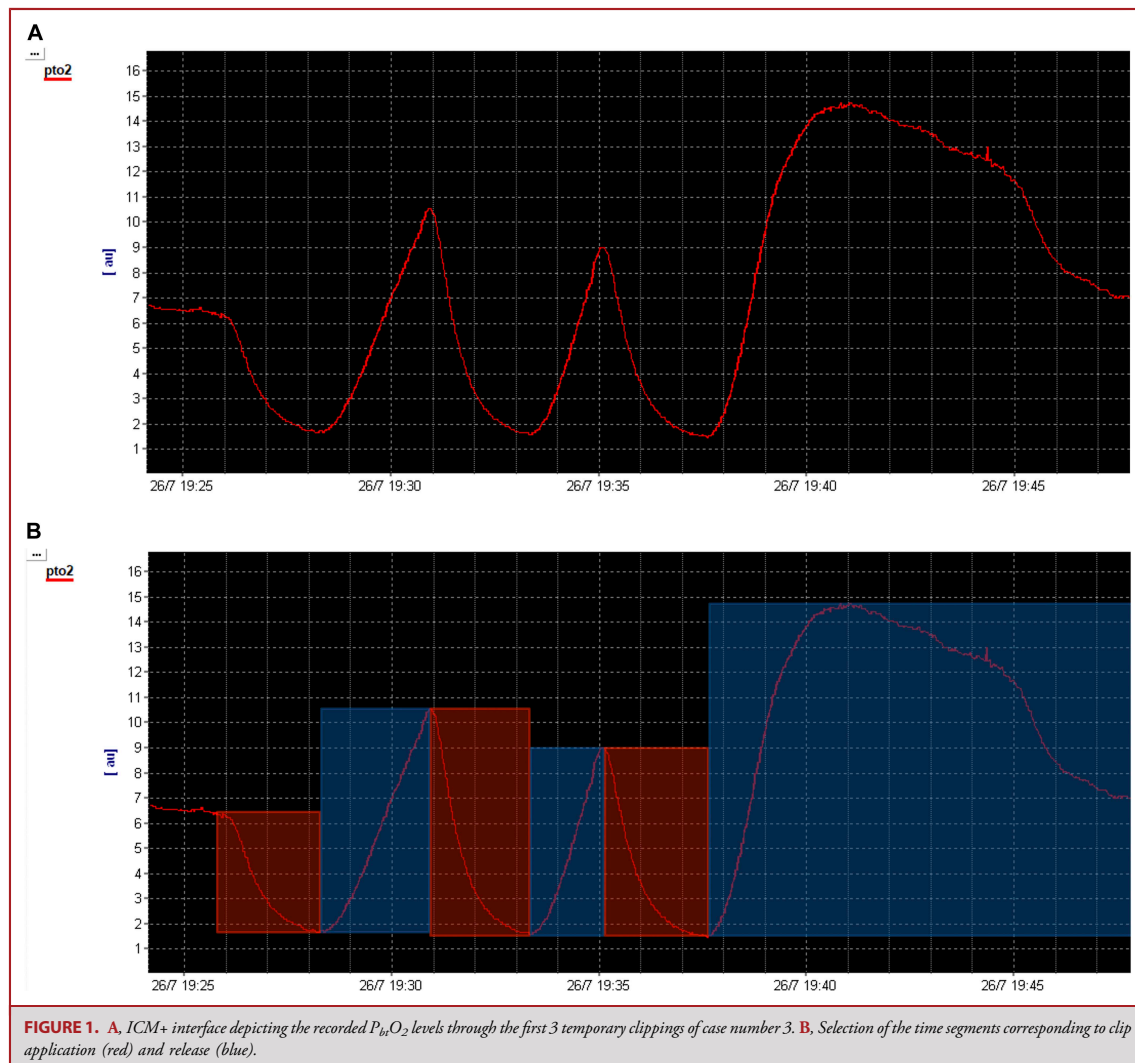


FIGURE 1. A, ICM+ interface depicting the recorded $P_{ti}O_2$ levels through the first 3 temporary clippings of case number 3. B, Selection of the time segments corresponding to clip application (red) and release (blue).

referral University Hospital, where its protocol was approved by the Institutional Board Review and Ethics Committee. Written consent was obtained for all participants.

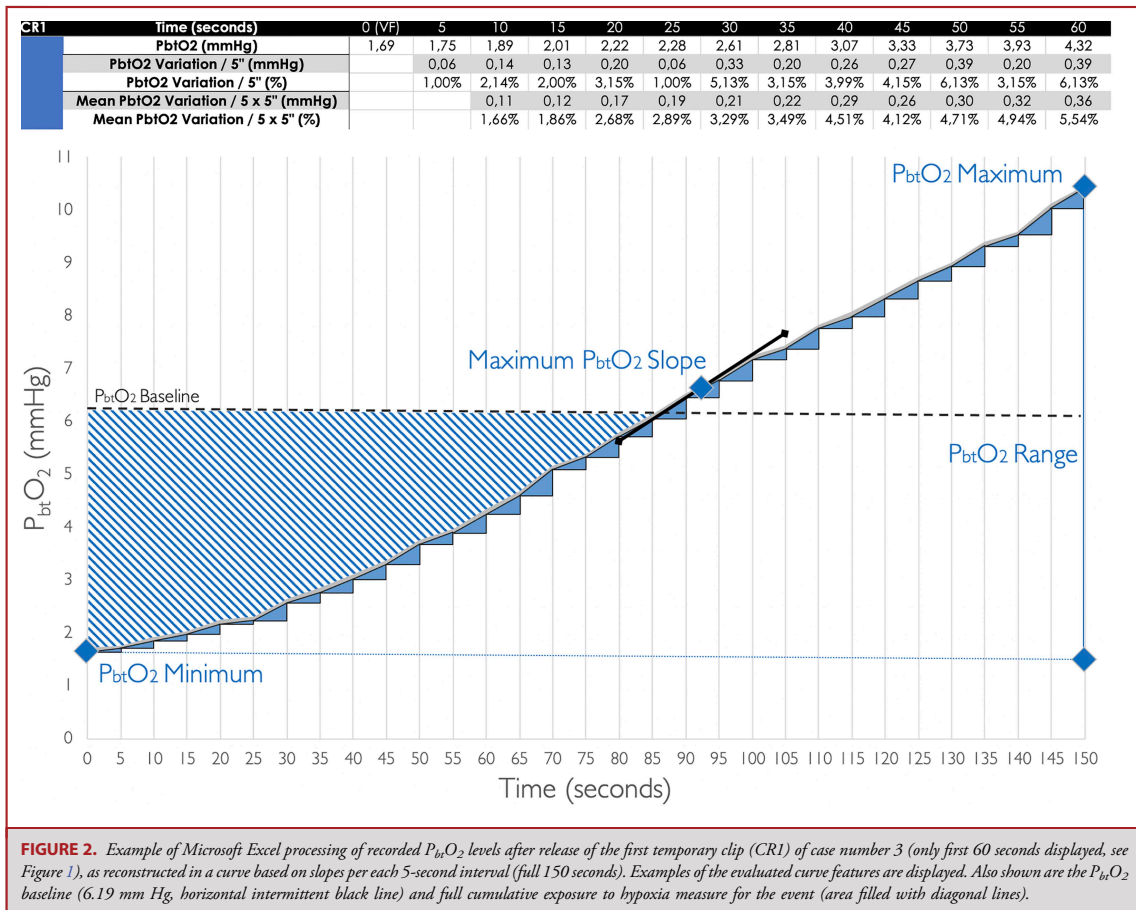
This study expands on the methodology that was previously described (in greater detail) in a separate article addressing the clipping phase and response individuality specifically,¹⁰ with a focus on a diverse time interval and specific data acquisition and processing, while sharing its study population.

This article was written in conformance with the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement guidelines.

Participants

Adult patients being submitted to microsurgical clipping of aneurysms located at the M1 bifurcation, in cases where single proximal temporary clips were applied to the ipsilateral M1 segment, were designated for admission.

A history of acute cerebrovascular events in the same territory, patients being treated concurrently for more than one aneurysm, and urgent procedures hindering a calm and correct disclosure of the study's objectives (to the patient's representatives) were regarded as criteria for exclusion.



Surgery

The anesthesia protocol included the use of intravenous agents and arterial pressure and blood oxygen stability as a focal point. The intraoperative options regarding if, when, and how to use temporary arterial occlusion (including its repetition and time intervals during and after clipping) were the responsibility of a senior vascular neurosurgeon.

Patients were positioned supine, and an ipsilateral (to the aneurysm) frontotemporal craniotomy was performed. Upon dural opening, Licox (Integra) polarographic microcatheters were fixed through skin and/or temporalis fascia and introduced (through the craniotomy and dural openings) at a 20- to 25-mm marked depth in the anterosuperior temporal lobe, to avoid position changes during surgery. P_{bt}O₂ and temperature data were continuously recorded from skin incision to operating room exit with ICM+ (University of Cambridge) software.

Data Processing

ICM+ was used to assess each case's P_{bt}O₂ curves during surgery, aiming to identify all intervals corresponding either to arterial occlusion or release (Figure 1A). The corresponding segments were selected (Figure 1B) and exported to singular.csv files. Microsoft Excel (Microsoft) was then used to process those individually, obtaining P_{bt}O₂ and temperature data in exact spans of 5 seconds. These intervals, starting at both clip introduction and release, were saved sequentially in XML spreadsheet files, rebuilding the event curves as exemplified in Figure 2.

In addition to data from the clipping phase (number, order, and duration of clippings; preclipping P_{bt}O₂ levels, steepest P_{bt}O₂ descending slopes, minimum P_{bt}O₂ level, and P_{bt}O₂ range),¹⁰ specific clip removal curve landmarks were acquired: P_{bt}O₂ level at clip removal (the lowest starting point), "steepest ascending P_{bt}O₂ slope" as the maximum (positive, percentual to basal level) mean of 5 consecutive 5-second intervals, and "maximum P_{bt}O₂ level" (Figure 2).

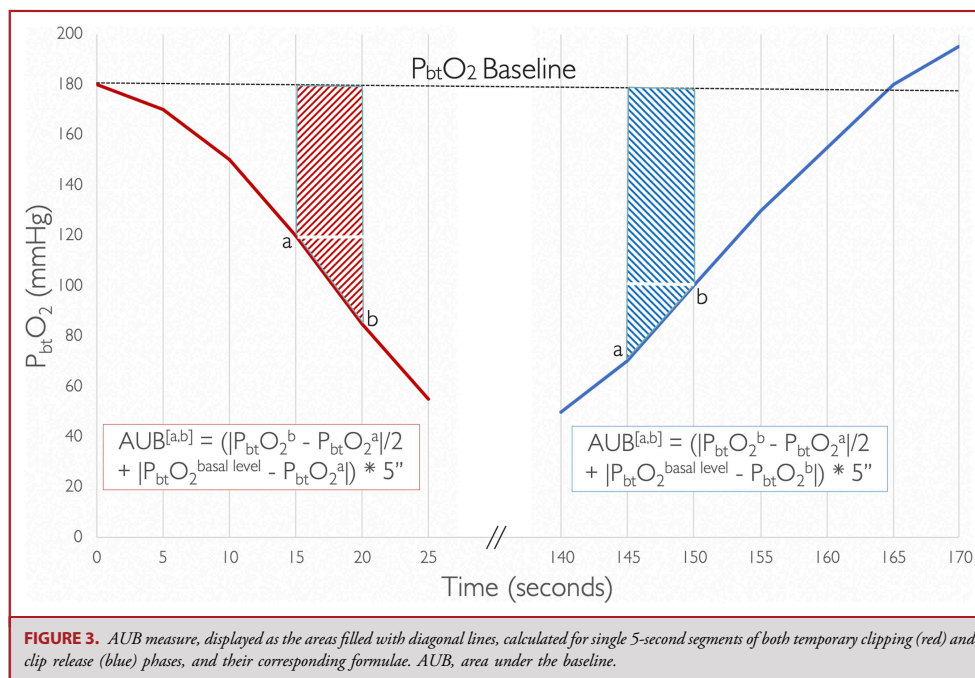


FIGURE 3. AUB measure, displayed as the areas filled with diagonal lines, calculated for single 5-second segments of both temporary clipping (red) and clip release (blue) phases, and their corresponding formulae. AUB, area under the baseline.

Curve features (steepest $P_{bt}O_2$ ascending curve slopes and $P_{bt}O_2$ range) were analyzed to assess dispersion, both after the first clipping event of all patients (interindividual variability), and then after all clipping events from each specific case with 2 or more (intraindividual variability).

An area under the baseline (AUB) measure (Figure 3) was defined, calculated as the area beneath the $P_{bt}O_2$ preclipping baseline for specific 5-second intervals. By adding AUB levels corresponding to successive time intervals within events (example in Figure 2), a cumulative exposure to hypoxia (CEH) measure was obtained.

The mean AUB measurements (for the whole series) were used in a model projecting a fixed number of 3 TC events with 2 clip release (CR) phases in between. Different durations for arterial occlusion and release were then tested, studying their potential impact on both mean AUB (per 5-second interval) and CEH.

SPSS Statistics v.26 (IBM) software program was used for the statistical analysis. A P value of $<.05$ was taken to indicate a significant difference. Pearson analysis was applied to test correlation between numeric variables and to obtain a correlation coefficient. Mann-Whitney test was used to study associations between categorical and numerical variables. Multiple linear regression was used to test the association of an outcome with 2 or more independent variables.

RESULTS

General Findings

Selected for inclusion were 20 patients, with an 11 to 9 ruptured/unruptured aneurysm ratio. Table 1 presents the full patient series representation.

A total of 86 temporary arterial occlusion events were recorded (1-12 per patient, mean of 4.3), with an average duration of 140.8 seconds (41-238 seconds), and an aggregate recorded time of 12 111 seconds of arterial flow interruption.¹⁰ The mean recorded amount of time after CR was 336.7 seconds, lasting from 75 to 813 seconds, and an aggregate recorded time of 28 957 seconds.¹⁰

The $P_{bt}O_2$ Curve After Temporary Clip Removal

On an aggregate average of all events from our sample, measuring changes in $P_{bt}O_2$ as a function of time (Figure 4), the removal of a proximal temporary clip generated an ascending sigmoid-shaped curve. Temporal lobe oxygen levels started rising immediately, at a growing rate until approximately the 30- to 35-second marks. The maximum (steepest) mean percentual increases in $P_{bt}O_2$ levels of all patients per 5-second interval were found within the first minute postclipping in 40 cases (46.51%), the second minute in 31 cases (36.04%), and afterward in 15 cases (17.44%), varying from +0.08%/5'' to +7.89%/5'' (mean 2.78%/5'').

This rise in $P_{bt}O_2$ occurred at a similar degree until close to the 60-second mark (Figure 5), and then slowly became less prominent, crossing the baseline at the 205-second interval. A maximum (+6.21% above the baseline) was reached near the 270-second mark, and then the curve reapproximated the baseline.

TABLE 1. Patient Individual Demographics and Clinical/Imaging Features, With Added Outcome Data

Patient no.	Age	Sex	Side	H&H	mFisher	No. of clippings	Vasospasm	Postoperative Imaging	mRS (6 mo)
1	73	Female	Left	Unruptured	0	8		No territorial ischemia	1
2	33	Female	Right	2	2	4		No territorial ischemia	0
3	53	Male	Right	Unruptured	0	4		No territorial ischemia	0
4	32	Male	Left	5	4	3		Generalized ischemia	6
5	40	Female	Right	2	4	12		Right temporal corticosubcortical ischemic lesion	2
6	34	Female	Right	2	3	1		No territorial ischemia	1
7	66	Female	Left	Unruptured	0	4		No territorial ischemia	1
8	74	Male	Right	Unruptured	0	6		No territorial ischemia	1
9	47	Female	Left	Unruptured	0	4		No territorial ischemia	1
10	50	Male	Right	1	4	2		No territorial ischemia	1
11	42	Female	Left	1	3	4	Yes	No territorial ischemia	1
12	57	Female	Left	Unruptured	0	5		No territorial ischemia	1
13	57	Male	Right	Unruptured	0	4		No territorial ischemia	1
14	49	Male	Right	2	2	3		No territorial ischemia	1
15	58	Female	Right	3	4	4	Yes ^a	Intracerebral hemorrhage sequelae ^b	3
16	60	Female	Right	2	4	6		Sylvian fissure hematoma sequelae ^b	1
17	48	Female	Right	3	3	2	Yes ^a	Sylvian fissure hematoma sequelae + parietal subcortical lesion (delayed cerebral ischemia) ^b	2
18	50	Female	Right	Unruptured	0	3		No territorial ischemia	0
19	55	Female	Left	1	3	4	Yes ^a	No territorial ischemia	1
20	36	Female	Left	Unruptured	0	3		No territorial ischemia	0

H&H, Hunt and Hess scale; mFisher, modified Fisher scale; mRS, modified Rankin scale.

^aRefractory, invasive treatment.

^bNo additional (territorial) ischemia.

Reprinted from *World Neurosurgery*, Vol 152. Alberto Silva P et al. The effects of temporary clipping as an expression of circulatory individuality: online measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms, Page 11, Copyright 2021, with permission from Elsevier.

From the 360-second mark onward, $P_{bt}O_2$ variations were <1% of the basal level.

Interindividual and Intraindividual Variability and Correlations With the Clipping Phase

Measures of dispersion, when applied to both ascending $P_{bt}O_2$ steepest slopes and ranges, were higher between different patients. Within single patients, there were statistically significant correlations between both steepest descending (clipping phase)¹⁰ and ascending (CR phase) $P_{bt}O_2$ slopes ($P = .001$, $r = -0.704$), and corresponding $P_{bt}O_2$ ranges ($P < .001$, $r = -0.690$), per event (Table 2).

AUB and Exposure to Hypoxia

After the application of a temporary clip, the mean area under the $P_{bt}O_2$ baseline per 5-second interval initiated at levels close to 0, increased progressively, and then trended toward relative stability after the two-minute mark. Conversely, after CR, AUB started at its highest, and decreased steadily nearing null values as the 200-second mark was approached (Figure 6).

Regarding CEH (Figure 7), TC produced incrementally greater values through time, whereas in the case of the CR phase, an initial steeper ascent gave way to progressively lesser increments. On

average, the CR phase was responsible for greater CEH than the clip applying phase through the first and second minutes of each (the curves crossed near the 125-second mark), and afterward, the opposite was observed.

Repeated Clipping Model

Increasing the duration of clipping was associated with higher levels of CEH and mean AUB. Increasing the duration of time between clippings consistently reduced mean AUB (Figure 8).

When a multiple linear regression was calculated to predict CEH based on duration of TC and duration of the CR phase (according to the model data), a significant regression equation was found ($P < .000$), with an R^2 of 0.995. The duration of TC was a significant predictor of CEH (beta coefficient = 35.310; $P < .000$), whereas the duration of the CR phase was not ($P = .683$).

When a multiple linear regression was calculated to predict mean AUB per 5-second interval based on duration of TC and duration of the CR phase, a significant regression equation was found ($P < .000$), with an R^2 of 0.949. Both the duration of TC (beta coefficient = 8.638; $P < .000$) and the duration of the CR phase (beta coefficient = -6.166; $P = .001$) were significant predictors of mean AUB per 5-second interval.

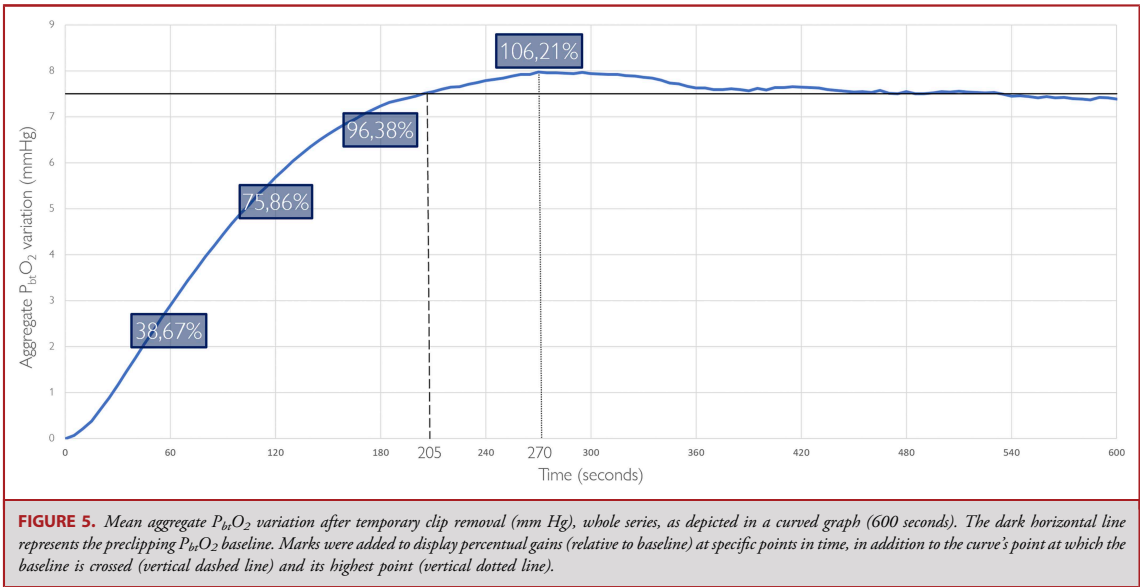
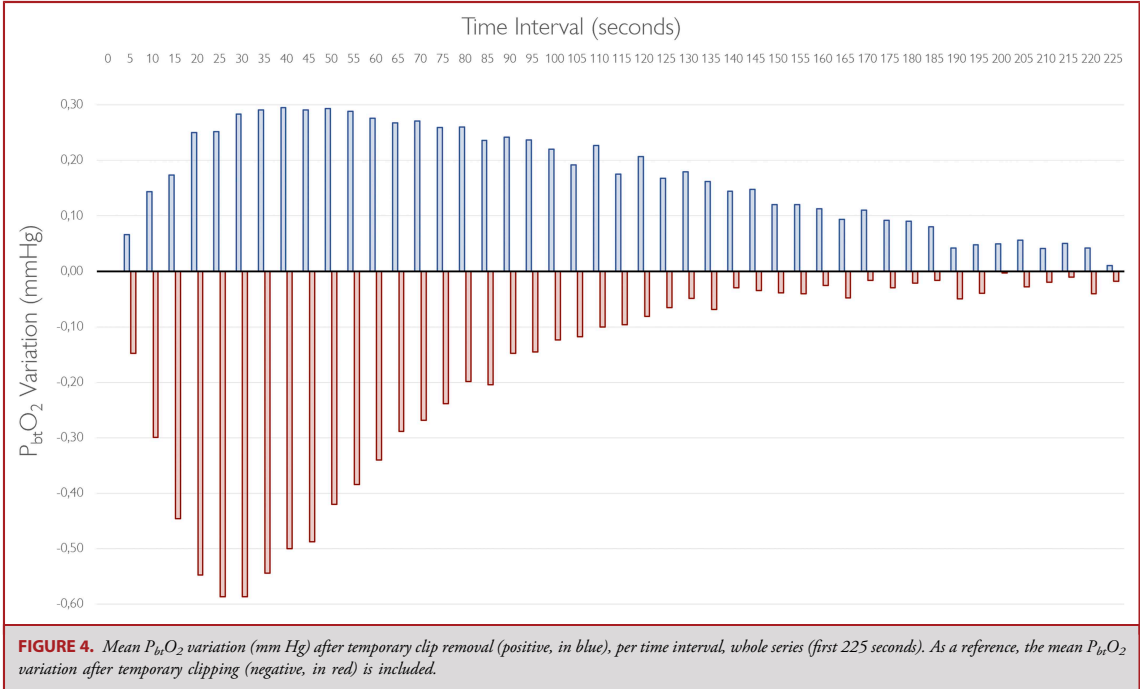


TABLE 2. Measures of Dispersion Applied to $P_{bt}O_2$ Curve Features, When Grouped by Study Population and Individual

		Interindividual ^a	Intraindividual ^b
Steepest $P_{bt}O_2$ slope	Mean absolute deviation	1.74%/5//	0.07%-1.40%/5// (mean 0.66%/5//)
	Coefficient of variation	74.40%	4.19%-76.08% (mean 33.30%)
$P_{bt}O_2$ range	Mean absolute deviation	33.53%	0.99%-31.35% (mean 15.39%)
	Coefficient of variation	63.90%	15.50%-69.69% (mean 36.70%)

^aRelative to first clipping, all patients included.^bRelative to all events from each specific case with 2 or more clippings.

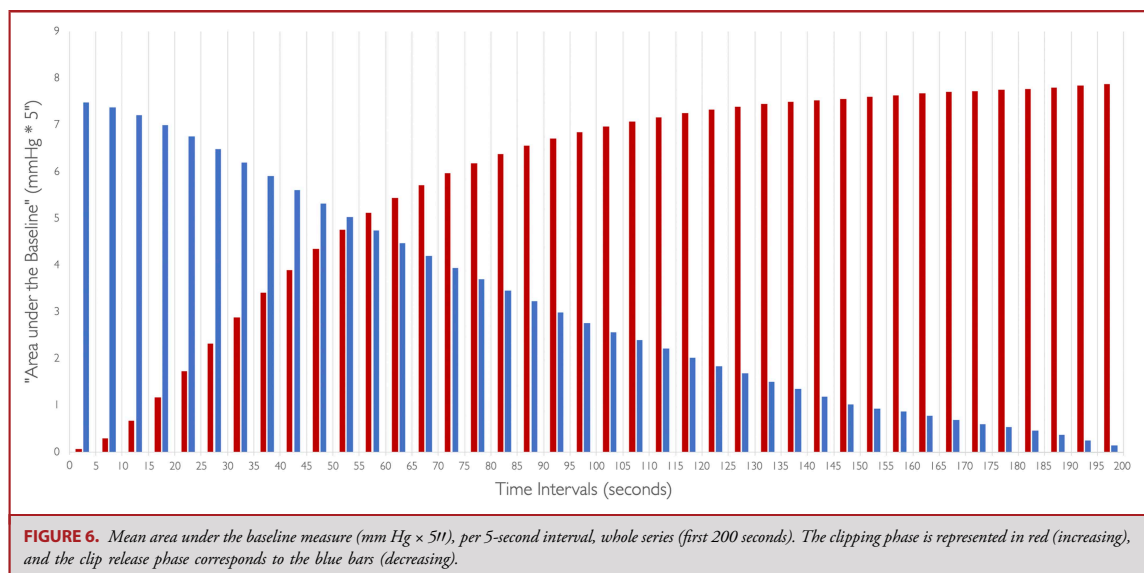
DISCUSSION

The $P_{bt}O_2$ Curve After Temporary Clip Removal

In our series, when blood flow at the M1 segment of the middle cerebral artery was reinstated, temporal lobe $P_{bt}O_2$ levels expectedly ascended. As with the clipping phase,¹⁰ it did not take place arbitrarily but instead through singularly outlined curves, where starting from a lowest point (the $P_{bt}O_2$ measurement at clip removal), progressively higher levels later trended to approach the preclipping $P_{bt}O_2$ baseline, in an upward sigmoid shape. This was observed at both the individual and patient series scales, as evidenced by the mean aggregate $P_{bt}O_2$ variation curve (Figure 5).

This $P_{bt}O_2$ curve after temporary clip removal was not a mirror-like image of the $P_{bt}O_2$ curve after temporary clip application,¹⁰ in more ways than one. When compared (Figure 4), mean $P_{bt}O_2$ variations per 5-second interval were less prominent at their highest absolute mark within the first minute, and then decreased in a more gradual manner. Because of this, the mean aggregate $P_{bt}O_2$ variation curve (Figure 5) approximated the $P_{bt}O_2$ baseline at a comparatively slower rate, crossing it only after the 3-minute mark. In addition, even if measures of dispersion were much higher interindividually, they were consistently higher within single patients for the CR phase. These suggest that this process is highly individualized, but also less consistent and slower than its clipping counterpart, something of importance for neurosurgeons.

On one hand, we must consider that all actions from the first clip onward are time-dependent, and relate to the surgeon's options and to the previous phase of the clip application/release cycle. Also, under absolute stability of all other influencing factors, an artery's luminal radius (as in all conduits) is a major factor to its flow¹¹; so, it would require a full normalization of the artery's capacity after TC for downstream areas of brain tissue to again be supplied at their previous levels. Unfortunately, arterial wall injury and vasospasm have been associated with the use of temporary clips,^{12–14} and unpredictable events such as postclipping arterial markings and contractile reactions may occur. These are extreme examples of the idiosyncratic responses living arteries can display after a mechanic aggression, which may plausibly influence the local blood flow directly, the $P_{bt}O_2$ recovery after TC indirectly, and help to justify our findings.

**FIGURE 6.** Mean area under the baseline measure (mm Hg × 5//), per 5-second interval, whole series (first 200 seconds). The clipping phase is represented in red (increasing), and the clip release phase corresponds to the blue bars (decreasing).

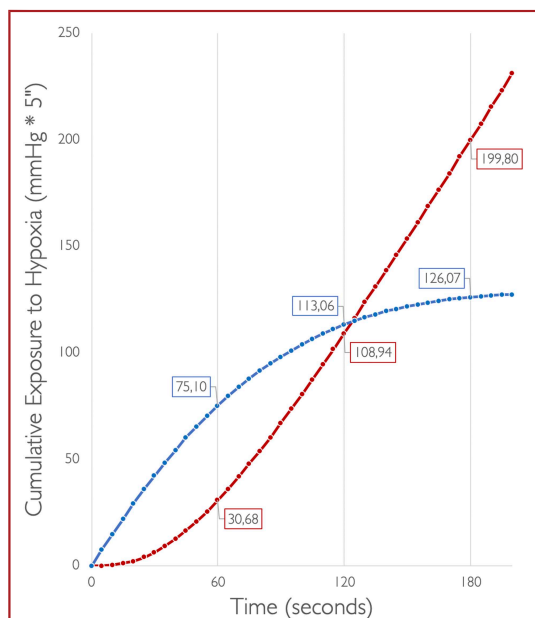


FIGURE 7. CEH, as calculated by the sum of consecutive area under the baseline measurements ($\text{mm Hg} \times 5''$), whole series (first 200 seconds). The clipping phase is represented in red, and the clip release phase in blue. The boxed numbers correspond to the absolute levels of CEH assessed at the 60-, 120-, and 180-second marks, for both phases. Note how the lines cross after the 120-second mark. CEH, cumulative exposure to hypoxia.

A notable $P_{bt}O_2$ CR curve feature was an “overshooting” arc in which, after crossing the $P_{bt}O_2$ baseline, the oxygen levels continued to rise temporarily, definitely exceeding before returning to it, in a process that took a few minutes (example in Figure 1). Its impact was represented in the mean aggregate $P_{bt}O_2$ variation curve for the whole series (Figure 5). The pattern we recorded in this series is consistent with a form of transient hyperemia as a distinct response to temporary arterial occlusion, which could be elicited with relatively short periods of clipping time. In various other clinical settings, the bases for the mechanisms of cerebral autoregulation have been postulated,^{15–17} whereby neurogenic, metabolic, and endothelial stimuli promote responses of proximal cerebrovascular compensation,¹⁵ which could be in play here. Related phenomena, such as postoperative hyperperfusion syndrome, have been reported in connection with TC,^{18–20} suggesting a potential role in the impairment of the autoregulatory control of cerebral blood flow, but we could not find this particular type of association described before.

AUB and Exposure to Hypoxia

The complex biochemical mechanisms that underlie the development of brain cell ischemic death, in the context of surgery,

are certainly not limited to a product of time and hypoxia.^{2,21–23} Even so, a measure such as AUB quantifies the negative impact on previous cerebral oxygen levels through a segment of time, and when consecutive marks are added (as with CEH), it serves the purpose of comparing specific intervals and actions, thus informing us on the influence surgical options can have on relative risk throughout time.

In this series, CEH accumulated slower during the initial clipping phase, but then assumed a sustained, marked growth (Figures 6 and 7), agreeing with the perception that prolonging TC increments exposure to hypoxia continuously. Conversely, because $P_{bt}O_2$ levels were already at their lowest when temporary clips were removed, CEH increased steeply from the beginning of the CR phase, and then progressively faded to near-constant levels. Although this confirms that if enough time is given after temporary CR AUB eventually nears 0, it is particularly important to note that, for a period at the start of this phase (approximately 2 minutes), there was exposure to hypoxia at levels that exceeded the corresponding interval after clip application. Therefore, the removal of a temporary clip does not end the repercussions of arterial occlusion, and the CR stage should be regarded as a time-dependent and similarly critical timespan, during which brain cells will still be subjected to a considerable hypoxic environment.

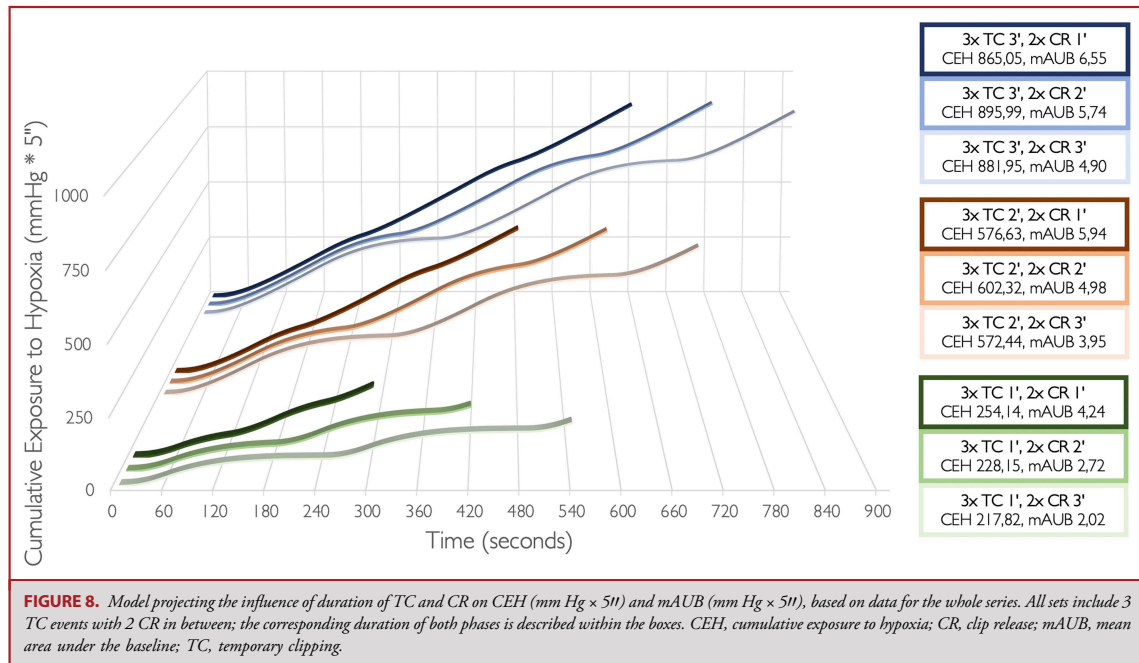
We designed a simple model based on our data (Figure 8), where the duration of 3 successive clipping events (a common surgical occurrence) and their in-between clip removal intervals (the final CR interval was not included, because its duration would not be fixed) was changed to assess a potential impact on CEH and mean AUB. Reinforcing the relevance of this period, it confirmed that, although the duration of the TC phase was logically the main determinant of CEH, prolonging the CR stage (by increasing the period between clippings) spreads the hypoxic insult across time, and consistently and significantly reduced the mean exposure to hypoxia (mean AUB) throughout the period of evaluation.

If specific time boundaries regarding TC remain unattainable, and saving time is important in all surgical procedures, to excessively shorten the CR phase may lead to unwarranted, preventable risk. We believe our findings should prompt surgeons to take notice and (when possible) be particularly patient regarding the time between TCs.

CONCLUSION

Releasing a temporary clip produced singularly outlined $P_{bt}O_2$ curves, whose features were patient-specific and correlated with their corresponding clipping phase events but developed slower and less consistently. Transient $P_{bt}O_2$ “overshooting” phenomena suggest potential proximal compensatory mechanisms.

In our study, an exposure to significant levels of hypoxia persisted in the period after CR. A model based on recorded data determined that the duration of the TC phase is mostly



responsible for the total exposure to hypoxia, and that longer CR phases reduce the mean tissue exposure to hypoxia.

Surgeons should be aware of the fact that the clip removal stage can significantly influence the hypoxic insult to the brain, and view it as a vital component of surgery, as much as its counterpart.

Funding

This study did not receive any funding or financial support.

Disclosures

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

REFERENCES

1. Tanabe J, Ishikawa T, Moroi J. Safe time duration for temporary middle cerebral artery occlusion in aneurysm surgery based on motor-evoked potential monitoring. *Surg Neurol Int.* 2017;8:79.
2. Kashkoush AI, Jankowitz BT, Gardner P, et al. Somatosensory evoked potentials during temporary arterial occlusion for intracranial aneurysm surgery: predictive value for perioperative stroke. *World Neurosurg.* 2017;104:442-451.
3. Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: part II. The patient who undergoes elective clipping. *World Neurosurg.* 2014;82(3-4):402-408.
4. Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: part I. Patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):140-148.
5. Schick U, Döhnert J, Meyer JJ, Vitzthum HE. Effects of temporary clips on somatosensory evoked potentials in aneurysm surgery. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):141-149.
6. Umredkar A, Gupta SK, Khandelwal N, et al. Intracerebral infarcts following clipping of intracranial aneurysms: incidence, clinical correlation and outcome. *Br J Neurosurg.* 2010;24(2):156-162.
7. Akyuz M, Eryilmaz M, Ozdemir C, Goksu E, Ucar T, Tuncer R. Effect of temporary clipping on frontal lobe functions in patients with ruptured aneurysm of the anterior communicating artery. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(5):293-297.
8. Sakaki T, Tsunoda S, Morimoto T, Ishida T, Sasaoka Y. Effects of repeated temporary clipping of the middle cerebral artery on pial arterial diameter, regional cerebral blood flow, and brain structure in cats. *Neurosurgery.* 1990;27(6):914-920.
9. Taylor CL, Selman WR, Kiefer SP, Ratcheson RA. Temporary vessel occlusion during intracranial aneurysm repair. *Neurosurgery.* 1996;39(5):893-896; discussion 905-906.
10. Silva PA, Dias C, Vilarinho A, Cerejo A, Vaz R. Effects of temporary clipping as an expression of circulatory individuality: online measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *World Neurosurg.* 2021;152:e765-e775.
11. Secomb TW. Hemodynamics. *Compr Physiol.* 2016;6(2):975-1003.
12. Woertgen C, Rothoerl RD, Albert R, Schebesch KM, Ullrich OW. Effects of temporary clipping during aneurysm surgery. *Neurol Res.* 2008;30(5):542-546.
13. Kühnel TS, Müller GH. Experimental animal studies of clip-induced microvascular trauma. *Microsurgery.* 2004;24(3):241-247.
14. MacDonald JD, Gyorke A, Jacobs JM, Mohammad SF, Sunderland PM, Reichman MV. Acute phase vascular endothelial injury: a comparison of temporary arterial occlusion using an endovascular occlusive balloon catheter versus a temporary aneurysm clip in a pig model. *Neurosurgery.* 1994;34(5):876-881; discussion 881.
15. Armstead WM. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(3):465-477.
16. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by

- brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke*. 2007;38(3):981-986.
17. Lang EW, Mehdorn HM, Dorsch NW, Czosnyka M. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation: a validation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):583-586.
 18. Kuroki K, Taguchi H, Yukawa O. Hyperperfusion syndrome after clipping of an unruptured aneurysm. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006;46(5):248-250.
 19. Kayahara T, Takeda R, Kikkawa Y, Take Y, Kurita H. Hyperperfusion syndrome after aneurysm surgery: a case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(11):1855-1857.
 20. Sugino T, Ohtaki M, Wanibuchi M, Kin S, Houkin K. Hyperperfusion syndrome after clipping an unruptured cerebral aneurysm: two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(4):306-309.
 21. Wicks RT, Pradilla G, Raza SM, et al. Impact of changes in intraoperative somatosensory evoked potentials on stroke rates after clipping of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2012;70(5):1114-1124; discussion 1124.
 22. Malinova V, Schato B, Voit M, Suntheim P, Rohde V, Mielke D. The impact of temporary clipping during aneurysm surgery on the incidence of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2018;129(1):84-90.
 23. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7(5):378-385.

3A

“Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms.”

Daniel M. S. Raper, Adil A. Abla

Neurosurgery

Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms

Daniel M. S. Raper, MBBS *
Adib A. Abila, MD[†]

*Department of Neurosurgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA;
[†]Department of Neurological Surgery, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA

Correspondence:

Daniel M. S. Raper, MBBS,
 Department of Neurosurgery,
 Baylor College of Medicine,
 7200 Cambridge St, Suite 9B,
 Houston, TX 77030, USA.
 Email: Daniel.raper@bcm.edu

Received, November 4, 2021.

Accepted, November 8, 2021.

Published Online, February 8, 2022.

© Congress of Neurological Surgeons
 2022. All rights reserved.

It makes intuitive sense to cerebrovascular surgeons that, just as we limit the “on time” of temporary clipping, we should prolong the “off time” in between temporary clip applications to allow hypoxic areas of the brain to recover. Nonetheless, there is a relative paucity of physiological evidence regarding the brain’s recovery from hypoxic insult during temporary clipping. The authors of the current study¹ are to be commended for taking a rigorous approach to this question, systematically applying a standardized technique for measurement of $P_{bt}O_2$ and using a sophisticated analysis to determine individual cumulative exposure to hypoxia across multiple temporary clip applications. Their analysis suggests that leaving as much time as possible between temporary clipping results in less exposure to hypoxia overall. In particular, the cumulative exposure to hypoxia continues to increase for the first 2 minutes after temporary clipping because the brain tissue exhibits a kind of “hangover” effect from the temporary clips even after they have been removed. Just as we have an informal “5-minute rule” for the duration of temporary clip application,²⁻⁴ it may be beneficial for cerebrovascular surgeons to incorporate a similar “2-minute rule” for time in between temporary clipping, based on these results.

In the protocol described in this series, the Licor monitor was placed in the anterior temporal lobe.¹ Although it is realistically the only feasible location for an invasive probe, other more important brain regions fed by the middle cerebral artery may have demonstrated different hypoxic responses during and after the period of temporary clipping. We know that there is some regional variability in the brain’s response to hypoxic stimulus.⁵ This may be related to factors such as regional variations in baseline oxygen demand and blood flow or to pathological states such as intracranial stenosis. Such factors could have contributed to some of the observed differences in the current study and in fact may be a source for the brain’s “self-preservation” mechanisms to avert hypoxia in critical areas of

eloquent cortex. Notably, the present study also only looked at the effect of temporary clipping of the M1, leaving as an open question the results of clipping the supraclinoid internal carotid artery or A1 and A2s, which are other common sites of temporary clip placement.

Other strategies have also been shown to be useful in minimizing the morbidity associated with temporary clipping. Close attention to electrophysiological monitoring,²⁻⁴ mild hypothermia with induced hypertension,⁶ ischemic preconditioning,⁷ and neuroprotective drugs^{6,8} may all also decrease the ischemic risk during temporary clipping. Attention to delay in opacification of indocyanine green video angiography may also provide a useful intraoperative indication of mounting cumulative hypoxic exposure.⁹ Use of adenosine-induced temporary cardiac arrest is another strategy that may help minimize the need for temporary clipping or in cases in which temporary clipping is not possible.¹⁰⁻¹²

For routine unruptured aneurysms, modern aneurysm surgery has taken cues from the endovascular arena and now emphasizes minimally invasive approaches, without fixed retraction, and with minimal if any use of temporary clipping. However, in many cases, judicious temporary clipping is a safe and necessary component of aneurysm surgery. The current work adds to our understanding of the physiology of the clip removal phase and is a valuable reminder that, while we often feel pressure to secure the aneurysm and finish the job, a more measured approach between temporary clip applications is probably kinder to the underlying parenchyma.

Funding

This study did not receive any funding or financial support.

Disclosures

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

REFERENCES

1. Silva PA, Dias C, Vilarinho A, et al. The importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(4):475-484.
2. Zhang F, Tang F, Wang C, Feng Y. ROC curve analysis of electrophysiological monitoring and early warning during intracranial aneurysm clipping. *World Neurosurg*. 2021;155:e49-e54.
3. Kameda M, Hishikawa T, Hiramatsu M, Yasuhara T, Kurozumi K, Date I. Precise MEP monitoring with a reduced interval is safe and useful for detecting permissive duration for temporary clipping. *Sci Rep*. 2020;10(1):3507.
4. Tanabe J, Ishikawa T, Moroi J. Safe time duration for temporary middle cerebral artery occlusion in aneurysm surgery based on motor-evoked potential monitoring. *Surg Neurol Int*. 2017;8:79.
5. Silva PA, Cerejo A, Vilarinho A, Dias C, Vaz R. Regional variations in brain oxygenation during temporary clipping in aneurysm surgery. *Neurol Res*. 2012;34(10):971-976.
6. Taylor CL, Selman WR. Temporary vascular occlusion during cerebral aneurysm surgery. *Neurosurg Clin N Am*. 1998;9(4):673-679.
7. Chan MTV, Boet R, Ng SCP, Poon WS, Gin T. Effect of ischemic preconditioning on brain tissue gases and pH during temporary cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:93-96.
8. McDermott MW, Durity FA, Borozny M, Mountain MA. Temporary vessel occlusion and barbiturate protection in cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery*. 1989;25(1):54-61; discussion 61-62.
9. Dutta G, Jagetia A, Srivastava AK, et al. Intra-operative cerebral blood flow assessment by indocyanine green video-angiography after temporary arterial occlusion in aneurysm surgery and its clinical implications: a prospective study. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2021;23(3):210-220.
10. Intarakhao P, Thiarawat P, Rezai Jahromi B, et al. Adenosine-induced cardiac arrest as an alternative to temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2018;129(3):684-690.
11. Groff MW, Adams DC, Kahn RA, Kumbar UM, Yang BY, Bederson JB. Adenosine-induced transient asystole for management of a basilar artery aneurysm. Case report. *J Neurosurg*. 1999;91(4):687-690.
12. Bendok BR, Gupta DK, Rahme RJ, et al. Adenosine for temporary flow arrest during intracranial aneurysm surgery: a single-center retrospective review. *Neurosurgery*. 2011;69(4):815-820; discussion 820-821.

3B

“Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms.”

Christoph Wipplinger, Tamara M. Wipplinger, Christoph J. Griessenauer

Neurosurgery

Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms

Christoph Wipplinger, MD*
 Tamara M. Wipplinger, MSc*
 Christoph J. Griessenauer, MD 

*Department of Neurosurgery, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany; *Department of Biobehavioral Sciences, Teachers College, Columbia University, New York, New York, USA; *Department of Neurosurgery, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria; *Research Institute of Neurointervention, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

Correspondence:

Christoph J. Griessenauer, MD,
 Department of Neurosurgery,
 Christian Doppler Klinik,
 Paracelsus Medical University,
 Ignaz-Harrer-Straße
 79, 5020 Salzburg, Austria.
 Email: christoph.griessenauer@gmail.com

Received, December 3, 2021.

Accepted, December 6, 2021.

Published Online, February 28, 2022.

© Congress of Neurological Surgeons
 2022. All rights reserved.

The authors of “The importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms”¹ conducted a prospective observational study examining the cumulative exposure to hypoxia during temporary artery occlusion (TAO) of the M1 segment of the middle cerebral artery in 20 patients with 86 TAO events. The average time per TAO was 140.8 seconds (41-238) with an average recovery time of 336.7 seconds (75-813) after temporary clip release.¹ Only patients in whom TAO was performed were included. Tissue hypoxia was measured using sensors implanted in the anterior–superior temporal lobe to obtain $P_{bt}O_2$ levels. The frequency and duration of TAO were at the discretion of the surgeon. Pinto da Silva et al¹ concluded that the duration of the clip release phase in between TAOs had a greater contribution to the cumulative exposure to hypoxia than the actual TAO time itself. This was explained by the fact that, while recovering from the initial TAO, the brain parenchyma is still suffering from significant hypoxia even after temporary clip removal. The temporary clip release phase has not been emphasized in most previous studies on this topic. The authors recommend paying as much attention to the duration of the clip release phases as to the TAO phase itself.

Although the topic has already been the subject to numerous previous studies, the actual impact of TAO during aneurysm clipping remains unclear. Although most articles agreed that limited TAO durations seem to be safe, others found that early postoperative ischemic lesions in the absence of inadvertent perforating artery occlusions are attributable to TAO.²⁻⁴ In addition, there is even more disagreement regarding permissive TAO times before permanent ischemic damage occurs.⁵⁻¹¹

One of the reasons for the controversy around permissive times and potentially harmful effects of TAO can be attributed to the great variety of methods used in previous studies. Most studies recorded TAO times and correlated them with postoperative ischemic lesions and clinical outcomes.^{5-7,9,11} Other studies attempted to implement methods of real-time intraoperative measurements to detect pathological changes during TAO. The most common method in this context is intraoperative neuromonitoring with motor-evoked potentials and somatosensory-evoked potentials to determine permissive TAO times.^{12,13} Because intraoperative neuromonitoring is widely used and well established, most neurosurgeons are accustomed to the use and interpretation. However, the detection of ischemic brain damage by means of neuromonitoring is always limited to motor or sensory deficits and may miss ischemic deficits in areas responsible for higher cognitive functions such as language and memory.¹⁴⁻¹⁶ Moreover, it is known that the validity of intraoperative neuromonitoring can be affected by numerous perioperative factors such as anesthetics, paralytics, and body temperature.¹⁷ Obtaining tissue oxygen measurements by intraparenchymal probes such as in this study can potentially mitigate these limitations, but this method only delivers information in the region where the oxygen probe is placed.

Other methods used to intraoperatively monitor the effects of TAO include measuring regional cerebral blood flow by transcranial doppler, near infrared spectroscopy, microdialysis, microvascular doppler, or thermal diffusion microprobes.¹⁸⁻²⁰ However, the accuracy of these techniques is yet to be validated in larger clinical studies, and data on these methods are scarce.

Another reason for the controversy around TAO is that there are numerous factors influencing the

individual risk for ischemic brain damage in each patient. Individual patient factors such as hemoglobin levels, systemic blood pressure, and subsequent cerebral perfusion pressure, body temperature, the type of sedatives used, as well as the setting of acute subarachnoid hemorrhage may influence the risk for ischemic brain damage.^{21,22}

Although it is widely known that neuronal cell death inevitably occurs as early as 3 to 5 minutes after a complete cerebral blood flow arrest, permissive TAO times without any ischemic sequelae of 10 to 20 minutes have been described in previous studies.^{5-7,9,11,12} The tolerance of prolonged TAO times can be explained by high variability of collateral blood supply that differs from patient to patient. The variability in cerebral collaterals and the correlation with clinical outcomes have been particularly illustrative in mechanical thrombectomy for large-vessel occlusion acute ischemic stroke.²³ Preoperative determination of the presence of sufficient crossflow for the respective vascular territories, however, can be challenging. This is especially true in the setting of acute subarachnoid hemorrhage. Considering these individual factors affecting the risk for ischemic lesions after TAO, it is difficult to obtain generalizable results in the setting of a clinical study. The authors of this study attempted to minimize this bias by exclusively including middle cerebral artery bifurcation aneurysms in which only the M1 segment was temporarily clipped and by uniformly implanting the sensors in a relatively terminal M1 area of the temporal lobe. Considering that the clip release intervals continued to contribute to cumulative exposure to hypoxemia, one may presume that a single TAO event of 10 to 20 minutes may be preferable over multiple shorter events with insufficient recovery periods. Derived from the findings of this study, as well as from the current literature on TAO, we propose the following TAO recommendations:

- Avoid TAO whenever possible.
- Although the tolerability of TAO is very likely highly variable from patient to patient, TAO seems to be safe up to 10 to 20 minutes.^{5-7,9,11,12}
- A single TAO episode is preferable over multiple TAO events.
- If multiple TAO events are required, a recovery period of 3 to 4 minutes should be allowed in between.¹

Despite the uncertainty regarding the safety and permissive periods, TAO remains a useful measure to facilitate safe and timely dissection by reducing the risk of intraoperative rupture. Moreover, it becomes vital in case of intraoperative rupture or active bleeding in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. However, whenever possible, prolonged TAO times should be avoided to prevent postoperative infarction. Consequently, a surgeon should pay as much attention to adequate reperfusion times as to the actual occlusion time.

Funding

This study did not receive any funding or financial support.

Disclosures

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

REFERENCES

1. Silva PA, Dias C, Vilarinho A, Ferreira AV, Cerejo A, Vaz R. The importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(4):475-484.
2. Juvela S, Siironen J, Varis J, Poussa K, Porras M. Risk factors for ischemic lesions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;102(2):194-201.
3. Siironen J, Porras M, Varis J, Poussa K, Hernesniemi J, Juvela S. Early ischemic lesion on computed tomography: predictor of poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107(6):1074-1079.
4. Kumar A, Brown R, Dhar R, et al. Early vs. delayed cerebral infarction after aneurysm repair after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2013;73(4):617-623; discussion 623.
5. Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: part I. Patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2014;82(1-2):140-148.
6. Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: Part II. The patient who undergoes elective clipping. *World Neurosurg*. 2014;82(3-4):402-408.
7. Charbel FT, Ausman JI, Diaz FG, Malik GM, Dujovny M, Sanders J. Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results. *Surg Neurol*. 1991;36(2):83-90.
8. Ogawa A, Sato H, Sakurai Y, Yoshimoto T. Limitation of temporary vascular occlusion during aneurysm surgery: study by intraoperative monitoring of cortical blood flow. *Surg Neurol*. 1991;36(6):453-457.
9. Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, Rich C, Crowell RM. Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *J Neurosurg*. 1996;84(5):785-791.
10. Lavine SD, Mastri LS, Levy ML, Giannotta SL. Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitation and advantage of brain protection. *J Neurosurg*. 1997;87(6):817-824.
11. Wipplinger C, Mrosk F, Tülü S, et al. E-196 the risk of ischemia in preventive temporary artery occlusion of the contralateral anterior cerebral artery during microsurgical clipping of ACOM aneurysms. *J NeuroIntern Surg*. 2020;12:A135.
12. Staarmann B, O'Neal K, Magner M, Zuccarello M. Sensitivity and specificity of intraoperative neuromonitoring for identifying safety and duration of temporary aneurysm clipping based on vascular territory, a multimodal strategy. *World Neurosurg*. 2017;100:522-530.
13. Tanabe J, Ishikawa T, Moroi J. Safe time duration for temporary middle cerebral artery occlusion in aneurysm surgery based on motor-evoked potential monitoring. *Surg Neurol Int*. 2017;8:79.
14. Hütter BO, Gilsbach JM. Which neuropsychological deficits are hidden behind a good outcome (Glasgow=1) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery*. 1993;33(6):999-1006.
15. Mavaddat N, Sahakian BJ, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Cognition following subarachnoid hemorrhage from anterior communicating artery aneurysm: relation to timing of surgery. *J Neurosurg*. 1999;91(3):402-407.
16. Wenz H, Wenz R, Ehrlich G, Groden C, Schmieder K, Fontana J. Patient characteristics support unfavorable psychiatric outcome after treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Acta neurochirurgica*. 2015;157(7):1135-1145.
17. Spina A, Mortini P. Intraoperative neuromonitoring strategies for temporary clipping in aneurysm surgery. *World Neurosurg*. 2017;101:773-775.
18. Zhang H, Meng LZ, Lyon R, Wang DX. Monitoring cerebral ischemia during cerebrovascular surgery. *J Biomed Res*. 2017;31(4):279-282.
19. Neuloh G, Schramm J. Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2004;100(3):389-399.

20. Thomé C, Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, Hübner U, Schmiedek P. Continuous monitoring of regional cerebral blood flow during temporary arterial occlusion in aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2001;95(3):402-411.
21. Kimberly WT, Wu O, Arsava EM, et al. Lower hemoglobin correlates with larger stroke volumes in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2011;1(1):44-53.
22. Kim TK, Park IS. Comparative study of brain protection effect between thiopental and etomidate using bispectral index during temporary arterial occlusion. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;50(6):497-502.
23. Piedade GS, Schirmer CM, Goren O, et al. Cerebral collateral circulation: a review in the context of ischemic stroke and mechanical thrombectomy. *World Neurosurg.* 2019;122:33-42.

4

“Letter: Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms.”

Pedro Alberto Silva, Rui Vaz

Neurosurgery

Letter: Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms

To the Editor:

We were delighted that our previous article “The importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms”¹ merited detailed and thoughtful commentaries, separately by Raper and Abba,² and Wipplinger et al.³ In both cases, the authors highlighted how a considerable lack of clarity concerning the use of temporary arterial occlusion (TAO) remains,^{2,3} something of significance for an ubiquitous technique that conveys an intrinsic risk for ischemia and no completely effective safety net, validating an ongoing scientific debate and justifying all efforts to promote research in this field.

In their commentary, Wipplinger et al.³ derived from the findings of our study and previous literature on the subject to propose specific recommendations regarding the use of TAO. In a true spirit of contribution to the field based on a personal interpretation of our results concerning brain tissue oxygenation during the 2 phases of the temporary clip (application and removal),^{1,4} we were motivated to write the present text in an attempt to both discuss and expand on those. We propose the following principles, around which our current clinical practice is established:

1. *The use of TAO in Neurosurgery is broadly justified by its unique advantages, but those must always be weighed against its potential for vascular injury and ischemia, considering the specific necessities of the patient and the intraoperative occurrences.* The safety profile of TAO has generally been reported as favorable⁵⁻¹¹ and in some regards superior^{10,12} to the alternative of not employing it, and, therefore, the emphasis must be placed on *how* it can be applied safer. More than avoiding TAO “if possible,”³ common sense determines that it should be deemed relevant to achieving the surgery’s goals safely, or its potential drawbacks simply cannot be justified. In addition, because it is a key component of the armamentarium of all vascular neurosurgeons and sometimes required to handle unpredictable operative events, the rationale for its application and its inherent risks should be preplanned and part of the discussion with the patient or representatives when obtaining an informed consent for procedures where its usefulness is plausible.
2. *The number and duration of TAO events should be monitored by a member of the operative room staff in communication with the main surgeon and registered onto the patient operative report/file.*

The same must become the norm for temporary clip removal intervals. The formal prospective record of detailed TAO event characteristics (frequencies and duration) will better inform the surgeon during and after the procedure, aid in the correlation with eventual consequences of its use, and contribute to incremental knowledge on this subject.

3. *The effects of TAO on the brain tissue are markedly idiosyncratic, and therefore universal, absolutely safe time limits are not conceivable.* Human studies deliberately testing “cutoffs” for cerebral ischemia are difficult to conceptualize, making it challenging to act practically on evidence. Both in reports by other authors^{9,13,14} and our previous series documenting TAO and its effect on brain tissue oxygenation,^{1,4,15} we could not identify new-onset ischemic lesions that could be attributed to TAO when its use was limited to the range of 120 to 180 seconds. If the surgical conditions permit it, that is our favored point to restore perfusion. Wider intervals are inviting and will likely be tolerated in many instances, but we prefer to maintain some margin (in parenchymal exposure to hypoxia) in case a subsequent rupture event prohibits us from removing the temporary clip. It is also unclear how the duration of the clip release phase might have influenced that correlation in previous studies because specific data are usually not collected/reported. In the exceptions, such as the original studies by Griessenauer et al.^{7,8} that did not identify a correlation between TAO and patient outcome, relatively prolonged occlusion intervals were employed, but the authors underlined that ample reperfusion times (over 15 minutes between clipping events) were also a rule.
4. *The temporary clip release phase is paramount to limit the exposure to hypoxia throughout the TAO phase of surgery.* Given its impact on the global exposure to hypoxia during TAO,¹ the clip removal phase must be taken in consideration, valued equally as an influencing factor, and again recognized as patient-specific. We agree³ that at least 200/300 seconds (the approximate reference mark at which the $P_{bt}O_2$ levels reached the baseline on average in our series¹) are the minimum, but we also suggest that the reperfusion interval be extended in certain circumstances, such as a previous prolonged TAO event, a perceived risk of rupture at dissection during the following TAO event (to have more “room” in case it occurs) or a ruptured aneurysm status. In that sense, we must differ from Wipplinger et al.³ on their recommendation regarding “a single TAO episode being preferable over multiple TAO events.” If that is the case when the clip release phase is excessively shortened ($P_{bt}O_2$ levels only moderately ascend in the first 60 seconds after clip removal), resulting practically in continuous cumulative arterial occlusions, our data suggest that scattering the TAO hypoxic injury and allowing the brain tissue to recover will result in lower mean $P_{bt}O_2$ deficits across time.¹

Applied in a balanced manner, this technique can accomplish the purpose of achieving the same surgical result while better protecting the patient. Hence, the challenge of managing the valuable commodity that is surgical time increasingly becomes a prized skill for vascular neurosurgeons.

Funding

This study did not receive any funding or financial support.

Disclosures

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

Pedro Alberto Silva, MD  

Rui Vaz, MD, PhD  

**Department of Neurosurgery, Academic Hospital Centre São João, Porto, Portugal*

‡Department of Clinical Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

REFERENCES

- Silva PA, Dias C, Vilarinho A, Vaz Ferreira A, Cerejo A, Vaz R. The importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(4):475-484.
- Raper DMS, Abila AA. Commentary: the importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(4):e84-e85.
- Wipplinger C, Wipplinger TM, Griessenauer CJ. Commentary: the importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(5):e118-e120.
- Silva PA, Dias C, Vilarinho A, Cerejo A, Vaz R. The effects of temporary clipping as an expression of circulatory individuality: online measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *World Neurosurg*. 2021;152:e765-e775.
- Charbel FT, Ausman JI, Diaz FG, Malik GM, Dujovny M, Sanders J. Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results. *Surg Neurol*. 1991;36(2):83-90.
- Wicks RT, Pradilla G, Raza SM, et al. Impact of changes in intraoperative somatosensory evoked potentials on stroke rates after clipping of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2012;70(5):1114-1124; discussion 1124.
- Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: Part II. The patient who undergoes elective clipping. *World Neurosurg*. 2014;82(3-4):402-408.
- Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: part I. Patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2014;82(1-2):140-148.
- Staarmann B, O'Neal K, Magner M, Zuccarello M. Sensitivity and specificity of intraoperative neuromonitoring for identifying safety and duration of temporary aneurysm clipping based on vascular territory, a multimodal strategy. *World Neurosurg*. 2017;100:522-530.
- Malinova V, Scharlo B, Voit M, Suntheim P, Rohde V, Mielke D. The impact of temporary clipping during aneurysm surgery on the incidence of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2018;129(1):84-90.
- Jabre A, Lindsay S. Temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. *Surg Neurol*. 1987;27(1):47-62.
- Dhandapani S, Pal SS, Gupta SK, Mohindra S, Chhabra R, Malhotra SK. Does the impact of elective temporary clipping on intraoperative rupture really influence neurological outcome after surgery for ruptured anterior circulation aneurysms?—A prospective multivariate study. *Acta Neurochir*. 2013;155(2):237-246.
- Tanabe J, Ishikawa T, Moroi J. Safe time duration for temporary middle cerebral artery occlusion in aneurysm surgery based on motor-evoked potential monitoring. *Surg Neurol Int*. 2017;8(1):79.
- Kashkoush AI, Jankowitz BT, Gardner P, et al. Somatosensory evoked potentials during temporary arterial occlusion for intracranial aneurysm surgery: predictive value for perioperative stroke. *World Neurosurg*. 2017;104:442-451.
- Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain oxygenation in surgery of ruptured middle cerebral artery aneurysms. *Surg Neurol Int*. 2011;2(1):70.

© Congress of Neurological Surgeons 2022. All rights reserved.

10.1227/neu.0000000000002298

4A

“In Reply: Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms.”

Daniel M. S. Raper, Adil A. Abla

Neurosurgery

In Reply: Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms

To the Editor:

Temporary parent vessel occlusion (TAO) in aneurysm surgery is certainly not a new technique, but it is a testament to the ongoing uncertainty about its effects and risks that the recent article by Dr Silva et al in this journal¹ generated not just multiple commentaries^{2,3} but a letter in response⁴ and now a reply to that letter. The back and forth is illustrative of the complexity of the issue, and we are grateful to both the authors and the audience for this debate, which spurs more rigorous scientific investigation into what happens in the brain when a middle cerebral artery (or for that matter, any other parent vessel) is temporarily occluded.

Both in the original article and in their recent letter, Dr Silva et al highlight the importance of allowing adequate time during the temporary clip release phase to restore normal brain $P_{bt}O_2$ levels before reapplication of TAO.^{1,4} We agree in general with the principles that both authors and commentators propose here, and despite differing in their attitude toward the safety of a single vs multiple TAO applications, the recommendations of both groups are reasonable. Practically speaking, achieving sufficient progress in the dissection of aneurysm neck or dome in a period of 2 to 3 minutes of TAO time may be challenging, and in some cases, overall TAO time may be minimized by committing to a single period of concentrated, expeditious dissection. Of course, it will vary on a case-by-case basis, and all cerebrovascular surgeons are conscious of minimizing the time that the temporary clip is applied to the parent vessel.

Correlation with data from the world of endovascular neurosurgery, in which temporary balloon occlusion is used both for preoperative testing and during aneurysm embolization, can also help to inform our knowledge in this area. The advantage of endovascular approach is that thromboembolic complications are immediately visible to the operator after balloon deflation. In the ARETA study, one of the largest prospective studies of balloon-assisted coiling, thromboembolic events were reported in 10.4% of cases.⁵ In one large retrospective series, neither total mean balloon inflation time, number of inflations, nor reperfusion time between inflations were correlated with either silent postoperative DWI lesions or symptomatic thromboembolic complications.⁶ The overall occlusion times (mean of 18 minutes) and reperfusion times (mean of 2.2 minutes) were remarkably similar to those reported in the series by Silva.

Many questions arise. What are the differences in ischemic tolerance and molecular and hemodynamic responses to temporary occlusion in subarachnoid hemorrhage, compared with the

relatively physiologic state of unruptured aneurysm surgery? What are the effect of intraoperative strategies such as deep sedation and induced hypertension, during the clip phase and during the clip removal period? Should patients undergoing elective clipping in which TAO is anticipated have routine endovascular balloon test occlusion of the parent vessel before surgery to create individualized PAO tolerance estimates? What about intraoperative balloon occlusion instead of clip occlusion?

This is a rich area for future investigation, and we congratulate the authors of the original manuscript on their rigorous approach and hope that it has spurred others to think critically about these and other questions in the quest for minimizing even further the morbidity associated with aneurysm microsurgery.

Funding

This study did not receive any funding or financial support.

Disclosures

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

Daniel M. S. Raper, MBBS 

Adib A. Abila, MD

Department of Neurological Surgery, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA

REFERENCES

1. Silva PA, Dias C, Vilarinho A, Vaz Ferreira A, Cerejo A, Vaz R. The importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(4):475-484.
2. Raper DMS, Abila AA. Commentary: the importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(4):e84-e85.
3. Wipplinger C, Wipplinger TM, Griessenauer CJ. Commentary: the importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(5):e118-e120.
4. Silva PA, Vaz R. Letter: commentary: the importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2023;92(3):e55-e56.
5. Pieror L, Barbe C, Nguyen HA, et al. Intraoperative complications of endovascular treatment of intracranial aneurysms with coiling or balloon-assisted coiling in a prospective multicenter cohort of 1088 participants: analysis of recanalization after endovascular treatment of intracranial aneurysm (ARETA) study. *Radiology*. 2020; 295(2):381-389.
6. Spiotta AM, Bhalla T, Hussain MS, et al. An analysis of inflation times during balloon-assisted aneurysm coil embolization and ischemic complications. *Stroke*. 2011;42(4):1051-1055.

© Congress of Neurological Surgeons 2022. All rights reserved.

10.1227/neu.0000000000002300

4B

“In Reply: Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms.”

Christoph Wipplinger, Tamara M. Wipplinger, Christoph J. Griessenauer

Neurosurgery

In Reply: Commentary: The Importance of the Temporary Clip Removal Phase on Exposure to Hypoxia: On-Line Measurement of Temporal Lobe Oxygen Levels During Surgery for Middle Cerebral Artery Aneurysms

To the Editor:

We thank the authors for their response to our commentary.¹⁻³ We generally agree with the authors' statements and would like to comment on their expansion of our recommendations. The authors modified our recommendation to avoid temporary artery occlusion (TAO) whenever possible and stated that it should be applied more broadly weighed against the potential risks. We generally agree with this statement but caution against undifferentiated use because it still bears a certain risk for ischemic complications.^{4,5} The statement that the number and duration of TAO events should be monitored and recorded is a very valuable recommendation. Especially during emergency situations such as an intraoperative aneurysm rupture, it is critical that the operating room staff is notified if TAO is performed. Moreover, as stated by the authors, a generalizable safe time limit cannot be determined because the tolerance for TAO seems to depend on multiple factors. Overall, the most valuable insight of the authors' study was the conclusion that sufficient clip release phases are equally, if not more, important than the actual occlusion time. Studies such this one¹ are critical to improve understanding of the impact of TAO during cerebral aneurysm surgery.

Funding

This study did not receive any funding or financial support.

Disclosures

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

Christoph Wipplinger, MD*

Tamara Wipplinger, MSc[‡]

Christoph J. Griessenauer, MD^{§||}

*Department of Neurosurgery, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany

[‡]Department of Biobehavioral Sciences, Teachers College, Columbia University, New York, New York, USA

[§]Department of Neurosurgery, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

^{||}Research Institute of Neurointervention, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

REFERENCES

1. Silva PA, Dias C, Vilarinho A, Vaz Ferreira A, Cerejo A, Vaz R. The importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(4):475-484.
2. Wipplinger C, Wipplinger TM, Griessenauer CJ. Commentary: the importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2022;90(5):e118-e120.
3. Silva PA, Vaz R. Letter: Commentary: The importance of the temporary clip removal phase on exposure to hypoxia: on-line measurement of temporal lobe oxygen levels during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 2023;92(3):e55-e56.
4. Akyuz M, Eryilmaz M, Ozdemir C, Goksu E, Ucar T, Tuncer R. Effect of temporary clipping on frontal lobe functions in patients with ruptured aneurysm of the anterior communicating artery. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(5):293-297.
5. Kim TK, Park IS. Comparative study of brain protection effect between thiopental and etomidate using bispectral index during temporary arterial occlusion. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011;50(6):497-502.

© Congress of Neurological Surgeons 2022. All rights reserved.

10.1227/neu.0000000000002299

DISCUSSÃO

Da aplicação generalizada e da extensa experiência adquirida com a interrupção circulatória temporária em Neurocirurgia, seria razoável inferir que se trata de um método regulamentado, aplicado de um modo restrito e informado, mas não é essa a realidade. A popularização da técnica, o risco de iatrogenia inerente, e a importância da morbidade e mortalidade associadas à isquemia cerebral peri-operatória tornam este tópico meritório de investigação contínua.

A presente investigação propôs-se a contribuir para o esclarecimento de alguns aspectos relacionados com este tema, tendo-se definido desígnios específicos de contribuição em torno do mesmo. De acordo com esse propósito, serão de seguida revistos e discutidos os principais achados deste projeto, organizados pelos objetivos listados previamente.

I. “OBTER INFORMAÇÃO SOBRE A APLICAÇÃO DA INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA TEMPORÁRIA EM CIRURGIA DE ANEURISMAS POR NEUROCIRURGIÕES VASCULARES, AVALIAR DIVERGÊNCIAS DE OPINIÃO E OPÇÕES PRÁTICAS NO CONTEXTO INTRAOPERATÓRIO REAL”

Na ausência de evidência de alto nível acerca de um determinado tópico em Medicina, nomeadamente de meta-análise e/ou revisão sistemática, ensaio controlado (preferencialmente randomizado) ou estudo comparativo observacional, a melhor informação à disposição de um clínico provém necessariamente de séries de casos ou opiniões de peritos. Atendendo às limitações éticas intrínsecas ao desenho de um estudo experimental sobre isquemia cerebral associada à interrupção circulatória em humanos, a índole dos ensaios nesta área manteve-se naturalmente observacional. Em paralelo, os modelos de estudo animal não têm o poder de verdadeiramente extrapolar linhas-guia por analogia.

Neste contexto, uma análise detalhada das descrições de séries de outros grupos a expor os seus *outcomes* adversos e uma reflexão crítica das circunstâncias em que os mesmos ocorreram (vide capítulo IV.I. da “Introdução”) oferece-nos uma perspetiva histórica sobre a evolução do pensamento em torno deste tópico. Nessa mesma análise, ficou para nós clara a

tendência para uma mudança de paradigma ao longo do tempo, nomeadamente no que toca ao tempo de oclusão considerado seguro, e queda maioritariamente por esclarecer de que modo se procede na atualidade em centros diversos.

A ferramenta “questionário” tem adquirido algum relevo no panorama científico-médico nos últimos anos²⁴⁴⁻²⁵⁰. As desvantagens do modelo de estudo incluem um desenho inflexível, uma representatividade temporal limitada (ao tempo de resposta) e vieses de resposta e seleção. Por oposição, permite acesso direto às convicções e opções de um grande número de “peritos” em simultâneo, sem grandes custos e envolvendo participantes a grande distância^{251, 252}.

No nosso estudo (vide exposição no capítulo V da “Introdução”), confirmou-se a generalização da técnica, com uma grande maioria dos participantes a afirmar que a empregam na sua prática clínica. De forma clara, ficaram evidentes as assimetrias de opinião entre clínicos desta área (com uma experiência importante) numa sucessão de alíneas:

- verificou-se uma discordância acerca das instâncias cirúrgicas consideradas válidas para a aplicação de clips temporários, nomeadamente na sua utilização eletiva;

- existiu uma grande disparidade nos tempos de interrupção circulatória que cirurgiões diferentes consideram seguros em múltiplas topografias, com diferenças de grande amplitude (pelo menos entre 60 segundos e 50 minutos em todos os territórios);

- a convicção de um cirurgião acerca do tempo de oclusão considerado seguro foi transversal na sua prática para diferentes topografias (baixa variabilidade intraindividual), sugerindo um pensamento idiossincrático acerca deste tema;

- na análise multivariada realizada, não se identificaram características específicas dos cirurgiões participantes que se correlacionassem de forma estatisticamente significativa com a magnitude do tempo de oclusão temporária considerado seguro, nomeadamente a idade, continente de origem, razão tratamento endovascular/microcirurgia institucional, competência endovascular, ou grau de experiência (número de aneurismas tratados e número de anos como Neurocirurgião Vascular praticante);

- apesar de ser rotineiro o registo dos tempos de oclusão na generalidade dos casos, a prática de anotar os tempos de reperfusão não foi consensual, bem como o racional sobre quando reaplicar um clip temporário após uma interrupção prévia.

Globalmente, estes achados confirmam como a falta de linhas orientadoras se traduz no emprego da clipagem temporária de modo diverso, não regulado, por Serviços de Neurocirurgia em todo o Mundo, com o que isso importa de risco para doentes portadores de aneurismas intracranianos. É de notar também uma menor preocupação com o intervalo pós-remoção do clip temporário, em linha com a literatura (não) disponível.

A interpretação lógica a retirar destes factos é que a necessidade de promover investigação adicional nesta temática (e por inerência, este projeto) se mantém claramente legitimada.

II. “AUMENTAR A EXPERIÊNCIA E O CONHECIMENTO EM TORNO DA TÉCNICA DA MONITORIZAÇÃO INTRAOPERATÓRIA DA PRESSÃO TECIDULAR DE OXIGÉNIO CEREBRAL EM NEUROCIRURGIA E PARTICULARMENTE NO TRATAMENTO DE ANEURISMAS INTRACRANIANOS”

No decurso dos trabalhos com neuromonitorização invasiva, não houve efeitos adversos diretamente associados à colocação ou extração dos microcateteres intracerebrais, tais como hemorragia intracerebral, infeção ou interferência com a técnica cirúrgica. Este facto verificou-se apesar de o protocolo de estudo incluir a monitorização ininterrupta da $P_{bt}O_2$ para além do tempo da cirurgia, em continuidade com o ambiente pós-operatório na Unidade de Cuidados Intensivos, cujos resultados excedem o âmbito desta dissertação.

Do ponto de vista técnico, a estabilização dos microcateteres introduzidos através de um acesso frontotemporal evoluiu para uma transfixação cutânea, miofascial e dural, com suturas múltiplas no sentido de promover a consolidação do sistema e evitar movimentos incautos que colocassem em risco a aquisição de dados. A transfixação dural, em particular, oferece um baixo perfil à entrada dos microcateteres, prevenindo o contacto com os instrumentos cirúrgicos, especialmente o fundamental aplicador de clips. Este ponto merece relevo dado não ser habitual a sua descrição nos estudos análogos disponíveis^{225, 233}.

Um outro pormenor com utilidade prática foi a marcação dos microcateteres à superfície cortical. Durante a dissecação dos espaços de líquido cefalorraquidiano, a manipulação do parênquima cerebral através do instrumental ou por retração com espátula metálica pode levar à modificação da profundidade ou extração daquele, colocando em risco a monitorização. Na nossa experiência, uma marca focal de tinta auxilia o cirurgião a confirmar em tempo real esse mesmo posicionamento, e corrigir com prontidão no caso de se verificar uma modificação.

III. “TESTAR TERRITÓRIOS ANATÔMICOS DIVERSOS QUANTO À INCIDÊNCIA E AMPLITUDE DAS VARIAÇÕES DE $P_{bt}O_2$ QUE OCORREM COM A INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA”

Considerando o número relativamente limitado de ensaios prévios envolvendo a monitorização intraoperatória da pressão tecidual de oxigénio cerebral em cirurgia de aneurismas, que pretenderam acima de tudo estabelecer a técnica como eficaz e informativa, o enfoque não havia antes estado numa comparação de diferentes territórios / topografias de aneurismas. A rede arterial cerebral funciona como uma organização complexa e singular, nomeadamente no que concerne à circulação colateral²⁵³. Este ponto torna-se mais relevante compreendendo que a aferição da $P_{bt}O_2$ se realiza num volume tecidual muito restrito, sendo fundamental a seleção de um ponto espacial dentro do território parenquimatoso dependente da artéria ocluída para se obter uma correlação adequada.

Atendendo à resolução temporal limitada do software Licox® (1 aferição por minuto), a nossa capacidade de avaliar um evento de interrupção circulatória temporária (frequentemente entre apenas 120 e 240 segundos de duração) estava restrita a dois ou três valores sequenciais de $P_{bt}O_2$. De acordo com definições prévias²²⁵, uma variação “significativa” de $P_{bt}O_2$ nestas condições corresponderia a um decréscimo de pelo menos 20% do valor basal durante a clipagem temporária, que pode ser assim facilmente subvalorizado.

Na nossa série comparativa (Publicação 1), a monitorização em topografia temporal superior demonstrou variações significativas de $P_{bt}O_2$ em virtualmente todos os eventos de clipagem temporária com oclusão ao nível das artérias carótida interna e cerebral média ipsilaterais. O mesmo não se verificou com a monitorização numa topografia à profundidade da circunvolução frontal inferior em aneurismas da artéria comunicante anterior com oclusão ao nível da artéria cerebral anterior, em que as variações significativas de $P_{bt}O_2$ ocorreram apenas em aproximadamente um terço dos casos.

Na nossa interpretação destes factos, começámos por sublinhar a coerência dos achados de monitorização em circunstâncias de correlação anatómica mais direta (aneurismas da artéria cerebral média e comunicante posterior). Relativamente à monitorização frontal inferior para aneurismas da artéria comunicante anterior, aqueles resultados traduzirão mais provavelmente a seleção de uma área de território vascular misto do que uma colateralização particularmente capaz. A conveniência inerente ao aproveitar o acesso cirúrgico frontotemporal para a introdução e estabilização dos microcateteres simplesmente não pode ser justificada dado a

ausência de uma correspondência eficaz. Nesse sentido, a partir da obtenção destes resultados o nosso protocolo de monitorização peri-operatória da pressão tecidual de oxigénio cerebral para aneurismas da artéria cerebral anterior e complexo comunicante anterior passa pela introdução prévia de um *bolt* de 3 vias para-sagital, periférico à incisão frontotemporal ipsilateral (vide Figura 6), através do qual são inseridos os microcateteres na circunvolução frontal superior. Apesar de menos ergonómica, esta solução permitiu-nos aproximar a correspondência evento/repercussão ao nível dos resultados que obtivéramos noutros territórios.



Figura 6. Exemplo de implantação de microcateteres no lobo frontal superior num paciente portador de aneurisma da artéria comunicante anterior (incisão frontotemporal direita marcada na pele), uma modificação técnica como resposta aos achados descritos na Publicação 4.

IV. “ESTUDAR EM DETALHE O FENÓMENO DA INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA TEMPORÁRIA EM CIRURGIA DE ANEURISMAS INTRACRANIANOS, EXPANDINDO A METODOLOGIA DE MONITORIZAÇÃO PREVIAMENTE APLICADA ATRAVÉS DA AQUISIÇÃO EM TEMPO REAL DE DADOS COM ALTA FREQUÊNCIA”

A) “ESTUDAR AS VARIAÇÕES DE $P_{bt}O_2$ IDENTIFICADAS DURANTE A INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA, APRECIAR A SUA EVOLUÇÃO EM PORMENOR COM UMA SEGMENTAÇÃO PROTOCOLIZADA AO LONGO DO TEMPO, E RECONSTRUIR AS MESMAS NUM PERFIL GRÁFICO”

No desenho de estudo de monitorização online, e de acordo com o seu objetivo, procurámos uma área de tecido cerebral que fosse suprida por uma artéria “terminal” numa topografia onde comumente fossem aplicados clips temporários. A preferência pela artéria cerebral média foi uma opção natural. Idealmente, seríamos capazes de desenvolver sensores não invasivos e mais amplos que pudessem pesquisar simultaneamente os níveis de oxigénio de áreas da superfície cortical e volumes de tecido cerebral maiores. Dada a limitação espacial da atual monitorização de $P_{bt}O_2$, pareceu-nos que focarmos a nossa atenção em áreas de vascularização partilhada aumentaria a variabilidade e diminuiria a nossa capacidade de comparar eventos e pacientes diferentes. Em adição, as áreas de tecido cerebral impactadas de forma mais crítica durante a clipagem temporária serão as que ficam mais distantes do suprimento colateral de sangue, e assim sentimos que o lobo temporal ântero-superior seria mais representativo das áreas onde mais tememos que ocorra uma lesão isquémica durante a cirurgia.

No processamento dos dados obtidos durante a monitorização em cirurgia, a nossa opção passou por uma análise de eventos a partir da sua segmentação em intervalos de 5 segundos. Este número não foi arbitrário, mas sim um compromisso entre uma resolução temporal interessante (12 intervalos por minuto) e um encurtar tão extremo que tornasse as variações de $P_{bt}O_2$ mais redundantes e impossíveis de comparar.

Após aquisição dos valores correspondentes a cada momento, e começando naturalmente dos 0 segundos (“valor basal” de $P_{bt}O_2$), os mesmos foram trabalhados em folha de dados no Microsoft Excel® (Figura 7 e Figura 2 da Publicação 2). Com base na diferença entre pontos sucessivos no tempo, foram calculadas as variações absolutas e percentuais (relativamente ao “valor basal” de $P_{bt}O_2$). Para evitar *outliers* na obtenção do “declive máximo”, foram em simultâneo aferidas as variações médias por cinco intervalos de 5 segundos, disponíveis por isso apenas a partir do terceiro intervalo (Figura 7). A organização em folha de dados permitiu-nos o

cálculo e registo automáticos das variações absolutas e percentuais totais (úteis para o cálculo da “amplitude” de variação total de $P_{bt}O_2$ de um determinado evento).

TC1	TC1	Time (seconds)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
12:46:05		PbtO2 (mmHg)	20,37	19,94	19,37	18,15	16,80	15,15	13,87	12,77	11,37	10,37	9,28	8,50	7,57
		PbtO2 Variation / 5" (mmHg)		-0,43	-0,57	-1,22	-1,35	-1,65	-1,28	-1,10	-1,40	-1,00	-1,09	-0,78	-0,93
		PbtO2 Variation / 5" (%)		-2,11%	-2,80%	-5,99%	-6,63%	-8,10%	-6,28%	-5,40%	-6,87%	-4,91%	-5,35%	-3,83%	-4,57%
		Mean PbtO2 Variation / 5 x 5" (mmHg)			-0,71	-1,04	-1,21	-1,32	-1,36	-1,29	-1,17	-1,07	-1,04	-0,86	-0,79
		Mean PbtO2 Variation / 5 x 5" (%)			-3,51%	-5,13%	-5,96%	-6,48%	-6,66%	-6,31%	-5,76%	-5,27%	-5,11%	-4,20%	-3,89%
TC1/RTI	189														
TtoLoPlat	3,38	135		-0,43	-1,00	-2,22	-3,57	-5,22	-6,50	-7,60	-9,00	-10,00	-11,09	-11,87	-12,80
TtoNadir	3,14	170	97,89%	95,09%	89,10%	82,47%	74,37%	68,09%	62,69%	55,82%	50,91%	45,56%	41,73%	37,16%	
TopSlope	-8,10%	25		-0,71	-1,04	-1,21	-1,32	-1,36	-1,29	-1,17	-1,07	-1,04	-0,86	-0,79	
				-3,51%	-5,13%	-5,96%	-6,48%	-6,66%	-6,31%	-5,76%	-5,27%	-5,11%	-4,20%	-3,89%	
			35,1	35,1	35,2	35,2	35,2	35,1	35,1	35,1	35,1	35,1	35,1	35,1	35,1

Figura 7. Exemplo de processamento em Microsoft Excel® de um evento de clipagem temporária (apenas primeiros 60 segundos), expandido em relação à Publicação 1.

Em adição, esta sucessão de elementos numéricos, quando reorganizada num eixo temporal horizontal, converte-se numa linha dinâmica cuja inclinação depende da diferença entre valores consecutivos: um declive. Considerando não um intervalo de tempo mas todos os que se sucedem ao longo de um evento (por exemplo, de interrupção circulatória) obtém-se como resultado uma reconstrução gráfica, vulgo uma “curva”, que representa de um modo mais inteligível o processo de variação de $P_{bt}O_2$ resultante (Figura 8).

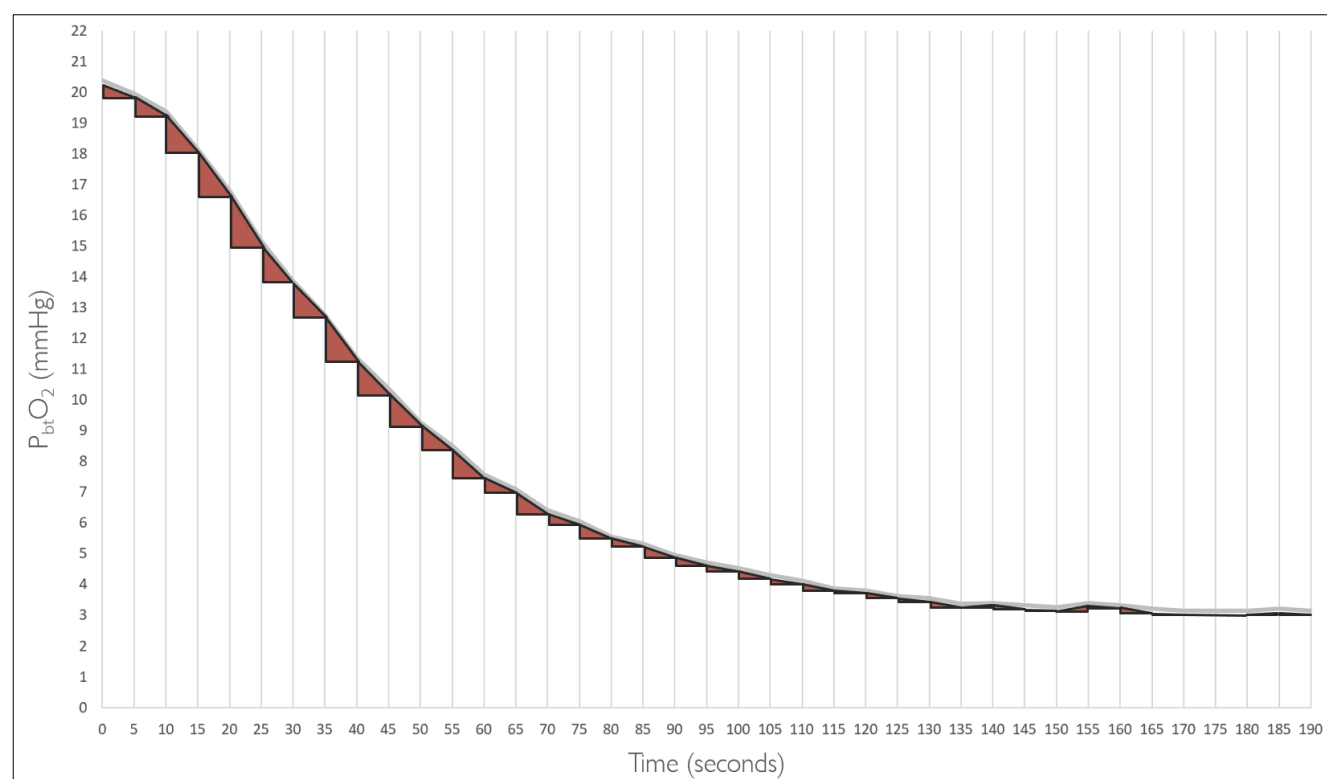


Figura 8. Reconstrução gráfica de um evento de clipagem temporária tendo por base as variações de $P_{bt}O_2$. Por favor notar a importância dos declives individuais para a perceção da morfologia global.

Este sistema, que foi aplicado aos 86 eventos de interrupção circulatória temporária estudados nas publicações 2 e 3 (mais de 2400 intervalos com declives negativos relativos apenas à fase de oclusão), e que serviu o propósito de aproveitar a alta frequência de aquisição de dados proporcionada pelo ICM+® para uma análise detalhada, corresponde a uma nova metodologia que viabiliza o estudo matemático, a comparação e uma melhor compreensão de um fenómeno singular como é a clipagem temporária.

B) “DEFINIR CARACTERÍSTICAS DAS CURVAS DE $P_{bt}O_2$, AVALIAR AS MESMAS A UM NÍVEL SINGULAR, ESPECÍFICAS PARA CADA EVENTO E DOENTE”

Depois do processamento dos valores de $P_{bt}O_2$ obtidos durante a clipagem temporária e reconstrução gráfica das curvas de variação (a título individual e da série), tornou-se evidente uma morfologia padrão que para estes eventos assumia a forma de uma curva sigmoide, caracterizada por elementos específicos (exemplos nas Publicações 2 e 3), nomeadamente “valor basal”, “declive máximo”, “valor mínimo” e “amplitude”, que foram singularmente estudados para cada doente e evento.

As curvas sigmoides, representantes gráficas de funções logísticas com aplicações na Física, Geologia, Biologia, Química e Economia²⁵⁴, têm sido associadas a diversos processos fisiológicos nas Ciências Médicas, com exemplos na Neurofisiologia²⁵⁵, Anestesiologia²⁵⁶ e Oftalmologia²⁵⁷. São caracterizadas por linhas assíntotas horizontais de aproximação à partida e chegada, e por um ponto único de inflexão (correspondendo, na nossa série, ao “declive máximo”). A função primária é descrita por equações que podem assumir perfis distintos, mas que produzem consistentemente uma derivativa singular e regem o modo único como ocorre a variação entre os aparentes *plateaus*.

No caso específico da interrupção circulatória temporária (e por analogia, dos restantes fenómenos trombo-embólicos que induzam isquemia por oclusão vascular aguda), a exposição desta morfologia padronizada abre a porta para no futuro se almejar uma representação matemática das curvas de oxigenação cerebral em oclusão, e assim uma potencial capacidade de prever a magnitude da circulação colateral disponível, algo de que nos procurámos aproximar com a utilização do “declive máximo” como preditor da amplitude da curva de $P_{bt}O_2$ (vide infra).

C) “ESTUDAR COMPARATIVAMENTE AS CURVAS INDIVIDUAIS DE $P_{bt}O_2$ DE MODO A OBSERVAR VARIAÇÕES INTRAINDIVIDUAIS E DIFERENÇAS ENTRE PACIENTES, QUANTIFICANDO-AS”

Em conformidade com o descrito na “Introdução”, na história da clipagem temporária em Neurocirurgia foram assumidos como seguros tempos de oclusão diversos ao longo do tempo, que se foram encurtando pela experiência empírica de lesões isquémicas “imprevistas”, e que sugeriam algum grau de individualidade na resposta à clipagem. Essa singularidade é aceite por muitos Neurocirurgiões Vasculares com experiência em interrupção circulatória, e na resposta a uma questão do nosso questionário (vide Capítulo V da “Introdução”), uma maioria dos participantes descreveu-a como “significativa”. Mantém-se, no entanto, a questão: quão significativa é essa individualidade?

A caracterização das curvas de $P_{bt}O_2$ de acordo com os parâmetros descritos em “Objetivos e Metodologia” ofereceu-nos a possibilidade de as comparar a título individual e entre pacientes. Quando medidas estatísticas de dispersão foram aplicadas às características da curva de $P_{bt}O_2$ (vide Publicação 2), estudando o primeiro evento de clipagem de todos os pacientes (variabilidade interindividual) e depois todos os eventos de clipagem de cada caso específico com dois ou mais (variabilidade intraindividual), a dispersão dos dados foi expectavelmente maior entre pacientes diferentes do que entre eventos diferentes dentro do mesmo paciente. A título de quantificação, os coeficientes de variação inter-individual aplicados aos “valores basais”, “declives máximos” e “amplitude da curva de $P_{bt}O_2$ ” foram entre 66,59% e 72,21%, e os desvios absolutos médios para essas variáveis foram 4 a 6 vezes maiores entre pacientes do que intraindividualmente.

A interpretação possível deste facto é que existe uma notável idiosincrasia na condição intraoperatória prévia em cada doente, em particular na sua capacidade de reagir à interrupção circulatória temporária em Neurocirurgia, algo que sustenta a importância de evitar generalizações (particularmente as mais permissivas) e a luta por uma perceção individualizada de risco isquémico com a técnica.

D) “AVALIAR O IMPACTO DA RUTURA ANEURISMÁTICA E DA INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA REPETIDA NAS CARACTERÍSTICAS DAS CURVAS DE $P_{bt}O_2$ ”

Na nossa série, para doentes com três ou mais eventos de clipagem temporária, variações nos declives de $P_{bt}O_2$ foram maioritariamente ligeiras e não tenderam em nenhuma direção. A

média destas variações na nossa série (obtida a partir de um mínimo de dois casos por evento) manteve-se em torno de 0 até pelo menos à oitava clipagem temporária (Figura 6, Publicação 2).

A menos que, de modo espontâneo ao longo do procedimento e/ou fruto dos eventos prévios de interrupção circulatória, a circulação colateral disponível se modifique ao ponto de se repercutir na $P_{bt}O_2$ durante a clipagem temporária, é de algum modo lógico que num sistema fechado se verifique uma simples alternância entre estados.

Com base no conceito de pré-condicionamento (um período breve de isquemia que protege contra insultos isquêmicos severos subsequentes), Chan et al. (Hong Kong, China)²⁵⁸ avaliaram o efeito da interrupção circulatória por 2 minutos (e uma reperfusão de 30) na resposta ulterior a uma clipagem temporária. Apesar de uma amostra de apenas 12 doentes (coortes de 6), os autores observaram descidas de $P_{bt}O_2$ e pH menos pronunciadas no grupo submetido a pré-condicionamento isquêmico, levantando a hipótese de aquela ser uma manobra simples que pudesse oferecer proteção cerebral em cirurgia cerebrovascular complexa²⁵⁸. Num estudo com limitações metodológicas relevantes (natureza retrospectiva, viés de seleção), Taskapilioglu et al. (Bursa, Turquia) defenderam também o potencial da oclusão e recanalização repetitivas na proteção do paciente contra a ocorrência de vasospasmo e isquemia²⁵⁹. À luz dos nossos achados, com a oclusão repetida não se verificaram mudanças nas características das curvas de $P_{bt}O_2$ que fundamentem uma capacidade de evolução imediata da colateralização pial disponível e, por isso, substanciem esse conceito de pré-condicionamento intraoperatório.

Relativamente a assimetrias entre doentes de acordo com o estado de rutura: doentes com aneurismas rotos apresentaram níveis basais de $P_{bt}O_2$ mais baixos (14,43 vs 18,15 mmHg), declives mínimos mais íngremes (média de -4,60%/5" vs -3,33%/5") e amplitudes de $P_{bt}O_2$ mais importantes (média -55,66% vs -39,43%), mas estes achados não atingiram significância estatística ($p=0,382$, $0,370$ and $0,261$ respetivamente). Neste ponto, a dimensão amostral deve ser vista como uma condicionante estatística, nomeadamente porque as coortes têm apenas 9 e 11 elementos. Na nossa opinião, tal não deve depreciar a tendência para os doentes com aneurismas rotos iniciarem o procedimento em piores circunstâncias no que toca à oxigenação cerebral, e apresentarem parâmetros de resposta à clipagem temporária sugestivos de uma menor reserva colateral disponível.

E) CONTEXTUALIZAR AS CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DAS CURVAS DE $P_{bt}O_2$ NA PERDA DE FLUXO ANTERÓGRADO (E DEPENDÊNCIA DA COLATERALIZAÇÃO ARTERIAL) E PROCURAR MARCADORES QUE POSSAM SURTIR PRECOCEMENTE NA FASE DE INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA E SER USADOS PARA PREVER UMA RESPOSTA SUGESTIVA DE MAIOR OU MENOR EXPOSIÇÃO À DESCIDA DE $P_{bt}O_2$;

Na apreciação numérica (e representação gráfica) das variações de $P_{bt}O_2$ durante a clipagem temporária, as marcas características da curva representam estádios específicos no processo de oclusão e exposição à perda da normal perfusão cerebral:

- “valor basal”: último valor de $P_{bt}O_2$ pré-oclusão, traduzindo o estado prévio à interrupção circulatória, nomeadamente o fluxo anterógrado disponível na condição presente de um paciente, prévio à interferência com o mesmo;

- “fase de descida”: nesta sigmoide descendente, os declives vão assumindo uma importância progressivamente crescente à medida que a perda do fluxo anterógrado se expressa através da exposição progressiva à circulação colateral disponível (até ao “declive máximo”) e depois progressivamente decrescente até os valores de $P_{bt}O_2$ se aproximarem de uma nova estabilidade;

- “valor mínimo”: atingido um *plateau* inferior, esta fase corresponde à dependência total da colateralização pial²⁵³;

- “amplitude de $P_{bt}O_2$ ”: diferença absoluta (ou percentual) entre o “valor basal” e o “valor mínimo” de $P_{bt}O_2$ durante uma clipagem temporária, representando a magnitude do fluxo colateral disponível em específico para um doente / evento, e melhor índice do impacto hipóxico decorrente da interrupção circulatória naquele caso.

Sendo a “amplitude” uma variável passível de apreciação apenas depois de ser atingido o “valor mínimo”, a sua obtenção obriga a aguardar pela estabilização da $P_{bt}O_2$ (na sua aproximação à assíntota inferior), o que na nossa série ocorreu em média mais de dois minutos depois da interrupção circulatória. Atendendo a esse facto, o “declive máximo” mereceu a nossa atenção por corresponder ao “ponto de inflexão” da curva sigmoide (caracterizando-a assim também) e por se encontrar quase invariavelmente no primeiro minuto (e mais frequentemente entre os 20 e os 40 segundos) pós-clipagem.

Notavelmente, foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa forte ($r = 0,944$) entre estes declives percentuais médios mais acentuados e a amplitude total de diminuição de $P_{bt}O_2$, ao abranger todos os eventos de clipagem. Esse facto, que se insere no conceito de translação matemática do fenómeno de interrupção circulatória acima debatida, prediz um potencial papel do “declive máximo” como um marcador precoce na previsão da circulação colateral disponível, e que dada a baixa variabilidade intraindividual encontrada no nosso estudo (Publicação 2) se poderá expressar como uma “impressão digital” da circulação colateral específica do doente.

V. EXPANDIR O CONHECIMENTO ATUAL ACERCA DA FASE DE REPERFUSÃO (APÓS REMOÇÃO DE CLIP TEMPORÁRIO), DO SEU CONTRIBUTO PARA A HIPOXIA TECIDULAR E PARA O RISCO DE ISQUEMIA E ASSIM ACENTUAR A SUA RELEVÂNCIA NO CONTEXTO DA NEUROCIRURGIA VASCULAR:

A) ESTUDAR AS VARIAÇÕES DE $P_{bt}O_2$ QUE OCORREM DURANTE O RETORNO DO FLUXO ANTERÓGRADO, DE MODO ANÁLOGO AO DA FASE DE CLIPAGEM (RECONSTRUÇÃO GRÁFICA, DEFINIÇÃO DE CARACTERÍSTICAS DA CURVA DE $P_{bt}O_2$ E ESTUDO DA SUA VARIAÇÃO INTRAINDIVIDUAL);

Reproduzindo uma metodologia análoga à da fase de clipagem, os valores de $P_{bt}O_2$ correspondentes aos intervalos de tempo após (e entre) interrupções circulatórias foram segmentados em períodos mais curtos (de cinco segundos), que quando avaliados sequencialmente se converteram numa representação de dados gráfica. Igualmente, começando no momento de remoção do clip (denominado “valor mínimo” de $P_{bt}O_2$), foi estudada a ascensão dos níveis de oxigénio com a obtenção de um “declive máximo” (neste caso, positivo), até ao “valor máximo” de $P_{bt}O_2$ que nos possibilitou o cálculo de uma “amplitude” ascendente.

Tal como debatido antes, com a exceção da inferência de um potencial benefício da “isquemia interrompida” ou “reperusão intermitente” em modelos animais de clipagem repetida^{143, 190}, são omissas as referências a este intervalo no tempo. Virtualmente todos os ensaios publicados que se reportam ao risco de isquemia cerebral durante a clipagem temporária procuram correlações dos eventos hipóxicos, neurofisiológicos ou isquémicos (apenas) com características da fase de oclusão, nomeadamente duração e repetição. Na maioria desses estudos, não é sequer feita uma referência a um protocolo no que toca à reperusão, e ficam por esclarecer os princípios que são usados na recolocação de clips temporários. Importará por isso assinalar que este processamento de dados recolhidos durante a fase de reperusão cerebral após

interrupção circulatória temporária corresponde, ao nosso conhecimento, à primeira avaliação especificamente dirigida às ocorrências deste período na literatura médica (Publicação 3).

Nos nossos doentes, quando o fluxo sanguíneo foi restabelecido, os níveis de $P_{bt}O_2$ aumentaram. Tal como na fase de clipagem, este processo não ocorreu arbitrariamente (quer a nível individual quer ao nível da série), mas através de curvas delineadas, onde a partir de um ponto mais baixo, níveis progressivamente mais altos tenderam para se aproximar da linha de base pré-clipagem, assumindo uma morfologia de sigmoide ascendente. Nesta população, as características destes traçados demonstraram novamente uma marcada variabilidade inter-individual, bastante mais importante do que a observada entre eventos repetidos num mesmo paciente.

Algo a sublinhar na análise destas curvas foi um incidente numérico/gráfico notável, que surgiu em menos de um quarto do total de 86 eventos admitidos no estudo e que se repercutiu na representação visual da média da série (Figuras 1, 2 e 5 da Publicação 3). Durante a ascensão dos valores de $P_{bt}O_2$, depois de atingida a *baseline*, em determinados doentes/contextos específicos a oxigenação cerebral continua em subida até exceder claramente aquela linha de referência, mantendo-se nesse patamar durante minutos antes de se reaproximar da mesma. Este comportamento dos valores de $P_{bt}O_2$ configura uma resposta transitória de hiperperfusão cerebral, com a clipagem temporária como claro elicitor (não houve nenhum fenómeno espontâneo similar detetado ao longo de toda a monitorização). No processo de pesquisa bibliográfica que serviu de suporte a esta dissertação, não nos foi possível encontrar uma descrição inequívoca deste fenómeno, mas foi curioso notar que, em representações gráficas de eventos de clipagem temporária no contexto de diversas formas de monitorização intraoperatória, incidentes similares podem ser identificados^{178, 233, 239, 260, 261}. Teoricamente, o significado destas ocorrências passará por uma resposta neurovascular compensatória que induz um estadio de hiperémia reversível (pelo menos, no âmbito da nossa investigação), mas que terá o potencial de despoletar ou contribuir para fenómenos de hiperperfusão potencialmente deletéria com eventual tradução clínica²⁶².

B) “AVALIAR COMPARATIVAMENTE ESTA CURVA E A CORRESPONDENTE DA FASE DE CLIPAGEM TEMPORÁRIA, QUER A NÍVEL INDIVIDUAL, QUER AO NÍVEL GLOBAL DA AMOSTRA”

Refletindo as ocorrências da fase de interrupção circulatória, na fase de reperfusão os níveis de oxigênio aumentaram imediatamente após a libertação do clip, a maior variação de $P_{bt}O_2$ (por intervalo de 5 segundos) foi encontrada com mais frequência no primeiro minuto e houve uma aproximação final a um *plateau* (neste caso, o “nível basal” de $P_{bt}O_2$). Mais, a força dessa associação foi reforçada à escala individual pelo fato de que as características de cada curva individual (“declive mais acentuado da $P_{bt}O_2$ ” e “amplitude da $P_{bt}O_2$ ”) se correlacionaram significativamente com os eventos correspondentes da fase de interrupção circulatória.

Contudo, as curvas de $P_{bt}O_2$ pós-clipagem não são um reflexo perfeito das curvas de $P_{bt}O_2$ pré-clipagem. As variações médias de $P_{bt}O_2$, por intervalo de 5 segundos após a remoção do clip temporário, foram menos proeminentes no primeiro minuto e depois diminuíram de maneira mais gradual do que após a aplicação do clip. Por esse motivo, a curva de variação agregada média da $P_{bt}O_2$ aproximou-se da *baseline* da $P_{bt}O_2$ a uma taxa comparativamente mais lenta, cruzando-a somente após a marca dos 3 minutos (Figura 5 da Publicação 3). Além disso, mesmo que as medidas de dispersão (desvio médio absoluto e coeficiente de variação) aplicadas tanto ao “declive máximo” de $P_{bt}O_2$ quanto à “amplitude de $P_{bt}O_2$ ” fossem novamente muito mais altas inter-individualmente do que para diferentes clipagens no mesmo indivíduo, elas foram consistentemente mais altas intraindividualmente para a fase de remoção do clip, quando comparada com a interrupção circulatória temporária.

A maioria dos Neurocirurgiões Vasculares terá presenciado fenômenos como espasmo, perda da normal morfologia cilíndrica, irregularidades da parede ou marcas das lâminas nos segmentos visíveis de artérias sobre as quais foi aplicado um clip temporário. Apesar de uma relativa paucidade de referências na literatura recente a estudar a correlação da aplicação de clips metálicos com a lesão tecidual arterial, o modo mais lento e imprevisível como a oxigenação cerebral recupera depois de uma clipagem temporária pode refletir esse mesmo mecanismo.

Assim, contrariamente a uma tendência frequentemente encontrada para considerar a remoção de um clip temporário como um evento regenerador, em que o sistema reassume rápida e definitivamente a sua normalidade, estes dados coadunam-se mais com um contexto de regularização progressiva, mas mais dependente do tempo, como resposta à agressão física de um clip sobre uma artéria.

VI. “DEFINIR MEDIDAS DE EXPOSIÇÃO TECIDULAR NO QUE TOCA À MODIFICAÇÃO DO APORTE DE OXIGÊNIO QUE OCORRE COM A INTERRUPÇÃO CIRCULATÓRIA TEMPORÁRIA, E APLICAR ESSAS MESMAS MEDIDAS A TODAS AS FASES DO CICLO INTERRUPÇÃO/REPERFUSÃO, DE MODO A:

A) QUANTIFICAR O IMPACTO NEGATIVO QUE O TECIDO CEREBRAL RECEBE AQUANDO DA CLIPAGEM TEMPORÁRIA, CALCULAR O DÉFICE CUMULATIVO AO LONGO DO TEMPO E ASSIM COMPARAR O PESO ESPECÍFICO DE CADA UMA DAS FASES”

No estudo da exposição do parênquima cerebral ao evento “clipagem temporária”, o método mais tradicional de a considerar (apenas) como um produto da interrupção circulatória pela duração e eventuais repetições não foi suficiente para a explicar corretamente. Compreendendo que a singularidade na resposta à oclusão temporária é altíssima, o significado de um mesmo intervalo de tempo de oclusão não corresponderá necessariamente à mesma “agressão” em pessoas diferentes.

Mantém-se assim o desafio de descer à escala do paciente individual e quantificar especificamente a “perda” em oxigenação cerebral secundária à interrupção do fluxo anterógrado. Mais, essa medida deve ser capaz de assumir um caráter cumulativo, de modo a poderem ser comparados eventos diferentes num mesmo caso ou pacientes distintos.

Conceptualizando este “défice de $P_{bt}O_2$ ”, fazia-nos sentido um valor numérico calculado relativamente ao último valor de $P_{bt}O_2$ disponível prévio à ação cirúrgica de ocluir a artéria em causa (usando por isso o “valor basal” de $P_{bt}O_2$ como referência). Atendendo ao objetivo de traduzir um conceito de “exposição”, era fundamental que a medida não se aplicasse a um ponto único no tempo, mas sim a múltiplos sucessivos (um intervalo).

Aproveitando a circunstância de o nosso protocolo de obtenção de dados seguir uma matriz baseada em espaços de 5 segundos, a representação gráfica do referido “défice de $P_{bt}O_2$ ” baseou-se nessa mesma unidade de tempo. Assim, a medida expressou-se como uma figura geométrica quadrilátera com uma largura fixa de 5”. Era composta pela junção de um retângulo com uma altura correspondente à diferença entre o “valor basal” de $P_{bt}O_2$ e o valor de $P_{bt}O_2$ mais próximo do mesmo no intervalo de tempo, e de um triângulo de altura correspondente à diferença entre o valor de $P_{bt}O_2$ no início do intervalo e o valor de $P_{bt}O_2$ no final do mesmo intervalo (Figura 3 da Publicação 3). Na prática, a nossa medida consistia na área de

representação gráfica inferior à linha de referência do “valor basal” de $P_{bt}O_2$, e foi por isso denominada (para efeito de simplificação) “*Area Under the Baseline*” (AUB).

A AUB permitiu uma nova quantificação do déficit de $P_{bt}O_2$ correspondente a um intervalo de tempo, traduzindo um produto de pressão tecidual de oxigénio pelo tempo, com uma unidade que se expressava assim em $\text{mmHg} \cdot 5''$. Serviu imediatamente o propósito de comparar intervalos diferentes numa mesma curva de oclusão, com tradução numérica, que provou logicamente que o tempo de interrupção circulatória não tem sempre o mesmo significado. A título de exemplo, entre os 0'' e os 5'' após a introdução de um clip temporário decorre exatamente o mesmo tempo de oclusão que entre os 60'' e os 65'' após a introdução de um clip temporário, mas a exposição à hipoxia tecidual neste segundo intervalo é incomparavelmente maior dada a descida de $P_{bt}O_2$ entretanto verificada.

Naturalmente, a AUB varia de forma inversamente proporcional à descida de $P_{bt}O_2$. Assim, e de acordo com os nossos achados previamente descritos, a exposição tecidual à hipoxia por intervalo de tempo (AUB) aumenta ao longo da fase de clipagem até estabilizar quando a $P_{bt}O_2$ atinge o seu “valor mínimo”, e diminui ao longo da fase de reperfusão até se atingir o “valor basal” de $P_{bt}O_2$.

A partir deste momento, a ênfase passou de aferir intervalos de 5 segundos para agregados de exposição cumulativa correspondentes a intervalos de tempo mais alargados. Com efeito prático, concretizar o objetivo de estudar eventos intraoperatórios completos e, eventualmente, calcular a exposição total à hipoxia ao longo de uma cirurgia. A “*Cumulative Exposure to Hypoxia*” (CEH) foi então definida como a soma simples de AUB sucessivas correspondentes aos intervalos de tempo inclusos nesse mesmo segmento, e por isso a sua unidade manteve-se a $\text{mmHg} \cdot 5''$. Esta medida serve o propósito de quantificar a exposição total à hipoxia de um determinado segmento de tempo, permitindo entre outros uma comparação de episódios análogos, fases da cirurgia ou mesmo a cirurgia como um todo. Por exemplo, criam-se os pressupostos para que numa correlação futura dos eventos de clipagem temporária com a ocorrência de isquemia (que não foi um objetivo primário neste protocolo), se utilize não só o tempo de oclusão (em segundos) mas sim a exposição cumulativa à hipoxia (em $\text{mmHg} \cdot 5''$) como uma variável independente.

Na nossa série, a exposição cumulativa à hipóxia aumentou mais lentamente durante a fase inicial de clipagem, mas assumiu depois um crescimento marcado e sustentado (Figura 6 da

Publicação 3), o que está de acordo com a percepção de que prolongar a clipagem temporária aumenta continuamente a exposição à hipoxia a um ritmo marcado. Por outro lado, como os níveis de $P_{bt}O_2$ já estão no seu nível mais baixo quando os clips temporários são removidos, a CEH aumentou acentuadamente desde o início da fase de reperfusão, e depois de modo progressivamente menor até atingir níveis praticamente constantes. Consequentemente, nesta fase de retorno ao fluxo anterógrado, a magnitude com que a exposição cumulativa à hipoxia se agrega é tão importante que, nos primeiros minutos após a remoção de um clip temporário, a CEH excede o período análogo da fase de oclusão (Figura 7 da Publicação 3).

Este facto levou-nos a concluir que “remover o clip temporário não termina as suas repercussões, e a fase de libertação do clip deve ser considerada como um período de tempo dependente do tempo e similarmente crítico, durante o qual as células cerebrais ainda serão submetidas a um ambiente hipóxico considerável” (Publicação 3). Esta frase sublinha a inquestionável relevância da fase de reperfusão na exposição cumulativa à hipoxia, e a importância de uma mudança de paradigma relativamente à atenção prestada a este período na Neurocirurgia Vascular.

B) “UTILIZAR ESSA INFORMAÇÃO PARA TESTAR A INFLUÊNCIA DE PROLONGAR OU ENCURTAR OS INTERVALOS DE TEMPO DE CLIPAGEM E ENTRE CLIPAGENS NA MESMA EXPOSIÇÃO TECIDULAR À HIPOXIA”

Desenhámos um modelo linear, baseado nas medidas acima descritas quando aplicadas aos dados de toda a série, ao longo de ambas as fases de oclusão e reperfusão. Numa estrutura simples de 3x3, o objetivo foi simular interrupções circulatórias de durações diferentes intercaladas por períodos de restabelecimento do fluxo também distintos, e avaliar o seu impacto na CEH e na AUB média. A nossa análise de regressão mostrou que, se a duração da interrupção circulatória temporária é (naturalmente) o principal determinante da exposição cumulativa à hipoxia, aumentar a duração da fase de reperfusão levou de modo inequívoco a uma redução da exposição média do tecido cerebral ao longo do tempo (Figura 8 da Publicação 3).

Compreendendo que “*all models are wrong, but some are useful*”²⁶³, procurámos deste modo perceber o impacto potencial de estender a exposição tecidular pelo tempo de intervenção. Esta (para todos os efeitos) projeção, conveniente atendendo à dificuldade em reproduzir um modelo de estudo similar no humano, veio amplificar a importância de respeitar adequadamente o tempo necessário à recuperação do tecido cerebral.

VII. “INTERPRETAR OS ACHADOS DA INVESTIGAÇÃO COM UM FOCO EM IMPLICAÇÕES PRÁTICAS DE POTENCIAL APLICABILIDADE NO AMBIENTE CIRÚRGICO”

O objetivo primordial dos nossos estudos passou por estudar as repercussões imediatas do uso de clipagem temporária na $P_{bt}O_2$ num ambiente real, em que pacientes estavam a ser tratados com um foco em evitar riscos e na expectativa de uma baixa taxa de complicações isquêmicas. Nesse sentido, o desenho do protocolo não foi o melhor para testar exaustivamente a influência das variações de $P_{bt}O_2$ na ocorrência de isquemia. Além disso, isolar o efeito nefasto da clipagem temporária de todos os outros, particularmente no cenário de um aneurisma roto (passível de hipoperfusão/instabilidade pré-operatória, vasoespasma/isquemia cerebral retardada, etc.), depende também de uma subjetiva interpretação da imagem pós-operatória.

Dos 20 pacientes de nossa série de monitorização online, 5 apresentaram lesões definitivas do parênquima cerebral (todos com aneurismas rotos): num caso, o paciente sofreu isquemia generalizada pós-operatória e faleceu; dois pacientes apresentaram as esperadas sequelas das hemorragias presentes no diagnóstico; um caso evoluiu com vasospasmo refratário requerendo tratamento intra-arterial e desenvolveu uma lesão isquêmica parietal tardia; apenas num caso (paciente 5) nos foi possível atribuir a topografia da lesão isquêmica (temporal, cortical/subcortical) diretamente à clipagem temporária. Este paciente teve o maior número de eventos de clipagem (12) e o maior tempo cumulativo de clipagem (1652 segundos), mas outros pacientes tiveram 8 eventos de clipagem ou tiveram oclusões cumulativas de 1000 segundos. As “amplitudes” de $P_{bt}O_2$ desse paciente foram na sua maioria entre -70 e -90%, sugerindo uma perfusão colateral relativamente baixa, mas outros casos tiveram valores ainda menores e não desenvolveram lesões, e assim tivemos o cuidado de não extrair conclusões simplistas com base nestes achados.

A nossa interpretação é que a magnitude do insulto hipóxico e o desenvolvimento de isquemia relacionada com a clipagem temporária são determinados por fatores predisponentes específicos do paciente em conjunto com múltiplas decisões intraoperatórias quanto ao tempo de clipagem, repetição e também à fase de reperfusão. Portanto, numa equação particularmente complexa com múltiplas variáveis intervenientes, e admitindo que ainda não podemos prever a ocorrência de isquemia de uma forma eficaz, esperamos que os nossos estudos funcionem primeiro como uma base sólida para uma melhor compreensão do que leva a circunstâncias de alto risco na clipagem temporária.

No entanto, não pretendemos evitar completamente o debate acerca das opções intraoperatórias a cargo do Neurocirurgião (vide Publicação 4), nomeadamente o tempo de oclusão considerado seguro. Na nossa prática corrente, se houver condições para que o cirurgião faça essa escolha, procuramos evitar mais de 120 a 180 segundos de oclusão arterial e, se for o caso, procuramos não reaplicar um clip temporário pelo menos 200 a 300 segundos após a remoção do anterior. Este intervalo deve ser maior no caso de uma prévia oclusão prolongada, de oclusões repetidas, se houver dúvida sobre a perfusão completa do ramo ou se houver rutura. Se estas opções têm a ver com nossa percepção de que a $P_{bt}O_2$ leva tempo para recuperar (e com os nossos dados empíricos), não podemos oferecer claras evidências para a suportar e certamente não com este protocolo de estudo.

Se, no caso da rutura de um aneurisma, tempos mais longos podem mesmo ser inevitáveis para salvar a vida do paciente, acreditamos que a informação transmitida neste estudo é mais útil nos casos em que a clipagem temporária é utilizada eletivamente para outros fins, como a dissecação da cúpula frágil de um aneurisma, a redução temporária do fluxo para auxiliar na clipagem definitiva ou uma hemorragia intraoperatória mais controlada em que o cirurgião é capaz de remover provisoriamente o clip temporário para permitir uma reperfusão.

Se é verdade que um Neurocirurgião não pode esperar “para sempre”, no contexto dos achados dos nossos trabalhos acreditamos que um cirurgião que voluntariamente reaplica um clip temporário após apenas 20 ou 30 segundos de reperfusão deve saber que o tecido cerebral a jusante será provavelmente submetido a um ambiente hipóxico praticamente contínuo. Se for obrigado a fazê-lo (dadas as circunstâncias cirúrgicas), terá pelo menos essa informação com que trabalhar. Se não for obrigado a fazê-lo, isso pode apontar para uma situação de risco injustificado e evitável.

Decorre desse facto a definitiva importância que damos à nossa descrição da fase de reperfusão como tão relevante quanto a sua congénere do período oclusivo, e a nossa proposta de ser particularmente paciente a seu respeito. É possível que esta recomendação seja ainda mais importante no contexto de um aneurisma roto de acordo com os nossos achados mas (novamente) temos o cuidado de evitar especulações, porque essa hipótese não atingiu significância estatística na nossa amostra.

LIMITAÇÕES

Os achados da nossa investigação com monitorização online da pressão tecidual de oxigénio foram obtidos a partir de volumes restritos de tecido cerebral, em conformidade com a natureza da técnica e os princípios anatómicos descritos acima. Não é nosso entendimento que todas as áreas do cérebro sejam submetidas ao mesmo insulto hipóxico durante a clipagem temporária e tivemos o cuidado de não fazer essa generalização, mais uma vez porque reconhecemos a singularidade da rede arterial de um determinado paciente. Devemos também considerar que a anatomia da artéria cerebral média (tal como a rede arterial cerebral a jusante) não é estritamente reproduzível entre pacientes, e admitir que algum grau de variabilidade inter-individual deva resultar desse facto.

Neste protocolo de estudo, foram aplicadas tecnologias em cirurgia de aneurismas que não foram estritamente desenhadas para o efeito. No entanto, atendendo à coerência dos dados obtidos extensamente debatida nesta “Discussão”, estamos em crer que a qualidade dos mesmos e a relevância do seu significado não estão em risco.

Esta tratou-se de uma investigação prospetiva, observacional, destinada à aquisição de dados a partir de um ambiente clínico real e sem intervenção, que contou com uma aprovação por Comissão de Ética e consentimento dos pacientes e/ou seus representantes. Como reflexo deste facto, a forma como a clipagem temporária foi empregue não foi sistemática e não fez parte de um protocolo pré-planeado. Traduziu as opções intraoperatórias subjetivas de um cirurgião vascular sénior, perante as incidências cirúrgicas específicas de um caso. Nesse sentido, os dados adquiridos não tiveram o poder de influenciar as opções intraoperatórias, e questões éticas impedir-nos-iam de experimentar propositadamente com a interrupção circulatória, atendendo ao risco real de isquemia.

Igualmente, em conformidade com as opções mais usuais no nosso Serviço, as durações dos eventos de interrupção circulatória temporária da nossa amostra não foram particularmente longas ou variadas. Como todos os estudos observacionais, a natureza não controlada dos trabalhos limitou a nossa capacidade de aprofundar análises de risco, mas acreditamos que o reconhecimento desse efeito e o contexto em que inserimos as nossas conclusões as mantém válidas.

CONCLUSÕES

1. Neurocirurgiões com experiência relevante em cirurgia de aneurismas intracranianos discordam acerca das indicações para clipagem temporária, dos tempos de interrupção que consideram como seguros, e da relevância da fase de reperfusão pós-clipagem;

2. As opções individuais acerca deste tópico sugerem um comportamento idiossincrático, e não são explicadas por variáveis como a idade, volume de casuística ou anos de experiência neste campo;

3. A importante divergência de opiniões e práticas acerca da interrupção circulatória temporária sublinha a importância de manter ativa a atividade investigacional neste campo;

4. A monitorização intraoperatória da pressão tecidual de oxigénio cerebral com o sistema Licox® mantém-se segura;

5. Modificações técnicas subtis podem otimizar a estabilidade dos microcateteres durante e após a intervenção cirúrgica;

6. A monitorização de $P_{bt}O_2$ permite detetar regularmente variações significativas da oxigenação cerebral após clipagem temporária em múltiplas topografias, mas no caso da artéria cerebral anterior a aferição através da craniotomia frontotemporal não as conseguiu identificar com uma coerência equiparável às de outras topografias;

7. De acordo com o protocolo de estudo descrito, que aproveita a capacidade do ICM+® para adquirir dados em tempo real com alta frequência, descreve-se uma nova metodologia para a aquisição, processamento e estudo matemático específico do fenómeno da clipagem temporária;

8. A representação gráfica da variação de $P_{bt}O_2$ durante a clipagem temporária segue uma morfologia padronizada em curva sigmoide, caracterizada por elementos específicos (“valor basal”, “declive máximo”, “valor mínimo” e “amplitude” de $P_{bt}O_2$);

9. Os efeitos da interrupção circulatória temporária refletem uma notável singularidade na capacidade do doente de responder à perda do fluxo anterógrado, considerando a marcada

variabilidade inter-individual das características das curvas de $P_{bt}O_2$, francamente superior às diferenças entre eventos num mesmo doente;

10. A repetição da clipagem temporária não modifica substancialmente as características das sucessivas curvas de $P_{bt}O_2$;

11. Doentes portadores de aneurismas rotos tendem a apresentar “valores basais” de $P_{bt}O_2$ mais baixos, “declives máximos” mais íngremes e “amplitudes” de $P_{bt}O_2$ mais pronunciadas;

12. O “declive máximo”, que se correlaciona de forma estatisticamente forte com a “amplitude” e que está disponível mais cedo na curva de $P_{bt}O_2$, pode funcionar como um marcador precoce da capacidade colateral disponível;

13. A presente investigação inclui o primeiro estudo dirigido especificamente à fase pós-clipagem de reperfusão cerebral, com metodologia própria e definição de características da curva de $P_{bt}O_2$ correspondente;

14. A curva de $P_{bt}O_2$ relativa à fase de reperfusão pode apresentar uma resposta transitória pós-clipagem em hiperémia/hiperperfusão transitórias, sugerindo uma resposta sistémica à interrupção circulatória;

15. Apesar de as suas características se correlacionarem, as curvas de $P_{bt}O_2$ pós-clipagem não são um reflexo das suas congéneres relativas ao período de oclusão, comportando-se de modo menos previsível e mais lento;

16. Novas medidas de quantificação da exposição tecidual à hipoxia, quer para intervalos unitários, quer para segmentos mais abrangentes de tempo, permitem o estudo comparativo de eventos ou fases cirúrgicas diversas;

17. Na fase de reperfusão, a exposição cumulativa à hipoxia começa no seu ritmo máximo, pelo que o doente se mantém em risco, sublinhando a relevância da mesma;

18. A duração da interrupção circulatória temporária é o principal determinante da exposição cumulativa à hipoxia, e estender a duração da fase de reperfusão permite inequivocamente uma redução da exposição média do tecido cerebral ao longo do tempo de intervenção, pelo que se recomenda uma atenção particular a este período.

PERSPETIVAS FUTURAS

Como acredito que deve ser o caso aquando do término de um projeto como este, estão identificadas várias vias possíveis que garantam a continuidade da presente linha de investigação:

1. Caracterização matemática das curvas de $P_{bt}O_2$ com um enfoque na obtenção de fórmulas algébricas que melhor expliquem o fenómeno, de maneira a compreender os eventos intraoperatórios e estudá-los na sua diversidade;

2. Análise prospetiva de risco isquémico com aplicação da variável CEH (exposição cumulativa à hipoxia) como fator independente, a par da duração individual e cumulativa da oclusão;

3. Análise neurocognitiva e de qualidade de vida pós-operatória em doentes submetidos a tratamento neurocirúrgico de aneurismas com interrupção circulatória, e correlação com os eventos intraoperatórios de acordo com um protocolo de monitorização análogo;

4. Estudo específico das variações da $P_{bt}O_2$ ocorridas após intervenções cirúrgicas (contexto neurointensivo) em que foram deixados microcateteres no mesmo território que fora avaliado durante o procedimento;

5. Desenvolvimento de sondas de oxigenação cerebral com capacidade de aferir um volume tecidual maior, e/ou de sondas de superfície ergonómicas com aplicabilidade sobre áreas alargadas de córtex;

6. Modelo animal de estudo, que permita um protocolo de monitorização análogo, mas centrado em testar tempos de oclusão e reperfusão específicos (controlado), com considerações éticas adequadas.

REFERÊNCIAS

1. Bender M, Olivi A, Tamargo RJ. Iulius Casserius and the first anatomically correct depiction of the circulus arteriosus cerebri (of Willis). *World Neurosurg.* May-Jun 2013;79(5-6):791-7. doi:10.1016/j.wneu.2011.10.044
2. Yasargil MG, Kasdaglis K, Jain KK, Weber HP. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *J Neurosurg.* Mar 1976;44(3):298-302. doi:10.3171/jns.1976.44.3.0298
3. Kayembe KN, Sasahara M, Hazama F. Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. *Stroke.* Sep-Oct 1984;15(5):846-50. doi:10.1161/01.str.15.5.846
4. Hakim A, Gralla J, Rozeik C, et al. Anomalies and Normal Variants of the Cerebral Arterial Supply: A Comprehensive Pictorial Review with a Proposed Workflow for Classification and Significance. *J Neuroimaging.* Jan 2018;28(1):14-35. doi:10.1111/jon.12475
5. Gross D, Schafer G. Egas Moniz (1874-1955) and the "invention" of modern psychosurgery: a historical and ethical reanalysis under special consideration of Portuguese original sources. *Neurosurg Focus.* Feb 2011;30(2):E8. doi:10.3171/2010.10.FOCUS10214
6. Heros RC, Morcos JJ. Cerebrovascular surgery: past, present, and future. *Neurosurgery.* Nov 2000;47(5):1007-33. doi:10.1097/00006123-200011000-00001
7. Zander E. Neurosurgeon of the year: Hugo Krayenbuhl. *Surg Neurol.* Jan 1977;7(1):1-2.
8. Donaghy RM. Neurosurgeon of the year: Mahmut Gazi Yasargil. *Surg Neurol.* Jan 1980;13(1):1-3.
9. Link MJ, Graffeo CS. Albert L. Rhoton, Jr., M.D., 1932-2016. *J Neurol Surg B Skull Base.* Aug 2016;77(4):283-5. doi:10.1055/s-0036-1584946
10. Kriss TC, Kriss VM. History of the operating microscope: from magnifying glass to microneurosurgery. *Neurosurgery.* Apr 1998;42(4):899-907; discussion 907-8. doi:10.1097/00006123-199804000-00116
11. Guglielmi G. History of endovascular surgery: personal accounts of the evolution. *Neurosurgery.* Dec 2007;61(6):E1340; author reply E1340. doi:10.1227/01.neu.0000306122.23787.c5
12. Guglielmi G. History of endovascular endosaccular occlusion of brain aneurysms: 1965-1990. *Interv Neuroradiol.* Sep 2007;13(3):217-24. doi:10.1177/159101990701300301
13. Frei EH, Driller J, Neufeld HN, Barr I, Bleiden L, Askenazy HN. The POD and its applications. *Med Res Eng.* 1966;5(4):11-8.
14. Yodh SB, Pierce NT, Weggel RJ, Montgomery DB. A new magnet system for 'intravascular navigation'. *Med Biol Eng.* Mar 1968;6(2):143-7. doi:10.1007/BF02474267
15. Cares HL, Hale JR, Montgomery DB, Richter HA, Sweet WH. Laboratory experience with a magnetically guided intravascular catheter system. *J Neurosurg.* Feb 1973;38(2):145-54. doi:10.3171/jns.1973.38.2.0145

16. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg.* Aug 1974;41(2):125-45. doi:10.3171/jns.1974.41.2.0125
17. Debrun G, Lacour P, Caron JP, Hurth M, Comoy J, Keravel Y. Inflatable and released balloon technique experimentation in dog -- application in man. *Neuroradiology.* Sep 15 1975;9(5):267-71. doi:10.1007/BF00333741
18. Kikuchi Y, Strother CM, Boyer M. New catheter for endovascular interventional procedures. *Radiology.* Dec 1987;165(3):870-1. doi:10.1148/radiology.165.3.3685367
19. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* Jul 1991;75(1):8-14. doi:10.3171/jns.1991.75.1.0008
20. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* Oct 26 2002;360(9342):1267-74. doi:10.1016/s0140-6736(02)11314-6
21. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* Sep 3-9 2005;366(9488):809-17. doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5
22. Laurent D, Lucke-Wold B, Leary O, et al. The Evolution of Endovascular Therapy for Intracranial Aneurysms: Historical Perspective and Next Frontiers. *Neurosci Insights.* 2022;17:26331055221117560. doi:10.1177/26331055221117560
23. Brassel F, Meila D. Evolution of Embolic Agents in Interventional Neuroradiology. *Clin Neuroradiol.* Oct 2015;25 Suppl 2:333-9. doi:10.1007/s00062-015-0419-6
24. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology.* Jun 2013;267(3):858-68. doi:10.1148/radiol.13120099
25. Mine B, Pierot L, Lubicz B. Intracapsular flow-diversion for treatment of intracranial aneurysms: the Woven EndoBridge. *Expert Rev Med Devices.* May 2014;11(3):315-25. doi:10.1586/17434440.2014.907741
26. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg.* Jul 2013;119(1):146-57. doi:10.3171/2013.3.JNS12683
27. Carvalho V, Moreira M, Vilarinho A, Cerejo A, Vaz R, Silva PA. Selection bias in patients proposed for neurosurgical versus endovascular treatment of aneurysms of the posterior communicating artery. *Interv Neuroradiol.* Dec 2022;28(6):675-681. doi:10.1177/15910199211057738
28. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, et al. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg.* Mar 8 2019;132(3):771-776. doi:10.3171/2018.8.JNS181846
29. Lawton MT, Lang MJ. The future of open vascular neurosurgery: perspectives on cavernous malformations, AVMs, and bypasses for complex aneurysms. *J Neurosurg.* May 1 2019;130(5):1409-1425. doi:10.3171/2019.1.JNS182156

30. Pool JL. Aneurysms of the anterior communicating artery. Bifrontal craniotomy and routine use of temporary clips. *J Neurosurg.* Jan 1961;18:98-112. doi:10.3171/jns.1961.18.1.0098
31. Black SP, German WJ. A clamp for temporarily occluding small blood vessels. *J Neurosurg.* Sep 1954;11(5):514-5. doi:10.3171/jns.1954.11.5.0514
32. Mayfield FH, Kees G, Jr. A brief history of the development of the Mayfield clip. Technical note. *J Neurosurg.* Jul 1971;35(1):97-100. doi:10.3171/jns.1971.35.1.0097
33. Sachs M. [History of surgical instruments: 2. The first atraumatic vascular clamp by E. Hopfner (1903)]. *Zentralbl Chir.* 1995;120(3):249-54. Aus der Geschichte des chirurgischen Instrumentariums: 2. Die erste atraumatische Gefassklemme von E. Hopfner (1903).
34. Graf CJ. A clip for temporary occlusion of cerebral arteries. *Am J Surg.* Oct 1960;100:587-8. doi:10.1016/0002-9610(60)90325-1
35. Alexander E, Jr., Adams JE, Davis CH, Jr. Complications in the Use of Temporary Intracranial Arterial Clip. *J Neurosurg.* Sep 1963;20:810-1. doi:10.3171/jns.1963.20.9.0810
36. Horiuchi T, Ito K, Hongo K, Shibuya M. Mechanical evaluation of long titanium alloy clip--comparison of cobalt alloy clip. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(3):176-9. doi:10.2176/nmc.0a2013-0042
37. Horiuchi T, Rahmah NN, Yanagawa T, Hongo K. Revisit of aneurysm clip closing forces: comparison of titanium versus cobalt alloy clip. *Neurosurg Rev.* Jan 2013;36(1):133-7; discussion 137-8. doi:10.1007/s10143-012-0398-x
38. Heifetz MD. A new intracranial aneurysm clip. *J Neurosurg.* Jun 1969;30(6):753. doi:10.3171/jns.1969.30.6.0753
39. Khodadad G. New clip for intracranial surgery and vascular microsurgery. *J Neurosurg.* Apr 1967;26(4):448-9.
40. Maroon JC, Roberts E, Numoto M, Donaghy RM. Microvascular surgery: simplified instrumentation. Technical note. *J Neurosurg.* Jan 1973;38(1):119-26. doi:10.3171/jns.1973.38.1.0119
41. Sundt TM, Jr., Nofzinger JD. Clip-grafts for aneurysm and small vessel surgery. 1. Repair of segmental defects with clip-grafts; laboratory studies and clinical correlations. 2. Clinical application of clip-grafts to aneurysms; technical considerations. *J Neurosurg.* Dec 1967;27(6):477-89. doi:10.3171/jns.1967.27.6.0477
42. Dujovny M, Kossovsky N, Munoz G, Langhi R, Nelson D, Fein JM. Reduced vascular trauma after temporary occlusion with modified Biemer and Yasargil clips. *J Microsurg.* Mar 1981;2(3):195-201. doi:10.1002/micr.1920020307
43. Dujovny M, Kossovsky N, Kossowsky R, et al. Mechanical and metallurgical properties of vascular clips designed for temporary use. *Microsurgery.* 1983;4(2):124-33. doi:10.1002/micr.1920040211
44. Andrews BT, Lutz A, Bederson JB, Pitts LH. A new microclip for vascular occlusion. Technical note. *J Neurosurg.* May 1986;64(5):822-3. doi:10.3171/jns.1986.64.5.0822

45. Sundt TM, Jr., Kees G, Jr. Miniclips and microclips for surgical hemostasis. Technical note. *J Neurosurg.* May 1986;64(5):824-5. doi:10.3171/jns.1986.64.5.0824
46. Heifetz MD. Carotid control for intracranial aneurysms. Technical note. *J Neurosurg.* Jul 1988;69(1):142. doi:10.3171/jns.1988.69.1.0142
47. Santoro A, Delfini R, Cantore GP. Small aneurysm clips for surgery of neck vessels. *J Neurosurg Sci.* Jan-Mar 1990;34(1):13-5.
48. Kawase T, Gotoh K, Toya S. A wrapping clip combined with silastic sheet for emergent hemostasis: technical note. *Neurosurgery.* Oct 1994;35(4):769-70; discussion 770-1. doi:10.1227/00006123-199410000-00030
49. Ooka K, Shibuya M, Suzuki Y. A comparative study of intracranial aneurysm clips: closing and opening forces and physical endurance. *Neurosurgery.* Feb 1997;40(2):318-23. doi:10.1097/00006123-199702000-00016
50. Teping F, Fischer G, Huelser M, et al. A New Clip Generation for Microsurgical Treatment of Intracranial Aneurysms-The First Case Series. *World Neurosurg.* Oct 2019;130:e160-e165. doi:10.1016/j.wneu.2019.06.023
51. Batjer H, Samson D. Intraoperative aneurysmal rupture: incidence, outcome, and suggestions for surgical management. *Neurosurgery.* Jun 1986;18(6):701-7. doi:10.1227/00006123-198606000-00004
52. Suzuki J, Mizoi K, Yoshimoto T. Bifrontal interhemispheric approach to aneurysms of the anterior communicating artery. *J Neurosurg.* Feb 1986;64(2):183-90. doi:10.3171/jns.1986.64.2.0183
53. Mizoi K, Suzuki J, Kinjo T, Yoshimoto T. Bifrontal interhemispheric approach for carotid-ophthalmic aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).* 1988;90(3-4):84-90. doi:10.1007/BF01560560
54. Gilsbach JM, Harders AG, Eggert HR, Hornyak ME. Early aneurysm surgery: a 7 year clinical practice report. *Acta Neurochir (Wien).* 1988;90(3-4):91-102. doi:10.1007/BF01560561
55. Batjer HH, Frankfurt AI, Purdy PD, Smith SS, Samson DS. Use of etomidate, temporary arterial occlusion, and intraoperative angiography in surgical treatment of large and giant cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* Feb 1988;68(2):234-40. doi:10.3171/jns.1988.68.2.0234
56. Rosenwasser RH, Jimenez DF, Wending WW, Carlsson C. Routine use of etomidate and temporary vessel occlusion during aneurysm surgery. *Neurol Res.* Dec 1991;13(4):224-8. doi:10.1080/01616412.1991.11739996
57. Aoki N, Sakai T, Oikawa A. Vertebral artery aneurysm at the level of the cervicomedullary junction--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* Feb 1993;33(2):100-2. doi:10.2176/nmc.33.100
58. Castel JP, Frerebeau P, Lagarrigue J, Moreau JJ. [Neurosurgical treatment of intracranial aneurysms]. *Neurochirurgie.* 1994;40(1):31-66. Traitement neurochirurgical des anevrysmes intracraniens.
59. Rout D, Nambiar U, Misra BK, Rout A. Effect of temporary vascular occlusion during surgery of cerebral aneurysms. *Neurol India.* Jan-Mar 1996;44(1):1-5.
60. Taylor CL, Selman WR, Kiefer SP, Ratcheson RA. Temporary vessel occlusion during intracranial aneurysm repair. *Neurosurgery.* Nov 1996;39(5):893-905; discussion 905-6. doi:10.1097/00006123-199611000-00001

61. Krylov VV, Titova GP, Zakharov AG. [The morphology of the vascular spasm in cerebral aneurysm rupture]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. Apr-Jun 1997;(2):8-10. Morfologiya sosudistogo spazma pri razryve anevrizm golovnogo mozga.
62. Ikawa F, Kiya K, Kitaoka T, et al. [Multivariate analysis of intentional temporary vessel occlusion in aneurysmal surgery]. *No Shinkei Geka*. Jan 1998;26(1):19-24.
63. Yonekawa Y, Imhof HG, Ogata N, et al. Aneurysm surgery in the acute stage: results of structured treatment. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998;38 Suppl:45-9. doi:10.2176/nmc.38.suppl_45
64. Bellotti C, Oliveri G, Allegra G, et al. Temporary clipping in the surgery of endocranial aneurysms. *J Neurosurg Sci*. Mar 1998;42(1 Suppl 1):77-9.
65. Taylor CL, Selman WR. Temporary vascular occlusion during cerebral aneurysm surgery. *Neurosurg Clin N Am*. Oct 1998;9(4):673-9.
66. Bellotti C, Pelosi G, Oliveri G, et al. Prognostic meaning of temporary clipping in patients with intracranial aneurysm. *Minerva Anesthesiol*. Jun 1999;65(6):440-4.
67. Miyazawa N, Nukui H, Yagi S, et al. Statistical analysis of factors affecting the outcome of patients with ruptured distal anterior cerebral artery aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(11):1241-6. doi:10.1007/s007010070020
68. Yonekawa Y, Khan N, Roth P. Strategies for surgical management of cerebral aneurysms of special location, size and form--approach, technique and monitoring. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;82:105-18. doi:10.1007/978-3-7091-6736-6_19
69. Miyazawa N, Nukui H, Horikoshi T, Yagishita T, Sugita M, Kanemaru K. Surgical management of aneurysms of the bifurcation of the internal carotid artery. *Clin Neurol Neurosurg*. May 2002;104(2):103-14. doi:10.1016/s0303-8467(01)00195-0
70. Maira G, Anile C, Mangiola A, et al. Pure surgical treatment of 109 aneurysms. *J Neurosurg Sci*. Jun 2005;49(2):31-8; discussion 38-9.
71. Yonekawa Y. [Operative neurosurgery: personal view and historical backgrounds (3). Anterior circulation--pterional approach]. *No Shinkei Geka*. Jul 2007;35(7):703-18.
72. Gonzalez-Darder JM, Gonzalez-Lopez P, Botella-Macia L. [Microsurgical treatment of internal carotid bifurcation aneurysms]. *Neurocirugia (Astur)*. Jun 2010;21(3):205-10. Tratamiento microquirurgico de los aneurismas de la bifurcacion de la carotida interna.
73. Wong JM, Ziewacz JE, Ho AL, et al. Patterns in neurosurgical adverse events: open cerebrovascular neurosurgery. *Neurosurg Focus*. Nov 2012;33(5):E15. doi:10.3171/2012.7.FOCUS12181
74. Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: part I. Patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. Jul-Aug 2014;82(1-2):140-8. doi:10.1016/j.wneu.2013.02.068

75. Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, et al. The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: Part II. The patient who undergoes elective clipping. *World Neurosurg.* Sep-Oct 2014;82(3-4):402-8. doi:10.1016/j.wneu.2013.02.067
76. Benes VR, Jurak L, Brabec R, et al. Causes of poor outcome in patients admitted with good-grade subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* Mar 2017;159(3):559-565. doi:10.1007/s00701-017-3081-8
77. Wang HW, Xue Z, Ma YD, Sun ZH, Wu C. The Special Considerations in the Surgical Management of Proximal Anterior Cerebral Artery Aneurysms. *World Neurosurg.* Jul 2019;127:e761-e767. doi:10.1016/j.wneu.2019.03.259
78. Fridriksson S, Saveland H, Jakobsson KE, et al. Intraoperative complications in aneurysm surgery: a prospective national study. *J Neurosurg.* Mar 2002;96(3):515-22. doi:10.3171/jns.2002.96.3.0515
79. Akyuz M, Cetin A, Boztug N, Kazan S, Tuncer R. Effects of the temporary clipping in aneurysm surgery on the remnant. *Acta Neurochir (Wien).* Feb 2002;144(2):129-36; discussion 135. doi:10.1007/s007010200015
80. Lawton MT, Du R. Effect of the neurosurgeon's surgical experience on outcomes from intraoperative aneurysmal rupture. *Neurosurgery.* Jul 2005;57(1):9-15; discussion 9-15. doi:10.1227/01.neu.0000163082.20941.ef
81. Dhandapani S, Pal SS, Gupta SK, Mohindra S, Chhabra R, Malhotra SK. Does the impact of elective temporary clipping on intraoperative rupture really influence neurological outcome after surgery for ruptured anterior circulation aneurysms?--A prospective multivariate study. *Acta Neurochir (Wien).* Feb 2013;155(2):237-46. doi:10.1007/s00701-012-1571-2
82. Eftekhar B, Morgan MK. Indications for the use of temporary arterial occlusion during aneurysm repair: an institutional experience. *J Clin Neurosci.* Jul 2011;18(7):905-9. doi:10.1016/j.jocn.2010.12.009
83. Suzuki J, Onuma T, Kayama T. Surgical treatment of intracranial arteriovenous malformation. *Neurol Res.* 1982;4(3-4):191-207. doi:10.1080/01616412.1982.11739623
84. Yoshimoto T, Kayama T, Suzuki J. Treatment of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurg Rev.* 1986;9(4):279-85. doi:10.1007/BF01743634
85. Muacevic A, Steiger HJ. Computer-assisted resection of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* Nov 1999;45(5):1164-70; discussion 1170-1. doi:10.1097/00006123-199911000-00030
86. Sano H, Kato Y, Bannur U, Okuma I, Kanaoka N, Kanno T. Strategy for the treatment of arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci.* Sep 2000;7 Suppl 1:60-8. doi:10.1054/jocn.2000.0714
87. Hernesniemi J, Romani R, Lehecka M, et al. Present state of microneurosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;107:71-6. doi:10.1007/978-3-211-99373-6_11
88. Della Puppa A, Scienza R. Multimodal Flow-Assisted Resection of Brain AVMs. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;123:141-5. doi:10.1007/978-3-319-29887-0_20
89. Hakuba A. [Surgical approaches to the cavernous sinus--repair of a C-C fistula at the C5 portion of the internal carotid artery]. *No Shinkei Geka.* Apr 1986;14(5):601-7.

90. Regelsberger J, Matschke J, Grzyska U, et al. Blister-like aneurysms--a diagnostic and therapeutic challenge. *Neurosurg Rev.* Oct 2011;34(4):409-16. doi:10.1007/s10143-011-0313-x
91. Kantelhardt SR, Archavlis E, Giese A. Combined suture and clipping for the reconstruction of a ruptured blister-like aneurysm. *Acta Neurochir (Wien).* Oct 2016;158(10):1907-11. doi:10.1007/s00701-016-2919-9
92. Owen CM, Montemurro N, Lawton MT. Blister Aneurysms of the Internal Carotid Artery: Microsurgical Results and Management Strategy. *Neurosurgery.* Feb 1 2017;80(2):235-247. doi:10.1227/NEU.0000000000001259
93. Sekhar LN, Moller AR. Operative management of tumors involving the cavernous sinus. *J Neurosurg.* Jun 1986;64(6):879-89. doi:10.3171/jns.1986.64.6.0879
94. Van Der Veken J, Mascarenhas AR, Chryssidis S, Poonoose SI. Management of an Internal Carotid Artery Injury During Open Skull Base Surgery With a Crushed Muscle Patch - Technical Note and Lessons Learned. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* Oct 13 2021;21(5):356-359. doi:10.1093/ons/opab267
95. Vishteh AG, Smith KA, McDougall CG, Spetzler RF. Distal posterior cerebral artery revascularization in multimodality management of complex peripheral posterior cerebral artery aneurysms: technical case report. *Neurosurgery.* Jul 1998;43(1):166-70. doi:10.1097/00006123-199807000-00114
96. Hara T, Arai S, Goto Y, Takizawa T, Uchida T. Bypass Surgeries in the Treatment of Cerebral Aneurysms. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;123:57-64. doi:10.1007/978-3-319-29887-0_8
97. Suzuki J, Yoshimoto T, Kayama T. Surgical treatment of middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg.* Jul 1984;61(1):17-23. doi:10.3171/jns.1984.61.1.0017
98. Sekhar LN, Nelson PB. A technique of clipping giant intracranial aneurysms with the preservation of the parent artery. *Surg Neurol.* Nov 1983;20(5):361-8. doi:10.1016/0090-3019(83)90003-4
99. Bojanowski WM, Spetzler RF, Carter LP. Reconstruction of the MCA bifurcation after excision of a giant aneurysm. Technical note. *J Neurosurg.* Jun 1988;68(6):974-7. doi:10.3171/jns.1988.68.6.0974
100. Ausman JI, Diaz FG, Malik GM, Andrews BT, McCormick PW, Balakrishnan G. Management of cerebral aneurysms: further facts and additional myths. *Surg Neurol.* Jul 1989;32(1):21-35. doi:10.1016/0090-3019(89)90031-1
101. Batjer HH, Samson DS. Retrograde suction decompression of giant paraclinoidal aneurysms. Technical note. *J Neurosurg.* Aug 1990;73(2):305-6. doi:10.3171/jns.1990.73.2.0305
102. Tamaki N, Kim S, Ehara K, et al. Giant carotid-ophthalmic artery aneurysms: direct clipping utilizing the "trapping-evacuation" technique. *J Neurosurg.* Apr 1991;74(4):567-72. doi:10.3171/jns.1991.74.4.0567
103. Albert FK, Forsting M, von Kummer R, Aschoff A, Kunze S. Combined microneurosurgical and endovascular "trapping-evacuation" technique for clipping proximal paraclinoidal aneurysms. *Skull Base Surg.* 1995;5(1):21-6. doi:10.1055/s-2008-1058946
104. Hahn CD, Nicolle DA, Lownie SP, Drake CG. Giant cavernous carotid aneurysms: clinical presentation in fifty-seven cases. *J Neuroophthalmol.* Dec 2000;20(4):253-8.

105. Lownie SP, Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG, Pelz DM. Clinical presentation and management of giant anterior communicating artery region aneurysms. *J Neurosurg.* Feb 2000;92(2):267-77. doi:10.3171/jns.2000.92.2.0267
106. Volovici V, Verploegh ISC, Vos JC, et al. Can Young Vascular Neurosurgeons Become Proficient in Microsurgical Clip Reconstruction in the Endovascular Era? A Rotterdam Cohort Spanning 2 Decades with Propensity Score Matching for Complexity. *World Neurosurg.* Dec 2020;144:e780-e788. doi:10.1016/j.wneu.2020.09.071
107. Bailes JE, Deeb ZL, Wilson JA, Jungreis CA, Horton JA. Intraoperative angiography and temporary balloon occlusion of the basilar artery as an adjunct to surgical clipping: technical note. *Neurosurgery.* Jun 1992;30(6):949-53. doi:10.1227/00006123-199206000-00027
108. Bailes JE, Deeb Z, Wilson JA, Jungreis CA, Horton JA. Intraoperative angiography and temporary balloon occlusion of the basilar artery as an adjunct to surgical clipping: technical note. *Neurosurgery.* Sep 1992;31(3):603. doi:10.1097/00006123-199209000-00028
109. Albert FK, Forsting M, Aschoff A, Krieger D, Kunze S. Clipping of proximal paraclinoid aneurysms with support of the balloon-catheter "trapping-evacuation" technique. Technical note. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;125(1-4):138-41. doi:10.1007/BF01401841
110. Mizoi K, Yoshimoto T, Takahashi A, Ogawa A. Direct clipping of basilar trunk aneurysms using temporary balloon occlusion. *J Neurosurg.* Feb 1994;80(2):230-6. doi:10.3171/jns.1994.80.2.0230
111. Arnautovic KI, Al-Mefty O, Angtuaco E. A combined microsurgical skull-base and endovascular approach to giant and large paraclinoid aneurysms. *Surg Neurol.* Dec 1998;50(6):504-18; discussion 518-20. doi:10.1016/s0090-3019(97)80415-6
112. Ng PY, Huddle D, Gunel M, Awad IA. Intraoperative endovascular treatment as an adjunct to microsurgical clipping of paraclinoid aneurysms. *J Neurosurg.* Oct 2000;93(4):554-60. doi:10.3171/jns.2000.93.4.0554
113. Skrap M, Petralia B, Toniato G. Temporary balloon occlusion during the surgical treatment of giant paraclinoid and vertebrobasilar aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).* Mar 2010;152(3):435-42. doi:10.1007/s00701-009-0566-0
114. Ricci G, Ricci A, Gallucci M, et al. Combined endovascular and microsurgical approach in the treatment of giant paraclinoid and vertebrobasilar aneurysms. *J Neurosurg Sci.* Mar 2005;49(1):1-6.
115. Steiger HJ, Lins F, Mayer T, Schmid-Elsaesser R, Stummer W, Turowski B. Temporary aneurysm orifice balloon occlusion as an alternative to retrograde suction decompression for giant paraclinoid internal carotid artery aneurysms: technical note. *Neurosurgery.* Apr 2005;56(2 Suppl):E442; discussion E442. doi:10.1227/01.neu.0000157102.01803.8c
116. Dehdashti AR. Ophthalmic artery aneurysm treated by surgical clipping and balloon-assisted temporary carotid occlusion. *Neurosurg Focus.* Jul 2015;39 Video Suppl 1:V3. doi:10.3171/2015.7.FocusVid.14570

117. Kienzler JC, Diepers M, Marbacher S, Remonda L, Fandino J. Endovascular Temporary Balloon Occlusion for Microsurgical Clipping of Posterior Circulation Aneurysms. *Brain Sci.* May 30 2020;10(6):doi:10.3390/brainsci10060334
118. MacDonald JD, Gyorke A, Jacobs JM, Mohammad SF, Sunderland PM, Reichman MV. Acute phase vascular endothelial injury: a comparison of temporary arterial occlusion using an endovascular occlusive balloon catheter versus a temporary aneurysm clip in a pig model. *Neurosurgery.* May 1994;34(5):876-81; discussion 881. doi:10.1227/00006123-199405000-00014
119. Groff MW, Adams DC, Kahn RA, Kumbar UM, Yang BY, Bederson JB. Adenosine-induced transient asystole for management of a basilar artery aneurysm. Case report. *J Neurosurg.* Oct 1999;91(4):687-90. doi:10.3171/jns.1999.91.4.0687
120. Nussbaum ES, Sebring LA, Ostanny I, Nelson WB. Transient cardiac standstill induced by adenosine in the management of intraoperative aneurysmal rupture: technical case report. *Neurosurgery.* Jul 2000;47(1):240-3. doi:10.1097/00006123-200007000-00053
121. Heppner PA, Ellegala DB, Robertson N, Nemergut E, Jaganathan J, Mee E. Basilar tip aneurysm - adenosine induced asystole for the treatment of a basilar tip aneurysm following failure of temporary clipping. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(5):517-20; discussion 520-1. doi:10.1007/s00701-007-1128-y
122. Powers CJ, Wright DR, McDonagh DL, Borel CO, Zomorodi AR, Britz GW. Transient adenosine-induced asystole during the surgical treatment of anterior circulation cerebral aneurysms: technical note. *Neurosurgery.* Dec 2010;67(2 Suppl Operative):461-70. doi:10.1227/NEU.0b013e3181f7ef46
123. Rahme RJ, Adel JG, Bendok BR, Bebawy JF, Gupta DK, Batjer HH. Association of intracranial aneurysm and Loeys-Dietz syndrome: case illustration, management, and literature review. *Neurosurgery.* Aug 2011;69(2):E488-92; discussion E492-3. doi:10.1227/NEU.0b013e318218cf55
124. Bendok BR, Gupta DK, Rahme RJ, et al. Adenosine for temporary flow arrest during intracranial aneurysm surgery: a single-center retrospective review. *Neurosurgery.* Oct 2011;69(4):815-20; discussion 820-1. doi:10.1227/NEU.0b013e318226632c
125. Bebawy JF, Zeeni C, Sharma S, et al. Adenosine-induced flow arrest to facilitate intracranial aneurysm clip ligation does not worsen neurologic outcome. *Anesth Analg.* Nov 2013;117(5):1205-10. doi:10.1213/ANE.0b013e3182a6d31b
126. Benech CA, Perez R, Faccani G, et al. Adenosine-induced cardiac arrest in complex cerebral aneurysms surgery: an Italian single-center experience. *J Neurosurg Sci.* Jun 2014;58(2):87-94.
127. Andrade-Barazarte H, Luostarinen T, Goehre F, et al. Transient Cardiac Arrest Induced by Adenosine: A Tool for Contralateral Clipping of Internal Carotid Artery-Ophthalmic Segment Aneurysms. *World Neurosurg.* Dec 2015;84(6):1933-40. doi:10.1016/j.wneu.2015.08.038
128. Meling TR. Adenosine-Assisted Clipping of Intracranial Aneurysms. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;129:11-18. doi:10.1007/978-3-319-73739-3_2

129. Meling TR, Romundstad L, Niemi G, et al. Adenosine-assisted clipping of intracranial aneurysms. *Neurosurg Rev.* Apr 2018;41(2):585-592. doi:10.1007/s10143-017-0896-y
130. Intarakhao P, Thiarawat P, Rezai Jahromi B, et al. Adenosine-induced cardiac arrest as an alternative to temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *J Neurosurg.* Sep 2018;129(3):684-690. doi:10.3171/2017.5.JNS162469
131. Guinn NR, McDonagh DL, Borel CO, et al. Adenosine-induced transient asystole for intracranial aneurysm surgery: a retrospective review. *J Neurosurg Anesthesiol.* Jan 2011;23(1):35-40. doi:10.1097/ANA.0b013e3181ef2b11
132. Lee SH, Kwun BD, Kim JU, et al. Adenosine-induced transient asystole during intracranial aneurysm surgery: indications, dosing, efficacy, and risks. *Acta Neurochir (Wien).* Nov 2015;157(11):1879-86; discussion 1886. doi:10.1007/s00701-015-2581-7
133. Khan SA, Berger M, Agrawal A, et al. Rapid ventricular pacing assisted hypotension in the management of sudden intraoperative hemorrhage during cerebral aneurysm clipping. *Asian J Neurosurg.* Jan 2014;9(1):33-5. doi:10.4103/1793-5482.131066
134. Konczalla J, Platz J, Fichtlscherer S, Mutlak H, Strouhal U, Seifert V. Rapid ventricular pacing for clip reconstruction of complex unruptured intracranial aneurysms: results of an interdisciplinary prospective trial. *J Neurosurg.* Jun 2018;128(6):1741-1752. doi:10.3171/2016.11.JNS161420
135. Yoshimoto T, Sakamoto T, Suzuki J. Experimental cerebral infarction. Part 1: Production of thalamic infarction in dogs. *Stroke.* May-Jun 1978;9(3):211-4. doi:10.1161/01.str.9.3.211
136. Sakamoto T, Tanaka S, Yoshimoto T, Watanabe T, Suzuki J. Experimental cerebral infarction. Part 2: Electroencephalographic changes produced by experimental thalamic infarction in dogs. *Stroke.* May-Jun 1978;9(3):214-6. doi:10.1161/01.str.9.3.214
137. Yoshimoto T, Sakamoto T, Watanabe T, Tanaka S, Suzuki J. Experimental cerebral infarction. Part 3: Protective effect of mannitol in thalamic infarction in dogs. *Stroke.* May-Jun 1978;9(3):217-8. doi:10.1161/01.str.9.3.217
138. Tamura A, Sano K. [The temporary occlusion of middle cerebral artery in cats--the correlation between the rCBF and the histological changes (author's transl)]. *No To Shinkei.* Oct 1979;31(10):1005-15.
139. Pollock S, Tsitsopoulos P, Harrison MJ. The effect of haematocrit on cerebral perfusion and clinical status following carotid occlusion in the gerbil. *Stroke.* Mar-Apr 1982;13(2):167-70. doi:10.1161/01.str.13.2.167
140. Jafar JJ, Menoni R, Feinberg H, LeBreton G, Crowell RM. Selective platelet deposition during focal cerebral ischemia in cats. *Stroke.* May 1989;20(5):664-7. doi:10.1161/01.str.20.5.664
141. Toda S, Ikeda Y, Nakazawa S. [Improvement of highly reproducible technique of four-vessel occlusion model and its study on metabolic changes of cerebral reperfusion in rats]. *No To Shinkei.* Apr 1995;47(4):369-75.
142. Guo J, Liao JJ, Preston JK, Batjer HH. A canine model of acute hindbrain ischemia and reperfusion. *Neurosurgery.* May 1995;36(5):986-92; discussion 992-3. doi:10.1227/00006123-199505000-00015

143. Kurokawa Y, Tranmer BI. Interrupted arterial occlusion reduces ischemic damage in a focal cerebral ischemia model of rats. *Neurosurgery*. Oct 1995;37(4):750-6; discussion 756-7. doi:10.1227/00006123-199510000-00020
144. Henry PT, Chandy MJ. Effect of ascorbic acid on infarct size in experimental focal cerebral ischaemia and reperfusion in a primate model. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(9):977-80. doi:10.1007/s007010050201
145. Toda S, Ikeda Y, Teramoto A, Hirakawa K, Uekusa K. Highly reproducible rat model of reversible forebrain ischemia--modified four-vessel occlusion model and its metabolic feature. *Acta Neurochir (Wien)*. Dec 2002;144(12):1297-304; discussion 1304. doi:10.1007/s00701-002-1010-x
146. Tsuchiya D, Hong S, Kayama T, Panter SS, Weinstein PR. Effect of suture size and carotid clip application upon blood flow and infarct volume after permanent and temporary middle cerebral artery occlusion in mice. *Brain Res*. Apr 25 2003;970(1-2):131-9. doi:10.1016/s0006-8993(03)02300-x
147. Vasquez CA, Moen SL, Juliano MJ, et al. Development of a Novel Canine Model of Ischemic Stroke: Skull Base Approach with Transient Middle Cerebral Artery Occlusion. *World Neurosurg*. Jul 2019;127:e251-e260. doi:10.1016/j.wneu.2019.03.082
148. Bohnstedt BN, Kemp WJ, 3rd, Li Y, et al. Surgical treatment of 127 anterior choroidal artery aneurysms: a cohort study of resultant ischemic complications. *Neurosurgery*. Dec 2013;73(6):933-9; discussion 939-40. doi:10.1227/NEU.0000000000000131
149. Fukamachi A, Horikoshi T, Nagaseki Y, Sasaki H, Nukui H. Symmetrical bilateral low-density lesions in the areas of supply by Heubner's arteries after aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987;84(3-4):89-92. doi:10.1007/BF01418830
150. Jabre A, Symon L. Temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. *Surg Neurol*. Jan 1987;27(1):47-63. doi:10.1016/0090-3019(87)90107-8
151. Ogawa A, Sato H, Sakurai Y, Yoshimoto T. Limitation of temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. Study by intraoperative monitoring of cortical blood flow. *Surg Neurol*. Dec 1991;36(6):453-7. doi:10.1016/0090-3019(91)90159-7
152. Boecher-Schwarz HG, Ungersboeck K, Ulrich P, Mueller-Forell W, Smolders D, Perneczky A. Pre- and intraoperative methods of controlling cerebral circulation in giant aneurysm surgery. *Neurosurg Rev*. 1995;18(2):85-93. doi:10.1007/BF00417663
153. Krisht AF, Krayenbuhl N, Sercl D, Bikmaz K, Kadri PA. Results of microsurgical clipping of 50 high complexity basilar apex aneurysms. *Neurosurgery*. Feb 2007;60(2):242-50; discussion 250-2. doi:10.1227/01.NEU.0000249265.88203.DF
154. Sasaki T, Kodama N, Matsumoto M, et al. Blood flow disturbance in perforating arteries attributable to aneurysm surgery. *J Neurosurg*. Jul 2007;107(1):60-7. doi:10.3171/JNS-07/07/0060
155. Joshi S, Choudhari KA. Role of temporary clipping in perforator damage during middle cerebral aneurysm surgery. *Br J Neurosurg*. Feb 2012;26(1):127-8; author reply 129. doi:10.3109/02688697.2011.641619

156. Yamamoto Y, Fukuda H, Yamada D, et al. Association of Perforator Infarction with Clinical Courses and Outcomes Following Surgical Clipping of Ruptured Anterior Communicating Artery Aneurysms. *World Neurosurg.* Nov 2017;107:724-731. doi:10.1016/j.wneu.2017.08.086
157. Medina M, Melcarne A, Musso C, et al. Variations in regional cerebral blood flow investigated by single photon emission computed tomography with technetium-99m-d, l-hexamethylpropyleneamineoxime = l-h during temporary clipping in intracranial aneurysm surgery: preliminary results. *Neurosurgery.* Sep 1993;33(3):441-9; discussion 449-50. doi:10.1227/00006123-199309000-00014
158. Hutter BO, Gilsbach JM. Early neuropsychological sequelae of aneurysm surgery and subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(12):1370-8; discussion 1378-9. doi:10.1007/BF01411114
159. Akyuz M, Eryilmaz M, Ozdemir C, Goksu E, Ucar T, Tuncer R. Effect of temporary clipping on frontal lobe functions in patients with ruptured aneurysm of the anterior communicating artery. *Acta Neurol Scand.* Nov 2005;112(5):293-7. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00483.x
160. Kitazawa K, Hongo K, Tanaka Y, Oikawa S, Kyoshima K, Kobayashi S. Postoperative vasospasm of unruptured paraclinoid carotid aneurysms: analysis of 30 cases. *J Clin Neurosci.* Feb 2005;12(2):150-5. doi:10.1016/j.jocn.2004.02.023
161. Woertgen C, Rothoerl RD, Albert R, Schebesch KM, Ullrich OW. Effects of temporary clipping during aneurysm surgery. *Neurol Res.* Jun 2008;30(5):542-6. doi:10.1179/174313208X291603
162. Findlay JM, Macdonald RL, Weir BK, Grace MG. Surgical manipulation of primate cerebral arteries in established vasospasm. *J Neurosurg.* Sep 1991;75(3):425-32. doi:10.3171/jns.1991.75.3.0425
163. Malinova V, Schatlo B, Voit M, Suntheim P, Rohde V, Mielke D. The impact of temporary clipping during aneurysm surgery on the incidence of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* Jul 2018;129(1):84-90. doi:10.3171/2017.3.JNS162505
164. Dodson RF, Tagashira Y, Chu LW. Acute ultrastructural changes in the middle cerebral artery due to the injury and ischemia of surgical clamping. *Can J Neurol Sci.* Feb 1976;3(1):23-7. doi:10.1017/s0317167100025956
165. Gertz SD, Rennels ML, Forbes MS, Kawamura J, Sunaga T, Nelson E. Endothelial cell damage by temporary arterial occlusion with surgical clips. Study of the clip site by scanning and transmission electron microscopy. *J Neurosurg.* Nov 1976;45(5):514-9. doi:10.3171/jns.1976.45.5.0514
166. Keskil S, Ceviker N, Baykaner K, Uluoglu O, Ercan ZS. Early phase alterations in endothelium dependent vasorelaxation responses due to aneurysm clip application and related manipulations. *Acta Neurochir (Wien).* 1997;139(1):71-6. doi:10.1007/BF01850871
167. Dujovny M, Osgood CP, Barrionuevo PJ, Perlin A, Kossovsky N. SEM evaluation of endothelial damage following temporary middle cerebral artery occlusion in dogs. *J Neurosurg.* Jan 1978;48(1):42-8. doi:10.3171/jns.1978.48.1.0042
168. Dujovny M, Kossovsky N, Laha RK, Leff L, Wackenhut N, Perlin A. Temporary microvascular clips. *Neurosurgery.* Oct 1979;5(4):456-63. doi:10.1227/00006123-197910000-00009

169. Richling B, Griesmayr G, Lametschwandtner A, Scheiblbrandner W. Endothelial lesions after temporary clipping. A comparative study. *J Neurosurg.* Nov 1979;51(5):654-61. doi:10.3171/jns.1979.51.5.0654
170. Kuhnel TS, Muller GH. Experimental animal studies of clip-induced microvascular trauma. *Microsurgery.* 2004;24(3):241-7. doi:10.1002/micr.20016
171. Crowell RM, Olsson Y, Klatzo I, Ommaya A. Temporary occlusion of the middle cerebral artery in the monkey: clinical and pathological observations. *Stroke.* Nov-Dec 1970;1(6):439-48. doi:10.1161/01.str.1.6.439
172. Ljunggren B, Saveland H, Brandt L, Kagstrom E, Rehncrona S, Nilsson PE. Temporary clipping during early operation for ruptured aneurysm: preliminary report. *Neurosurgery.* May 1983;12(5):525-30. doi:10.1227/00006123-198305000-00008
173. Charbel FT, Ausman JI, Diaz FG, Malik GM, Dujovny M, Sanders J. Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results. *Surg Neurol.* Aug 1991;36(2):83-90. doi:10.1016/0090-3019(91)90223-v
174. Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, Rich C, Crowell RM. Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *J Neurosurg.* May 1996;84(5):785-91. doi:10.3171/jns.1996.84.5.0785
175. Ogilvy CS, Chu D, Kaplan S. Mild hypothermia, hypertension, and mannitol are protective against infarction during experimental intracranial temporary vessel occlusion. *Neurosurgery.* Jun 1996;38(6):1202-9; discussion 1209-10. doi:10.1097/00006123-199606000-00030
176. Lavine SD, Masri LS, Levy ML, Giannotta SL. Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitation and advantage of brain protection. *J Neurosurg.* Dec 1997;87(6):817-24. doi:10.3171/jns.1997.87.6.0817
177. Lavine SD, Masri LS, Levy ML, Giannotta SL. Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitation and advantage of brain protection. *Neurosurg Focus.* Jun 15 1997;2(6):e4. doi:10.3171/foc.1997.2.1.5
178. Thome C, Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, Hubner U, Schmiedek P. Continuous monitoring of regional cerebral blood flow during temporary arterial occlusion in aneurysm surgery. *J Neurosurg.* Sep 2001;95(3):402-11. doi:10.3171/jns.2001.95.3.0402
179. Yamashita S, Sasaki O, Suzuki K, Takao T, Nakamura K, Koike T. [Transcranial motor evoked potentials monitoring for cerebral aneurysm surgery]. *No Shinkei Geka.* Jan 2013;41(1):15-24.
180. Tanabe J, Ishikawa T, Moroi J. Safe time duration for temporary middle cerebral artery occlusion in aneurysm surgery based on motor-evoked potential monitoring. *Surg Neurol Int.* 2017;8:79. doi:10.4103/sni.sni_410_16
181. Schick U, Dohnert J, Meyer JJ, Vitzthum HE. Effects of temporary clips on somatosensory evoked potentials in aneurysm surgery. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):141-9. doi:10.1385/NCC:2:2:141
182. Chan MT, Boet R, Ng SC, Poon WS, Gin T. Magnesium sulfate for brain protection during temporary cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:107-11. doi:10.1007/3-211-32318-x_23

183. Boet R, Chan MT, Poon WS, Wong GK, Wong HT, Gin T. Intravenous magnesium sulfate to improve outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: interim report from a pilot study. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:263-4. doi:10.1007/3-211-32318-x_53
184. Ravussin P, de Tribolet N. Total intravenous anesthesia with propofol for burst suppression in cerebral aneurysm surgery: preliminary report of 42 patients. *Neurosurgery.* Feb 1993;32(2):236-40 discussion 240. doi:10.1227/00006123-199302000-00013
185. Hindman BJ, Bayman EO, Pfisterer WK, Torner JC, Todd MM, Investigators I. No association between intraoperative hypothermia or supplemental protective drug and neurologic outcomes in patients undergoing temporary clipping during cerebral aneurysm surgery: findings from the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial. *Anesthesiology.* Jan 2010;112(1):86-101. doi:10.1097/ALN.0b013e3181c5e28f
186. Zhao ZX, Wu C, He M. A systematic review of clinical outcomes, perioperative data and selective adverse events related to mild hypothermia in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* Sep 2012;114(7):827-32. doi:10.1016/j.clineuro.2012.05.008
187. Mahajan C, Chouhan RS, Rath GP, et al. Effect of intraoperative brain protection with propofol on postoperative cognition in patients undergoing temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *Neurol India.* May-Jun 2014;62(3):262-8. doi:10.4103/0028-3886.136908
188. Sakaki T, Tsunoda S, Morimoto T, Ishida T, Sasaoka Y. Effects of repeated temporary clipping of the middle cerebral artery on pial arterial diameter, regional cerebral blood flow, and brain structure in cats. *Neurosurgery.* Dec 1990;27(6):914-20. doi:10.1097/00006123-199012000-00009
189. Araki Y, Andoh H, Yamada M, Nakatani K, Andoh T, Sakai N. Permissible arterial occlusion time in aneurysm surgery: postoperative hyperperfusion caused by temporary clipping. *Neurol Med Chir (Tokyo).* Dec 1999;39(13):901-6; discussion 906-7. doi:10.2176/nmc.39.901
190. David CA, Prado R, Dietrich WD. Cerebral protection by intermittent reperfusion during temporary focal ischemia in the rat. *J Neurosurg.* Nov 1996;85(5):923-8. doi:10.3171/jns.1996.85.5.0923
191. Krayenbuhl N, Erdem E, Oinas M, Krisht AF. Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clipping of intracranial aneurysms: evaluation with diffusion-weighted MRI. *Stroke.* Jan 2009;40(1):129-33. doi:10.1161/STROKEAHA.108.524777
192. McPherson RW, Niedermeyer EF, Otenasek RJ, Hanley DF. Correlation of transient neurological deficit and somatosensory evoked potentials after intracranial aneurysm surgery. Case report. *J Neurosurg.* Jul 1983;59(1):146-9. doi:10.3171/jns.1983.59.1.0146
193. Kidooka M, Nakasu Y, Watanabe K, Matsuda M, Handa J. Monitoring of somatosensory-evoked potentials during aneurysm surgery. *Surg Neurol.* Jan 1987;27(1):69-76. doi:10.1016/0090-3019(87)90111-x
194. Momma F, Wang AD, Symon L. Effects of temporary arterial occlusion on somatosensory evoked responses in aneurysm surgery. *Surg Neurol.* Apr 1987;27(4):343-52. doi:10.1016/0090-3019(87)90009-7

195. Buchthal A, Belopavlovic M, Mooij JJ. Evoked potential monitoring and temporary clipping in cerebral aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;93(1-2):28-36. doi:10.1007/BF01409899
196. Schramm J, Koht A, Schmidt G, Pechstein U, Taniguchi M, Fahlbusch R. Surgical and electrophysiological observations during clipping of 134 aneurysms with evoked potential monitoring. *Neurosurgery*. Jan 1990;26(1):61-70. doi:10.1097/00006123-199001000-00009
197. Schramm J, Zentner J, Pechstein U. Intraoperative SEP monitoring in aneurysm surgery. *Neurol Res*. Feb 1994;16(1):20-2. doi:10.1080/01616412.1994.11740185
198. Friedman WA, Chadwick GM, Verhoeven FJ, Mahla M, Day AL. Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. Jul 1991;29(1):83-8. doi:10.1097/00006123-199107000-00014
199. Lazorthes Y, Sonilhac F, Lagarrigue J, Scavazza R. [Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgery for aneurysms of the sylvian artery]. *Neurochirurgie*. 1992;38(6):333-46. La surveillance des potentiels évoqués somesthésiques dans la chirurgie des anévrismes sylvians.
200. Sako K, Nakai H, Takizawa K, Tokumitsu N, Satho M, Katho M. [Aneurysm surgery using temporary occlusion under SEP monitoring]. *No Shinkei Geka*. Jan 1995;23(1):35-41.
201. Parenti G, Marconi F, Fiori L. Electrophysiological (EEG-SSEP) monitoring during middle cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg Sci*. Sep-Dec 1996;40(3-4):195-205.
202. Penchet G, Arne P, Cuny E, Monteil P, Loiseau H, Castel JP. Use of intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials to prevent ischaemic stroke after surgical exclusion of middle cerebral artery aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(4):357-64. doi:10.1007/s00701-007-1119-z
203. Krayenbuhl N, Oinas M, Erdem E, Krisht AF. The impact of minimizing brain retraction in aneurysm surgery: evaluation using magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. Aug 2011;69(2):344-8. doi:10.1227/NEU.0b013e31821819a0
204. Byoun HS, Bang JS, Oh CW, et al. The incidence of and risk factors for ischemic complications after microsurgical clipping of unruptured middle cerebral artery aneurysms and the efficacy of intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials: A retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg*. Dec 2016;151:128-135. doi:10.1016/j.clineuro.2016.10.008
205. Wicks RT, Pradilla G, Raza SM, et al. Impact of changes in intraoperative somatosensory evoked potentials on stroke rates after clipping of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. May 2012;70(5):1114-24; discussion 1124. doi:10.1227/NEU.0b013e31823f5cf7
206. Kashkoush AI, Jankowitz BT, Gardner P, et al. Somatosensory Evoked Potentials During Temporary Arterial Occlusion for Intracranial Aneurysm Surgery: Predictive Value for Perioperative Stroke. *World Neurosurg*. Aug 2017;104:442-451. doi:10.1016/j.wneu.2017.05.036
207. Suzuki K, Kodama N, Sasaki T, et al. Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency in the anterior choroidal artery during aneurysm surgery. *J Neurosurg*. Mar 2003;98(3):507-14. doi:10.3171/jns.2003.98.3.0507

208. Neuloh G, Schramm J. Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg.* Mar 2004;100(3):389-99. doi:10.3171/jns.2004.100.3.0389
209. Yeon JY, Seo DW, Hong SC, Kim JS. Transcranial motor evoked potential monitoring during the surgical clipping of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Sci.* Jun 15 2010;293(1-2):29-34. doi:10.1016/j.jns.2010.03.013
210. Quinones-Hinojosa A, Alam M, Lyon R, Yingling CD, Lawton MT. Transcranial motor evoked potentials during basilar artery aneurysm surgery: technique application for 30 consecutive patients. *Neurosurgery.* Apr 2004;54(4):916-24; discussion 924. doi:10.1227/01.neu.0000114511.33035.af
211. Motoyama Y, Kawaguchi M, Yamada S, et al. Evaluation of combined use of transcranial and direct cortical motor evoked potential monitoring during unruptured aneurysm surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011;51(1):15-22. doi:10.2176/nmc.51.15
212. Yoneda H, Suzuki M, Ishihara H, Koizumi H, Nomura S, Fujii M. A case of thrombosed giant aneurysm of the azygos anterior cerebral artery: clipping under monitoring of motor evoked potentials of the lower extremities. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(3):205-10. doi:10.2176/nmc.cr2012-0343
213. Song J, Lang L, Zhu W, et al. Application of intraoperative motor evoked potential monitoring during giant internal carotid artery aneurysm surgery using prolonged temporary occlusion. *Acta Neurochir (Wien).* Nov 2015;157(11):1833-40. doi:10.1007/s00701-015-2568-4
214. Imai H, Watanabe K, Miyagishima T, et al. The outcome of a surgical protocol based on ischemia overprotection in large and giant aneurysms of the anterior cerebral circulation. *Neurosurg Rev.* Jul 2016;39(3):505-17. doi:10.1007/s10143-016-0721-z
215. Zhang M, Zhou Q, Zhang L, Jiang Y. Facial corticobulbar motor-evoked potential monitoring during the clipping of large and giant aneurysms of the anterior circulation. *J Clin Neurosci.* Jun 2013;20(6):873-8. doi:10.1016/j.jocn.2012.04.018
216. Staarmann B, O'Neal K, Magner M, Zuccarello M. Sensitivity and Specificity of Intraoperative Neuromonitoring for Identifying Safety and Duration of Temporary Aneurysm Clipping Based on Vascular Territory, a Multimodal Strategy. *World Neurosurg.* Apr 2017;100:522-530. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.009
217. Miro Llado J, Lopez-Ojeda P, Pedro J, et al. Evaluation of multimodal intraoperative neurophysiologic monitoring during supratentorial aneurysm surgery: a comparative study. *Neurosurg Rev.* Jun 2022;45(3):2161-2173. doi:10.1007/s10143-021-01710-2
218. Jo KI, Kim HR, Yeon JY, Hong SC, Kim JS. Treatment outcomes of surgical clipping for unruptured anterior circulation aneurysm-single institute experiences in the era of neurophysiologic monitoring and endovascular treatment. *Neurosurg Rev.* Oct 2015;38(4):677-82. doi:10.1007/s10143-015-0642-2

219. Choi HH, Ha EJ, Cho WS, Kang HS, Kim JE. Effectiveness and Limitations of Intraoperative Monitoring with Combined Motor and Somatosensory Evoked Potentials During Surgical Clipping of Unruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg.* Dec 2017;108:738-747. doi:10.1016/j.wneu.2017.09.096
220. Mendelowitsch A, Langemann H, Alessandri B, Kanner A, Landolt H, Gratzl O. Microdialytic monitoring of the cortex during neurovascular surgery. *Acta Neurochir Suppl.* 1996;67:48-52. doi:10.1007/978-3-7091-6894-3_11
221. Bachli H, Langemann H, Mendelowitsch A, Alessandri B, Landolt H, Gratzl O. Microdialytic monitoring during cerebrovascular surgery. *Neurol Res.* Aug 1996;18(4):370-6. doi:10.1080/01616412.1996.11740439
222. Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, O'Connell MT, et al. Monitoring of brain metabolism during aneurysm surgery using microdialysis and brain multiparameter sensors. *Neurol Res.* Jun 1999;21(4):352-8. doi:10.1080/01616412.1999.11740943
223. Bhatia R, Hashemi P, Razzaq A, et al. Application of rapid-sampling, online microdialysis to the monitoring of brain metabolism during aneurysm surgery. *Neurosurgery.* Apr 2006;58(4 Suppl 2):ONS-313-20; discussion ONS-321. doi:10.1227/01.NEU.0000208963.42378.83
224. Kett-White R, Hutchinson PJ, al-Rawi PG, et al. Extracellular lactate/pyruvate and glutamate changes in patients during per-operative episodes of cerebral ischaemia. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;81:363-5. doi:10.1007/978-3-7091-6738-0_92
225. Kett-White R, Hutchinson PJ, Czosnyka M, et al. Effects of variation in cerebral haemodynamics during aneurysm surgery on brain tissue oxygen and metabolism. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;81:327-9. doi:10.1007/978-3-7091-6738-0_83
226. Carter LP, White WL, Atkinson JR. Regional cortical blood flow at craniotomy. *Neurosurgery.* May-Jun 1978;2(3):223-9. doi:10.1227/00006123-197805000-00007
227. Ohmoto T, Nagao S, Mino S, et al. Monitoring of cortical blood flow during temporary arterial occlusion in aneurysm surgery by the thermal diffusion method. *Neurosurgery.* Jan 1991;28(1):49-54; discussion 54-5. doi:10.1097/00006123-199101000-00008
228. Marin-Caballos AJ, Murillo-Cabezas F, Dominguez-Roldan JM, Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Munoz-Sanchez MA. [Monitoring of tissue oxygen pressure (PtiO₂) in cerebral hypoxia: diagnostic and therapeutic approach]. *Med Intensiva.* Mar 2008;32(2):81-90. Monitorizacion de la presion tisular de oxigeno (PtiO₂) en la hipoxia cerebral: aproximacion diagnostica y terapeutica. doi:10.1016/s0210-5691(08)70912-4
229. Meixensberger J, Dings J, Kuhnigk H, Roosen K. Studies of tissue PO₂ in normal and pathological human brain cortex. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1993;59:58-63. doi:10.1007/978-3-7091-9302-0_10
230. Arian F, Vilalta J, Minoves T, et al. [Detection of episodes of ischemic tissue hypoxia by means of the combined intraoperative neurophysiologic monitoring with the tissue oxygenation monitoring in aneurysm surgery]. *Neurocirugia (Astur).* Apr 2008;19(2):113-20. Deteccion de episodios de hipoxia tisular isquemica mediante la

monitorizacionneurofisiologica intraoperatoria combinada con la monitorizacion de la oxigenacion tisular en la cirugia aneurismatica.

231. Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain oxygenation in surgery of ruptured middle cerebral artery aneurysms. *Surg Neurol Int.* 2011;2:70. doi:10.4103/2152-7806.81732
232. Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain tissue oxygenation in surgery of middle cerebral artery incidental aneurysms. *Surg Neurol Int.* Mar 23 2011;2:37. doi:10.4103/2152-7806.78250
233. Gelabert-Gonzalez M, Fernandez-Villa JM, Ginesta-Galan V. Intra-operative monitoring of brain tissue O₂ (PtiO₂) during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien).* Sep 2002;144(9):863-6; discussion 866-7. doi:10.1007/s00701-002-0975-9
234. Jodicke A, Hubner F, Boker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: prediction of procedure-related ischemic events. *J Neurosurg.* Mar 2003;98(3):515-23. doi:10.3171/jns.2003.98.3.0515
235. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JL. Brain tissue oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH during hypothermic circulatory arrest. *Surg Neurol.* Jul 1996;46(1):75-9. doi:10.1016/0090-3019(96)00049-3
236. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Brain tissue oxygen, carbon dioxide, and pH in neurosurgical patients at risk for ischemia. *Anesth Analg.* Mar 1996;82(3):582-6. doi:10.1097/00000539-199603000-00027
237. Edelman GJ, Hoffman WE, Charbel FT. Cerebral hypoxia after etomidate administration and temporary cerebral artery occlusion. *Anesth Analg.* Oct 1997;85(4):821-5. doi:10.1097/00000539-199710000-00019
238. Critchley GR, O'Neill KS, Bell BA. Cerebral blood flow and tissue oxygenation monitoring during aneurysm surgery. *Neurol Res.* 1998;20 Suppl 1:S44-7. doi:10.1080/01616412.1998.11740609
239. Hoffman WE, Charbel FT, Gonzalez-Portillo G, Ausman JL. Measurement of ischemia by changes in tissue oxygen, carbon dioxide, and pH. *Surg Neurol.* Jun 1999;51(6):654-8. doi:10.1016/s0090-3019(99)00011-7
240. Cerejo A, Silva PA, Vilarinho A, Dias C, Vaz R. Intraoperative brain oxygenation monitoring and vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* Mar 2012;34(2):181-6. doi:10.1179/1743132811Y.0000000064
241. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* May 1 2019;76(5):588-597. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0006
242. Smielewski P, Lavinio A, Timofeev I, et al. ICM+, a flexible platform for investigations of cerebrospinal dynamics in clinical practice. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;102:145-51. doi:10.1007/978-3-211-85578-2_30
243. Smielewski P, Czosnyka Z, Kasprowicz M, Pickard JD, Czosnyka M. ICM+: a versatile software for assessment of CSF dynamics. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:75-9. doi:10.1007/978-3-7091-0956-4_13
244. Brandao RA. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients. *Neurosurgery.* Mar 2009;64(3):E577; author reply E577. doi:10.1227/01.NEU.0000342787.31450.BB

245. Bulsara KR, Gunel M, Amin-Hanjani S, Chen PR, Connolly ES, Friedlander RM. Results of a national cerebrovascular neurosurgery survey on the management of cerebral vasospasm/delayed cerebral ischemia. *J Neurointerv Surg*. Jun 2015;7(6):408-11. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011223
246. Layard Horsfall H, Palmisciano P, Khan DZ, et al. Attitudes of the Surgical Team Toward Artificial Intelligence in Neurosurgery: International 2-Stage Cross-Sectional Survey. *World Neurosurg*. Feb 2021;146:e724-e730. doi:10.1016/j.wneu.2020.10.171
247. Mavrovounis G, Meling TR, Lafuente J, Fountas KN, Demetriades AK. Postural ergonomics and work-related musculoskeletal disorders in neurosurgery: lessons from an international survey. *Acta Neurochir (Wien)*. Jun 2021;163(6):1541-1552. doi:10.1007/s00701-021-04722-5
248. Skardelly M, Monch L, Roder C, Hockel K, Tatagiba MS, Ebner FH. Survey of the management of perioperative bridging of anticoagulation and antiplatelet therapy in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. Nov 2018;160(11):2077-2085. doi:10.1007/s00701-018-3679-5
249. Staartjes VE, Stumpo V, Kernbach JM, et al. Machine learning in neurosurgery: a global survey. *Acta Neurochir (Wien)*. Dec 2020;162(12):3081-3091. doi:10.1007/s00701-020-04532-1
250. Steklacova A, Bradac O, de Lacy P, Benes V. E-WIN Project 2016: Evaluating the Current Gender Situation in Neurosurgery Across Europe-An Interactive, Multiple-Level Survey. *World Neurosurg*. Aug 2017;104:48-60. doi:10.1016/j.wneu.2017.04.094
251. Jones TL, Baxter MA, Khanduja V. A quick guide to survey research. *Ann R Coll Surg Engl*. Jan 2013;95(1):5-7. doi:10.1308/003588413X13511609956372
252. Heiervang E, Goodman R. Advantages and limitations of web-based surveys: evidence from a child mental health survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Jan 2011;46(1):69-76. doi:10.1007/s00127-009-0171-9
253. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. Sep 2003;34(9):2279-84. doi:10.1161/01.STR.0000086465.41263.06
254. Shields LBE, Gertz TA, Wilson KC, Figg GL, Hester ST, Honaker JT. The S-curve discontinuity theory predicts the path towards a "well" society and increased longevity. *Med Hypotheses*. Dec 2018;121:99-102. doi:10.1016/j.mehy.2018.09.006
255. Klimstra M, Zehr EP. A sigmoid function is the best fit for the ascending limb of the Hoffmann reflex recruitment curve. *Exp Brain Res*. Mar 2008;186(1):93-105. doi:10.1007/s00221-007-1207-6
256. Gunturkun R. Determining the amount of anesthetic medicine to be applied by using Elman's recurrent neural networks via resilient back propagation. *J Med Syst*. Aug 2010;34(4):493-7. doi:10.1007/s10916-009-9262-0
257. Okuwobi IP, Ding Z, Wan J, Ding S. DPSF: a Novel Dual-Parametric Sigmoid Function for Optical Coherence Tomography Image Enhancement. *Med Biol Eng Comput*. Apr 2022;60(4):1111-1121. doi:10.1007/s11517-022-02538-8

258. Chan MT, Boet R, Ng SC, Poon WS, Gin T. Effect of ischemic preconditioning on brain tissue gases and pH during temporary cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:93-6. doi:10.1007/3-211-32318-x_20
259. Taskapilioglu MO, Guler TM, Ocakoglu G, Korfali E. Effect of Pre/Postconditioning at Temporary Clipping. *Turk Neurosurg.* 2016;26(1):1-7. doi:10.5137/1019-5149.JTN.8263-13.1
260. Ogata N, Fournier JY, Imhof HG, Yonekawa Y. Thermal diffusion blood flow monitoring during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(6):726-31. doi:10.1007/BF01411479
261. Pasqualin A, Meneghelli P, Musumeci A, et al. Intraoperative Measurement of Arterial Blood Flow in Aneurysm Surgery. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;129:43-52. doi:10.1007/978-3-319-73739-3_7
262. Sakas DE, Whitwell HL, Watkins RJ, Beale DJ. Ultra early transient brain swelling following brief intraoperative ischaemia-reperfusion. *J Clin Neurosci.* Jul 1999;6(4):324-325. doi:10.1054/jocn.1998.0062
263. Enderling H, Wolkenhauer O. Are all models wrong? *Comput Syst Oncol.* Dec 2020;1(1)doi:10.1002/cso2.1008

ANEXO: PUBLICAÇÕES PRÉVIAS

1

“Monitoring of brain tissue oxygenation in surgery of middle cerebral artery incidental aneurysms.”

António Cerejo, Pedro Alberto Silva, Celeste Dias, Rui Vaz

Surgical Neurology International

Original Article

Monitoring of brain tissue oxygenation in surgery of middle cerebral artery incidental aneurysms

A. Cerejo, P. A. Silva, C. Dias¹, R. Vaz

Departments of Neurosurgery and ¹Intensive Care, Hospital S. João, Porto, Portugal

E-mail: *A. Cerejo - a.cerejo@sapo.pt; P. A. Silva - pietroaps@yahoo.com; C. Dias - mceleste.dias@gmail.com; R. Vaz - ruimcvaz@gmail.com

*Corresponding author

Received: 30 December 10

Accepted: 25 February 11

Published: 23 March 11

Surg Neurol Int 2011; 2:37

This article is available from: <http://www.surgicalneurologyint.com/content/1/2/37>

Copyright: © 2011 Cerejo A. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

This article may be cited as:

Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain tissue oxygenation in surgery of middle cerebral artery incidental aneurysms. *Surg Neurol Int* 2011;2:37.

Available FREE in open access from: <http://www.surgicalneurologyint.com/text.asp? 2011/1/2/78250>

Abstract

Introduction: The management of incidental unruptured aneurysms remains a matter of controversy; middle-sized or large anterior circulation incidental aneurysms, in young or middle age patients, should be considered for treatment. Surgical clipping is an accepted treatment for middle cerebral artery unruptured aneurysms. Ischemic events can occur even in cases of incidental aneurysm surgery. Since regional cerebral blood flow can be compromised due to temporary arterial clipping or to incorrect placement of definitive clip, we performed intra-operative monitoring of brain tissue oxygen concentration (PtiO₂), to detect changes in brain oxygenation due to reduced blood flow, eventually leading to ischemia, during surgery of middle cerebral artery incidental aneurysms.

Methods: PtiO₂ monitoring was performed during surgery of eight patients harboring incidental MCA aneurysms, using a polarographic microcatheter (Licox, GMS – Kiel, Germany), placed in the temporal lobe on the side of the lesion, from dural opening to dural closure.

Results: Basal values varied between 2.3 and 27.3 mmHg; these values are lower than those previously described in the literature as “normal” for uninjured brain or in cases of subarachnoid hemorrhage. In all patients, a significant decrease in PtiO₂ was found in every period of temporary clipping of MCA. Post-operative infarction in the territory of middle cerebral artery occurred in one patient and, in that case, there was a persistent minimum value of 0.6 mmHg, without recovery after the placement of the definitive clip. In another patient, an incorrect placement of the definitive clip could be predicted by a decrease in PtiO₂ value.

Conclusions: PtiO₂ monitoring during aneurysm surgery shows brain tissue perfusion in real time and there is a correlation between any episode of reduced blood flow to the affected vascular territory during surgery and a decrease of PtiO₂ values. Unexpected low basal values were obtained in “uninjured” brain, with no influence from subarachnoid hemorrhage. The values of risk for brain infarction during temporary arterial occlusion still need further studies, but an incomplete recovery or a persistent fall in PtiO₂ values after definitive clipping should be considered as an indication for verification of the position of the clip.

Key Words: Aneurysm, incidental, middle cerebral artery; monitoring, PtiO₂, surgery

Access this article online

Website:
www.surgicalneurologyint.com

DOI:
10.4103/2152-7806.78250

Quick Response Code:



INTRODUCTION

Middle cerebral artery incidental aneurysms, larger than 5 mm, in patients younger than 70 years, should be considered for treatment, and surgery is the treatment of choice in most cases.^[9,11,13,17,22] Regional circulatory interruption by application of temporary clips is a current technique in aneurysm surgery, for safer dissection of the aneurysm and for control of intra-operative aneurysm rupture. However, ischemic events can occur with the possibility of post-operative cerebral infarction,^[1,6-8,10,12,16,19,21] even in cases of incidental aneurysm surgery, either due to temporary arterial clipping or to incorrect placement of the definitive clip.^[1,5,7,12,15,18,19,21] We performed intra-operative monitoring of brain tissue oxygen concentration (PtiO₂), to evaluate PtiO₂ values in "normal brain" and to detect changes in brain oxygenation, due to reduced blood flow, that may be indicative of high risk for cerebral ischemia and post operative brain infarction during surgery of middle cerebral artery incidental aneurysms. In unruptured aneurysms, variations in brain oxygenation are directly dependent on the surgical events, without the influence of changes in the intracranial pressure or cerebral blood flow induced by the presence of subarachnoid hemorrhage.

MATERIALS AND METHODS

Eight patients submitted to surgical treatment of middle cerebral artery incidental unruptured aneurysms were studied. The study was approved by the Ethics Committee, and an informed consent was obtained for inclusion.

Two male and six female patients were included, and the mean age was 58.5 years (median 59.5 years). In all cases, the diagnosis was obtained during the study of headache. All patients were admitted in the Neurocritical Care Unit after surgery and, in every case, a CT scan was performed in the first 6 to 8 h after surgery, and a new CT scan in days 4 to 7 after surgery. The presence of vasospasm was determined by transcranial Doppler, executed every day in the first 4 days after surgery. Outcome was graded using the Glasgow Outcome Score, 1 month after surgery.

All patients were anesthetized with total intravenous anesthesia. Accordingly with our current procedure, the arterial blood pressure and PaCO₂ were maintained as stable as possible during surgery (middle arterial pressure values between 70 and 87 mmHg, PaCO₂ values between 31.3 and 34.0 mmHg).

PtiO₂ and brain temperature were monitored using an oxygen probe (Licox, GMS, Germany) and a temperature catheter. After durotomy, both were standardly placed in the middle temporal gyrus, on the side of the aneurysm,

2 cm below the sylvian fissure, and inserted 25 mm into the cerebral tissue, distanced 5 mm one from the other. Catheters were marked to maintain a constant depth, continuously checked, during surgery. PtiO₂ values were measured in mmHg. Brain temperature was also stable in all cases, between 34.9 and 36.8 °C.

In all cases, temporary clips were applied to middle cerebral artery, proximal to the aneurysm, during surgery. In seven cases, temporary clips were used to facilitate aneurysm dissection, but, in 1 case, a temporary clip was used for control of intra-operative aneurysm rupture. Cerebral protection agents were not used.

PtiO₂ basal value was considered as the value registered immediately before the first application of a temporary clip. PtiO₂ values during temporary clipping were registered, and the amplitude of decrease (percentage from the basal value) and the lowest value obtained in each patient were studied. The recovery of PtiO₂ values after definitive clipping was evaluated in all cases; final and basal values were compared and the time elapsed until the final value was achieved after the placement of the definitive clip was registered.

RESULTS

The results are summarized in Table 1.

Basal values of PtiO₂ ranged from 2.3 to 27.3 mmHg (median 9.6 mmHg). Basal values below 10 mmHg were found in five cases. The time elapsed from the placement of the PtiO₂ catheter to the first application of a temporary clip ranged from 12 to 72 min, depending on the time needed to identify and dissect the aneurysm complex.

In all cases, temporary clips were used during surgery. The number of periods of temporary regional circulatory interruption was variable from case to case, with a minimum of 2 periods and a maximum of 11 periods. In seven patients, temporary clips were used to facilitate aneurysm dissection, but in one case there was an intra-operative aneurysm rupture. The approximate duration (in minutes) of circulatory interruption ranged from 1 to 9 min.

There was a significant decrease in PtiO₂ values in every application of temporary clips, with variations ranging from 20% to 80%, comparing to the values registered before the application of the temporary clip. The minimum PtiO₂ value obtained during each period of temporary circulatory interruption varied from 0.9 to 10.4 mmHg. In three of the eight cases included, PtiO₂ values of less than 2 mmHg were found when temporary clips were applied. The lowest PtiO₂ value persisted for 2 min or more in four cases, lasting no longer than 1 min in the remaining four cases. The persistence of the lowest PtiO₂ value was related to the duration of temporary regional

Table 1: Results of the study (per case number)

#	Sex/ age	Basal value (mmHg)	Time to basal value (minutes)	Periods of circulatory interruption	Time of circulatory interruption (minutes)	Decrease of PtO_2 (%)	Lowest value (mmHg)	Duration of lowest value (minutes)	Recovery after definitive clipping (% from basal)	Time of recovery (minutes)	Infarction CT scan	Vasospasm TC Doppler	Glasgow Outcome Score
1	F 69	8.2	40	2	2-4	67-77	2.4	2	10.5 (128)	3	---	---	5
2	M 54	27.3	72	8	1-3	41-63	10.4	1	28.3 (104)	1	---	---	5
3	F 49	14.1	12	2	1-1	20-47	7.9	1	6.0 (4)	4	---	---	5
4	F 59	2.3	20	4	1-4	36-62	1.2	4	10.9 (77)	4*	---	---	5
5	M 63	14.8	18	3	1-4	36-72	4.2	4	7.1 (309)	2	---	---	5
6	F 53	9.7	13	11	1-5	21-74	1.4	1	10.8 (73)	3	---	---	5
7	F 60	9.5	18	6	1-5	50-76	2.3	1	8.2 (85)	8	---	---	5
8	F 61	7.8	28	5	2-9	46-80	0.9	9	10.3 (108)	6	---	---	5
									0.6 (8)	29**	Infarction ACM		3

*Recovery time after replacement of the definitive clip. **No recovery after definitive clipping

circulatory interruption, ranging from 1 to 9 min.

In all cases, the definitive clip was applied under regional circulatory interruption using a temporary clip. In six cases, there was a recovery of PtO_2 values after the placement of the definitive clip, in a percentage of 70% or more comparing to the basal values. The time elapsed for recovery, in these six patients, ranged from 1 to 8 min. In case 3, [Figure 1], the PtO_2 value after definitive clipping was 7.9 mmHg, but decreased to 6.0 mmHg (43% of the basal value) during the following 4 min. After verification of the position of the definitive clip, by direct visual inspection, a partial occlusion of a M2 branch was verified. The position of the clip was changed and there was a recovery of the PtO_2 value to 10.9 mmHg (77% of the basal value) in the next 4 min. In case 8 [Figure 2], a regional circulatory interruption of 9 min due to an intra-operative rupture in the neck of the aneurysm was necessary to control bleeding. During this circulatory interruption, the PtO_2 value decreased from 4.6 to 0.9 mmHg (decrease of 80%), recovering to

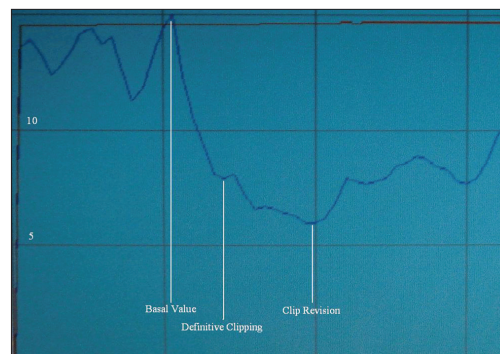


Figure 1. Schematic diagram of monitoring in case 3

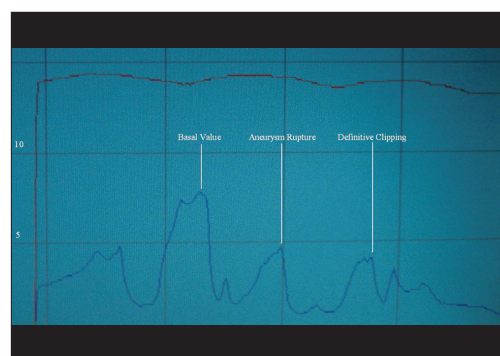


Figure 2. Schematic diagram of monitoring in case 8

4.0 mmHg after 6 min. A new application of a temporary clip and the placement of the definitive clip led to a fall in $PtIO_2$ value from 4.0 to 1.5 mmHg, recovering to 3.2 mmHg after withdrawal of the temporary clip. However, there was a persistent fall to 0.6 mmHg, during 29 min, after the placement of the definitive clip. Again, the position of the clip was verified, and a relative stenosis of one M2 branch was found. Nevertheless, due to a very difficult control of the bleeding point of the aneurysm and to an apparently appropriate blood flow under local inspection, the position of the clip was not changed.

CT scan was performed in the first 6 to 8 h after surgery, and a new CT scan in days 4 to 7 after surgery. Infarction in the territory of middle cerebral artery on the side of the aneurysm was detected on CT scan in patient 8.

Transcranial Doppler was routinely used in every patient in the first 4 days after surgery. Values compatible with vasospasm were not detected.

The clinical outcome was verified 1 month after surgery in all patients, using the Glasgow Outcome Score (GOS). Patients were evaluated by a staff member not involved in the treatment of the patient or in this research work. Except for patient 8, the GOS was 5. Patient 8 had a GOS of 3, due to infarction in the territory of middle cerebral artery on the side of the aneurysm.

DISCUSSION

Surgery is currently used for treatment of incidental unruptured middle cerebral artery aneurysms.^[11] Intra-operative aneurysm rupture and ischemia dependent on prolonged regional circulatory interruption or inadequate placement of the definitive clip leading to vascular occlusion and post-operative brain infarction are direct causes of mortality and morbidity related to surgery.^[1,5,7,12,15,18,19,21] Temporary clips are used to deal with intra-operative aneurysm rupture and to facilitate aneurysm dissection, and a method of monitoring that could predict the danger for ischemia during temporary clip application and after the placement of definitive clip could be an important contribution for the safety of aneurysm surgery.

In this study, the partial pressure of tissue oxygen ($PtIO_2$) was monitored during surgery, in patients without subarachnoid hemorrhage. $PtIO_2$ and temperature probes were placed in a standardized way, in an attempt to avoid variations due to different positions of the catheters. $PtIO_2$ reflects the oxygen concentration in a small area of the brain tissue (a sensitive surface of 7.1 mm² around the probe), depending on the cerebral blood flow, under stable conditions of brain temperature.^[2-4,8,10,16,20] Therefore, the regional circulatory interruption by the use of temporary clips leads to a decrease in $PtIO_2$ values,^[2-4,8,10,16,20] and the same may

happen if there is an incidental total or partial occlusion of branches of middle cerebral artery by the definitive clip. In this work, we try to establish values of $PtIO_2$, during surgery, that may indicate a high risk for post-operative ischemic lesions.

Basal values

Basal values were variable, with a minimum of 2.3 mmHg and a maximum of 27.3 mmHg and, as in previously reported works,^[8] a reason for this variation was not found. Since all the patients had incidental aneurysms, values considered normal for uninjured brain should be expected, but the basal values were significantly lower than normal values.^[14] Basal values were also lower than those described previously in the literature in cases of subarachnoid hemorrhage,^[1,6,8,10] and those usually found in cases of traumatic brain injury, with values below 10 mmHg in four cases.^[2,4,16,20] An explanation for that fact was not found, and there was no relationship with the occurrence of post-operative infarction, vasospasm, or with the final outcome.

$PtIO_2$ values during temporary clipping

Intra-operative monitoring of $PtIO_2$ was a very sensitive (100%) method of detecting a decrease in the oxygen available for cell consumption when there was a circulatory interruption during middle cerebral artery aneurysms surgery. In fact, whenever a temporary clip was applied, a significant decrease (20% or more, comparing with the basal value) in $PtIO_2$ values was found. Unlike previous works,^[6,8,10] only middle cerebral artery aneurysms were included (without significant collateral blood flow when Middle Cerebral artery is temporarily occluded), and this is a possible explanation for this very high sensitivity.

The amplitude of the decrease ranged from 20% to 80%, being always superior to 60% when the circulatory interruption lasted for 3 min or more although decreases superior to 60% were also found with shorter periods of temporary clipping.

The minimum $PtIO_2$ value registered during surgery was below 2 mmHg in three patients, and between 2 and 3 mmHg in other two cases. Considering the experience with brain trauma patients,^[2,4,16,20] these values are referred as being of high risk for brain ischemia.^[2,4,16,20] A minimum value of less than 2 mmHg lasting for 2 min or more was registered in two patients. In one of these patients, there was also a decrease of $PtIO_2$ of 80%, comparing to the basal value, during temporary clipping and no recovery after placement of the definitive clip. This patient developed a middle cerebral artery infarction after surgery.

Recovery after definitive clipping

In two cases (cases 3 and 8) there was no recovery or there was a persistent fall in $PtIO_2$ values after the

placement of the definitive clip and withdrawal of the last temporary clip. In these patients, the verification of the position of the definitive clip showed partial or total occlusion of MCA branches. In case 3, the clip position was changed, therefore allowing for recovery of P_{tiO_2} value, and the post-operative period was uneventful. In case 8, the clip position was not changed and the patient developed post-operative brain infarction in the territory of middle cerebral artery, evident in the CT scan 48 h after surgery. Therefore, an incomplete recovery or a persistent decrease in P_{tiO_2} values after definitive clipping should be considered a strong indication for reviewing the position of the clip.

CONCLUSION

Intra-operative monitoring of partial pressure of tissue oxygen (P_{tiO_2}) is a very sensitive method of detecting the decrease of oxygen for cell utilization, due to decreased blood flow, during temporary clipping and after definitive clipping, in middle cerebral artery incidental unruptured aneurysm surgery. "Basal values", obtained without the influence of subarachnoid blood, were lower than expected in "uninjured" brain, and this fact, although unexplained, should be kept in mind in future investigation in this field. Although values that could be predictive of brain ischemia could not be established, an incomplete recovery or continuous decrease in P_{tiO_2} values after definitive clipping should be considered an indicator of high risk for the development of post-operative brain infarction, and, therefore, an indication for verification of the position of the clip.

REFERENCES

1. Arkan F, Vilalta J, Minoves T, Moncho D, Vilalta A, Moguer M, et al. Detection of episodes of ischemic tissue hypoxia by means of the combined intraoperative neurophysiologic monitoring with the tissue oxygenation monitoring in aneurysm surgery. *Neurocirugia (Astur)* 2008;19:113-20.
2. Bardt TF, Unterberg AW, Hartl R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of brain tissue PO_2 in traumatic brain injury: Effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:153-6.
3. Dings J, Meixensberger J, Jager A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery* 1998;43:1082-95.
4. Doppenberg EM, Zauner A, Watson JC, Bullock R. Determination of the ischemic threshold for brain oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:166-9.
5. Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007;60:658-67.
6. Gelabert-Gonzalez M, Fernandez-Villa JM, Ginesta-Galan V. Intra-operative monitoring of brain tissue O_2 (P_{tiO_2}) during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:863-7.
7. Ha SK, Lim DJ, Seok BG, Kim SH, Park JY, Chung YG. Risk of stroke with temporary arterial occlusion in patients undergoing craniotomy for cerebral aneurysm. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:31-7.
8. Jodicke A, Hubner F, Boker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: Prediction of procedure-related ischemic events. *J Neurosurg* 2003;98:515-23.
9. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: Probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2008;108:1052-60.
10. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Gupta AK, Pickard JD, et al. Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: Effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg* 2002;96:1013-9.
11. Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: The first annual J. Lawrence pool memorial research symposium--controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2008;62:183-93.
12. Krayenbuhl N, Erdem E, Oinas M, Krisht AF. Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clipping of intracranial aneurysms: Evaluation with diffusion-weighted MRI. *Stroke* 2009;40:129-33.
13. Morgan MK, Mahattanakul W, Davidson A, Reid J. Outcome for middle cerebral artery aneurysm surgery. *Neurosurgery* 2010;67:755-61.
14. Pennings FA, Schuurman PR, van den Munckhof P, Bouma GJ. Brain tissue oxygen pressure monitoring in awake patients during functional neurosurgery: The assessment of normal values. *J Neurotrauma* 2008;25:1173-7.
15. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:2315-21.
16. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Callen TA, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis for early detection of cerebral hypoxia in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2000;9:e2.
17. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* 2010;41:1969-77.
18. Su FW, Lin YJ, Chang WN, Ho JT, Wang HC, Yang TM, et al. Predictors and outcome of acute symptomatic cerebral infarctions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 2010;257:264-70.
19. Umredkar A, Gupta SK, Khandelwal N, Chhabra R, Mathuriya SN, Pathak A, et al. Intracerebral infarcts following clipping of intracranial aneurysms: Incidence, clinical correlation and outcome. *Br J Neurosurg* 2010;24:156-62.
20. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO_2 to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 1998;26:1576-81.
21. Woertgen C, Rothoerl RD, Albert R, Schebesch KM, Ullrich OW. Effects of temporary clipping during aneurysm surgery. *Neurol Res* 2008;30:542-6.
22. You SH, Kong DS, Kim JS, Jeon P, Kim KH, Roh HK, et al. Characteristic features of unruptured intracranial aneurysms: Predictive risk factors for aneurysm rupture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:479-84.

<http://www.surgicalneurologyint.com/content/1/2/37>

2

“Monitoring of brain tissue oxygenation in surgery of ruptured middle cerebral artery aneurysms.”

António Cerejo, Pedro Alberto Silva, Celeste Dias, Rui Vaz

Surgical Neurology International

Original Article

Monitoring of brain oxygenation in surgery of ruptured middle cerebral artery aneurysms

António Cerejo, Pedro Alberto Silva, Celeste Dias¹, Rui Vaz

Departments of Neurosurgery and ¹Intensive Care, Hospital S. João, Porto, Portugal

E-mail: *António Cerejo - a.cerejo@sapo.pt; Pedro Alberto Silva - pietroaps@yahoo.com; Celeste Dias - mceleste.dias@gmail.com; Rui Vaz - ruimcvaz@gmail.com

*Corresponding author

Received: 15 March 11

Accepted: 7 May 11

Published: 28 May 11

This article may be cited as:

Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain oxygenation in surgery of ruptured middle cerebral artery aneurysms. Surg Neurol Int 2011;2:70
Available FREE in open access from: <http://www.surgicalneurologyint.com/text.asp/2011/2/1/70/81732>

Copyright: © 2011 Cerejo A. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Background: The occurrence of brain ischemic lesions, due to temporary arterial occlusion or incorrect placement of the definitive clip, is a major complication of aneurysm surgery. Temporary clipping is a current technique during surgery and there is no reliable method of predicting the possibility of ischemia due to extended regional circulatory interruption. Even with careful inspection, misplacement of the definitive clip can be difficult to detect. Brain tissue oxygen concentration (PtiO₂) was monitored during surgery of middle cerebral artery (MCA) aneurysm presenting with subarachnoid hemorrhage (SAH), for detection of changes in brain oxygenation due to reduced blood flow, as a predictor of ischemic events, during temporary clipping and after definitive clipping.

Methods: PtiO₂ was monitored during surgery of 13 patients harboring MCA aneurysms presenting with SAH, using a polarographic microcatheter (Licox, GMS, Kiel, Germany) placed in the territory of MCA.

Results: A decrease in PtiO₂ values was verified in every period of temporary clipping. Brain infarction occurred in 2 patients; in both cases, there was a decrease in PtiO₂ greater than 80% from basal value, a minimum value of less than 2 mmHg persisting for 2 or more minutes during temporary clipping, and an incomplete recovery of PtiO₂ after definitive clipping. In 2 patients, incomplete recovery of values after definitive clipping led to verification of inappropriate placement and repositioning of the clip.

Conclusion: The results suggest that intraoperative monitoring of PtiO₂ may be a useful method of detection of changes in brain tissue oxygenation during MCA aneurysm surgery. Postoperative infarction in the territory of MCA developed in cases with an abrupt decrease of PtiO₂ and a very low and persistent minimum value, during temporary clipping, and an incomplete recovery after definitive clipping. Verification of clip position should be considered when there is an incomplete recovery or a persistent fall in PtiO₂ after definitive clipping.

Key Words: Aneurysm, middle cerebral artery, monitoring, PtiO₂, ruptured, surgery

Access this article online

Website:
www.surgicalneurologyint.com

DOI:
10.4103/2152-7806.81732

Quick Response Code:



INTRODUCTION

Regional circulatory interruption by application of temporary clips on the parental artery is a current technique in aneurysm surgery, used for safer dissection of the aneurysm and for control of intraoperative aneurysm rupture. The main problem of temporary clipping is the occurrence of brain ischemia, with postoperative cerebral infarction, due to extended time of temporary arterial occlusion.^[1,5,7,9-11,14,15,17] The safe temporary occlusion time is not known, and great variations have been described.^[6,7,9,10,13,15,17] Incorrect placement of the definitive clip with incidental total or partial arterial occlusion is another possible cause for ischemia.

We prospectively monitored the partial pressure of tissue oxygen (PtiO₂), representing the concentration of oxygen in the brain tissue, during surgery of 13 patients with MCA aneurysms presenting with SAH, to detect ischemic episodes during temporary clipping and after placement of the definitive clip.

MATERIALS AND METHODS

Thirteen patients submitted to MCA ruptured aneurysm surgery, with use of temporary clips, were included. The study was approved by the Ethics Committee, and an informed consent was obtained for inclusion.

Six male and 7 female patients were studied, and the mean age was 48.7 years (median 52 years). All patients were operated in the first 24 h after the onset of SAH. Clinically, they were evaluated with Hunt and Hess scale, and computed tomography (CT) scans were evaluated with Fisher scale. Vasospasm was determined by transcranial Doppler (TCD), executed every day in the first week after surgery. Outcome was graded using the Glasgow Outcome Score (GOS), 3 months after surgery.

All patients were anesthetized with total intravenous anesthesia and neuroprotective agents were not used. The arterial blood pressure, PO₂, and PCO₂ were maintained as stable as possible during surgery, accordingly with our current procedure (mean arterial pressure between 67 and 90 mmHg, PaCO₂ between 34.6 and 40 mmHg).

PtiO₂ and brain temperature were monitored, from dural opening to dural closure, using an oxygen probe (Licox, GMS, Kiel, Germany) and a temperature catheter, placed in a standardized way in the middle temporal gyrus, on the side of the aneurysm, 2 cm away from the sylvian fissure, and inserted 25 mm into the cerebral tissue, distanced 5 mm one from the other. The depth of the catheter was marked and checked continuously during surgery. Using adequate software, PtiO₂ values (in mmHg) were continuously measured and registered. Brain temperature was stable in all cases, between 34.9°C and 35.7°C, without variations that could lead to changes in PtiO₂ values.

The PtiO₂ value registered immediately prior to the first application of a temporary clip was considered as the basal value. The relationship between the basal values and the clinical status and CT findings on admission was studied, as was the time elapsed between the introduction of the probe and the registration of the basal values.

Temporary clips were applied to MCA proximal to the aneurysm to facilitate aneurysm dissection, without cases of intraoperative aneurysm rupture. The amplitude of decrease (percentage from the basal value) of PtiO₂ values during temporary clipping and the lowest value in each patient were documented. The recovery of PtiO₂ values after definitive clipping was evaluated; final and basal values were compared and the time elapsed until the final value was registered.

RESULTS

The results are summarized in Table 1.

Basal values of PtiO₂ ranged from 1.3 to 21.0 mmHg (mean 8.1 mmHg, median 7.3 mmHg). Basal values below 10 mmHg were found in 9 cases. The time elapsed from the placement of the PtiO₂ and temperature catheters to the registration of basal values ranged from 11 to 98 min, depending on the time necessary to identify and dissect the aneurysm complex. Attempts at establishing a correlation between basal values and clinical status (HandH scale) and CT findings (Fisher scale) were made, applying Spearman's statistical method, but no significance was obtained ($P > 0.05$ in both cases).

The number of periods of temporary regional circulatory interruption was variable from case to case, with a minimum of 1 and a maximum of 6 periods. The approximate duration of circulatory interruption ranged from 1 to 5 min.

There was a significant decrease in PtiO₂ values (between 21% and 100%, compared to basal values) in every application of temporary clips. The minimum value during each period of temporary circulatory interruption varied from 0 to 12.1 mmHg. In 7 of the 13 cases included, PtiO₂ values of less than 2 mmHg were found during temporary clipping. The lowest PtiO₂ value persisted for 2 or more minutes in 8 cases, lasting no longer than 1 min in the remaining 5 cases. The persistence of the lowest PtiO₂ value was related to the duration of temporary regional circulatory interruption (1–10 min).

In all cases, the definitive clip was applied under regional circulatory interruption using a temporary clip. In 9 cases, there was a recovery of PtiO₂ values after definitive clipping, in a percentage of 60% or more compared with basal values. The time elapsed until recovery, in these 9 patients, ranged from 1 to 8 min.

Table 1: Results of the Study (Per Case Number)

Sex/ age	Hunt and Fisher scale	Basal value (mmHg)	Time to basal value (min)	Periods of circulatory interruption (min)	Time of circulatory interruption (min)	Decrease of PtiO ₂ (%)	Lower value during surgery (mmHg)	Duration of lower value (min)	Recovery after definitive clipping final value (% from basal)	Time to recovery (min)	Infarction on CT scan	Vasospasm on TCD	GOS
M/66	III	4	9.5	52	4	2-4	32-68	1	9.7 (102%)	5	—	—	2
M/56	I	2	15.0	42	1	4	78	1	8.9 (60%)	8	—	—	5
F/56	III	4	10.6	98	4	1-4	24-83	2	3.2 (30%)	6	Infarction	—	3
F/53	II	3	21.0	11	2	1-1	38-39	1	28.2 (134%)	2	MCA	—	5
F/22	II	3	2.7	43	1	2	29	1	5.6 (207%)	1	—	Vasospasm	5
M/52	IV	3	7.3	68	6	2-4	66-100	10	0 (0%)*	10	Infarction	—	3
M/51	I	2	5.5	33	2	2-2	89-92	1	10.6 (145%) 2.9 (53%)**	29 7	MCA	—	5
F/64	I	2	1.8	77	1	2	63	2	7.3 (133%)	4	—	Vasospasm	5
F/40	I	3	2.8	19	2	2-2	29-32	2	1.5 (83%)	2	—	—	5
M/40	IV	4	1.3	47	2	1-1	31-50	16	2.0 (71%) 0.5 (38%)	16	Infarctions	Vasospasm	3
F/40	I	2	13.2	12	4	2-5	77-82	3	15.8 (120%)	5	multiple	—	5
F/40	I	2	6.2	78	5	1-2	21-76	2	5.8 (94%)	8	—	Vasospasm	5
M/53	II	3	8.9	62	6	2-4	43-78	3	15.4 (173%)	7	—	—	5

PtiO₂, brain tissue oxygen concentration; TCD, transcranial Doppler; GOS, Glasgow Outcome Score; *In case 6, a 10-min period went on without any recovery after definitive clipping; when the clip was revised, a PtiO₂ level of 10.6 mmHg was achieved after 29 min; **In case 7, 7 min after definitive clipping recovery was limited to 53%, when the clip was revised, a PtiO₂ level of 7.3 mmHg was achieved after 4 min

This recovery could not be verified in 4 cases:

- In case 3, the final PtiO₂ value was 30% of the basal value, the recovering time being of 6 min. Clip position was verified and seemed appropriate;
- In case 6 [Figure 1], the PtiO₂ value of 0 mmHg persisted for 10 min after the placement of the definitive clip, leading to verification of an incidental occlusion of an MCA trifurcation branch. The position of the clip was changed, with recovery to a value superior to the basal (145% compared with the basal, after 29 min);
- In case 7, PtiO₂ value was 53% of the basal value, after 7 min of recovery. A partial occlusion of an MCA branch was detected after re-inspection of the clip. After changing the position, there was a recovery to a value superior to the basal (133% comparing with the basal, after 4 min);
- In case 10, there was a very low basal PtiO₂ value (1.3 mmHg). After definitive clipping and withdrawal of the last temporary clip, PtiO₂ value was persistently low (0.5 mmHg, 38% of the basal value), without recovery during 16 min. Clip position seemed correct after verification.

All patients were admitted in the Neurocritical Care Unit after surgery. CT scan was obtained in the first 6-8 h after surgery; a new CT scan, with Angio CT, was performed in the first 7 days after surgery, depending on the clinical status of the patient. Angio CT showed exclusion of the aneurysm in all cases. Infarction in the territory of MCA on the side of the aneurysm, not visible before surgery, was detected in CT scan, 24 h after surgery, in patients 3 and 6.

During the first week after surgery, values compatible with vasospasm were detected in TCD in 4 patients, 3 of them without any clinical symptoms or deficits, but another patient (case 10) developed multiple ischemic lesions due to generalized vasospasm.

The clinical outcome was verified 3 months after surgery. Except for 4 patients, the GOS was 5. One patient had a GOS of 2 (patient with chronic hydrocephalus and multiple shunt infections) and 3 patients had a GOS of 3 (2 patients with infarction in the MCA territory in the aneurysm side, and one with multiple ischemic lesions and hydrocephalus).

DISCUSSION

Mortality and morbidity directly related to surgical treatment of ruptured MCA aneurysms are usually associated with intraoperative aneurysm rupture and with ischemia due to prolonged regional circulatory interruption or inadequate placement of the definitive clip leading to vascular occlusion.^[1,5,7,10,11,14,15,17] Temporary clips are often used to control intraoperative aneurysm

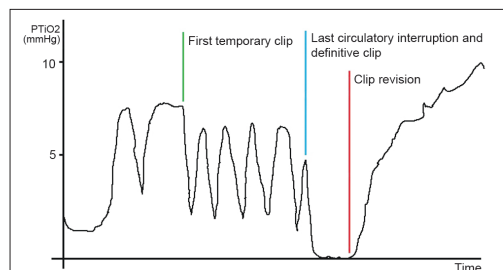


Figure 1: Schematic diagram of monitoring in case 6

rupture and to facilitate aneurysm dissection. The main problem is that the regional circulatory interruption may cause ischemic lesions, leading to postoperative brain infarction and increased morbidity and mortality.^[1,6-10,12,15,17] The rate of ischemic complications could theoretically be reduced by using an intraoperative method of monitoring brain oxygenation during temporary clipping and after definitive clipping.

In this work, PtiO₂ was monitored during surgery. PtiO₂ and temperature probes were placed in a standardized way, avoiding positional variation. PtiO₂ reflects the oxygen concentration in a small area of the brain tissue (a sensitive surface of 7.1 mm² around the probe), directly dependent on the cerebral blood flow in stable conditions of brain temperature.^[2-4,8,9,12,16] Hence, regional circulatory interruption or incidental occlusion of temporal branches of MCA^[2-4,8,9,12,16] should lead to a decrease in PtiO₂ values. Variations in brain oxygenation during surgery were analyzed to identify the indicators of high risk for postoperative ischemic lesions.

Basal values

As in previous works,^[8] there was a wide range of variation in basal values (1.3–21.0 mmHg), and a reason for this variation was not found. Basal values were lower than previously described, in SAH^[1,6,8,9] and traumatic brain injury.^[2,4,12,16] The reasons for this are unknown, but lower values were reported in patients submitted to early surgery,^[8] and in our series, differently from previous studies,^[1,6,8,9] all patients underwent surgery in the first 24 h after SAH. Even admitting that complete stabilization of PtiO₂ values might be undergoing, very low values were obtained in cases with a long period of time until the application of the first temporary clip. An association between these values and the clinical status or the CT findings was not found.

PtiO₂ values during temporary clipping

In our experience, intraoperative monitoring of PtiO₂ was a very sensitive (100%) method of detecting a decrease in brain oxygenation (21%–100%, comparing with the basal value) when blood flow is reduced due to circulatory interruption during MCA aneurysms surgery. This very

high sensitivity may be related to the fact that, unlike previous works,^[6,8,9] only MCA aneurysms were included, with poor collateral blood flow available after arterial occlusion.

The amplitude of decrease was superior to 60% whenever the circulatory interruption lasted for 4 min or more; however, decreases superior to 60% were registered in shorter periods of temporary clipping.

In cases with low basal values, low minimum values during temporary clipping should be expected; however, even in these cases, the amplitude of decrease was always superior to 20%.

The minimum PtiO₂ value registered during temporary clipping was below 2 mmHg in 7 patients, and between 2 and 3 mmHg in other 4 cases. These values are considered an indicator of high risk for brain ischemia in cases of traumatic brain injury.^[2,4,12,16] These minimum values, considered individually, were not associated with development of brain infarction. However, in the 2 cases developing brain infarction in the territory of MCA, there was simultaneously an amplitude of decrease of PtiO₂ values greater than 80% and a minimum value of less than 2 mmHg lasting for 2 or more minutes. Although further studies are needed, this simultaneous occurrence of an abrupt decrease in PtiO₂ values and a very low minimum value persisting for 2 or more minutes, may be indicative of high risk of ischemia during temporary clipping.

Recovery after definitive clipping

In cases 3, 6, 7, and 10 there was an incomplete recovery (less than 60%, compared to basal values), no recovery or a persistent fall in PtiO₂ values after definitive clipping. In 2 of these patients (cases 6 and 7), partial or total occlusion of MCA branches was detected after verification of the position of the clip, leading to clip replacement and complete recovery of PtiO₂ values. In case 7, the postoperative course was uneventful. Postoperative brain infarction developed in case 3 (the position of the clip seemed appropriate and was not changed) and case 6 (clip position was changed after detection of occlusion of one branch of MCA trifurcation, but, previously to clip replacement, a PtiO₂ value of 0 mmHg persisted for 10 min). In case 10, there was severe vasospasm and multiple ischemic lesions, probably not related to an incorrect clip position.

According to our data, and although the placement of the PtiO₂ probe in the temporal lobe may not allow detection of occlusion in all branches of MCA, verification of clip position is advisable if there is an incomplete recovery or persistent decrease in PtiO₂ values after definitive clipping.

Infarction on the territory of MCA

Postoperative infarction in the territory of MCA developed in 2 patients. In these patients there were no criteria of

vasospasm on TCD, and these ischemic lesions may be related to surgery. In both cases, there was a coincidence of (a) decrease in PtiO_2 of more than 80% compared to basal value; (b) minimum PtiO_2 value below 2 mmHg lasting for 2 or more minutes; and (c) incomplete recovery or persistent decrease in PtiO_2 values after definitive clipping. Even considering the small number of cases, the simultaneous occurrence of these findings may be indicative of an increased risk for ischemia.

CONCLUSION

Intraoperative monitoring of PtiO_2 is a very sensitive method of detecting the decrease of oxygen available for cell utilization during ruptured MCA aneurysm surgery.

This monitoring can be helpful to detect situations of high risk of ischemia, during temporary clipping or due to inadequate position of the definitive clip. When using temporary clips, the occurrence of an abrupt decrease in PtiO_2 values, together with a very low minimum value persisting for 2 or more minutes may indicate a high risk for ischemic lesions. After definitive clipping, careful inspection of the position of the clip is recommended when there is an incomplete recovery or fall in PtiO_2 values.

REFERENCES

1. Arkan F, Vilalta J, Minoves T, Moncho D, Vilalta A, Moguer M, et al. Detection of episodes of ischemic tissue hypoxia by means of the combined intraoperative neurophysiologic monitoring with the tissue oxygenation monitoring in aneurysm surgery. *Neurocirugia (Astur)* 2008;19:113-20.
2. Bardt TF, Unterberg AW, Hardt R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of brain tissue PO_2 in traumatic brain injury: Effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:153-6.
3. Dings J, Meixensberger J, Jager A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery* 1998;43:1082-95.
4. Doppenberg EM, Zauner A, Watson JC, Bullock R. Determination of the ischemic threshold for brain oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:166-9.
5. Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007;60:658-67.
6. Gelabert-Gonzalez M, Fernandez-Villa JM, Ginesta-Galan V. Intra-operative monitoring of brain tissue O_2 (PtiO_2) during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:863-6; discussion 866-7.
7. Ha SK, Lim DJ, Seok BG, Kim SH, Park JY, Chung YG. Risk of stroke with temporary arterial occlusion in patients undergoing craniotomy for cerebral aneurysm. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:31-7.
8. Jodicke A, Hubner F, Boker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: Prediction of procedure-related ischemic events. *J Neurosurg* 2003;98:515-23.
9. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Gupta AK, Pickard JD, et al. Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: Effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg* 2002;96:1013-9.
10. Krayenbuhl N, Erdem E, Oinas M, Krisht AF. Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clipping of intracranial aneurysms: Evaluation with diffusion-weighted MRI. *Stroke* 2009;40:129-33.
11. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:2315-21.
12. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Callen TA, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis for early detection of cerebral hypoxia in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2000;9:e2.
13. Schick U, Dohnert J, Meyer JJ, Vitzthum HE. Effects of temporary clips on somatosensory evoked potentials in aneurysm surgery. *Neurocrit Care* 2005;2:141-9.
14. Su FW, Lin YJ, Chang WN, Ho JT, Wang HC, Yang TM, et al. Predictors and outcome of acute symptomatic cerebral infarctions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 2010;257:264-70.
15. Umredkar A, Gupta SK, Khandelwal N, Chhabra R, Mathuriya SN, Pathak A, et al. Intracerebral infarcts following clipping of intracranial aneurysms: Incidence, clinical correlation and outcome. *Br J Neurosurg* 2010;24:156-62.
16. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO_2 to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 1998;26:1576-81.
17. Woertgen C, Rothoerl RD, Albert R, Schebesch KM, Ullrich OW. Effects of temporary clipping during aneurysm surgery. *Neurol Res* 2008;30:542-6.

3

“Intraoperative brain oxygenation monitoring and vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.”

António Cerejo, Pedro Alberto Silva, António Vilarinho, Celeste Dias, Rui Vaz

Neurological Research

Intraoperative brain oxygenation monitoring and vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage

A Cerejo¹, P A Silva¹, A Vilarinho¹, C Dias², R Vaz¹

¹Department of Neurosurgery, Faculty Of Medicine, Hospital S. João, Porto, Portugal, ²Department of Intensive Care, Hospital S. João, Porto, Portugal

Background: Vasospasm is a frequent complication of subarachnoid hemorrhage (SAH), implicated in poor outcome, and prediction of its occurrence might be important on the therapeutic approach of this condition. Brain oxygenation in aneurysmal SAH was prospectively monitored during surgery in 28 patients, using brain tissue oxygen pressure (PbtO₂), studying its association with the occurrence of post-operative vasospasm, detected by transcranial Doppler.

Methods: PbtO₂ monitoring was performed during surgery of 28 patients with aneurysmal SAH, using a polarographic microcatheter (Licox; GMS, Kiel, Germany), inserted into the cerebral tissue. The aneurysms were localized in the anterior communicating artery (AcoA) complex (eight cases), in the posterior communicating artery (Pcom) origin (seven cases), and in the middle cerebral artery (MCA) bifurcation (13 cases). Basal PbtO₂ values, obtained immediately before application of temporary or definitive clips, were studied according to age, clinical status and CT findings. The association between the basal values and the occurrence of increased blood flow velocity in the post-operative transcranial Doppler (TCD vasospasm) was investigated.

Results: Post-operative TCD vasospasm developed in 13 patients, all of them with basal values inferior to 10 mmHg. PbtO₂ basal value was significantly lower in cases that developed TCD vasospasm. This association was independent of age, clinical status, or CT findings.

Conclusion: The finding of low intraoperative basal PbtO₂ values may be an indicator for a high risk of occurrence of post-operative TCD vasospasm in cases of aneurysmatic SAH.

Keywords: Vasospasm, PbtO₂, Monitoring, Aneurysm, Surgery

Introduction

Vasospasm is a frequent complication of subarachnoid hemorrhage (SAH), responsible for high morbidity and mortality, and a very important factor affecting the SAH outcome.²⁶ Several clinical and radiological conditions have been identified as risk factors for the occurrence of vasospasm in patients with SAH.²⁶ However, vasospasm may develop in patients without risk factors and, at present, there are no reliable methods for predicting the occurrence of cerebral vasospasm and, in many cases, the diagnosis is made only after neurological deterioration.^{8,26}

The occurrence of hypoperfusion, with reduced cerebral blood flow, has been described in the early stages of SAH,^{11,21,25} and vasoconstriction at microvascular level may be one of the involved mechanisms in the development of vasospasm.^{15,22} Changes of brain

tissue oxygenation have been shown to correlate closely to changes of cerebral blood flow (CBF),^{11,25} and brain tissue oxygen pressure (PbtO₂) monitoring has been used for detection of changes in brain oxygenation, since PbtO₂ reflects the oxygen concentration in brain tissue and is dependent of CBF, in stable conditions of brain temperature.^{3,6,7,10,13,14,17,18,20,24,25} The hypothesis that low PbtO₂ values, reflecting hypoperfusion after SAH, may be related to an increased likelihood of vasospasm detected on TCD, with possible development of delayed cerebral ischemia (DCI), was investigated in this work.

PbtO₂ monitoring during aneurysm surgery has been used for evaluation of brain oxygenation and intraoperative detection of ischemic events.^{10,13,14} The objective of this work is to study the association between basal values, considered as the values obtained immediately before the first application of a surgical clip, and the occurrence of post-operative transcranial Doppler (TCD) vasospasm.

Correspondence to: A Cerejo, Praça Almeida Garrett 222 9ºB G, 4490 Póvoa do Varzim, Portugal. Email: a.cerejo@sapo.pt

Methods

PbtO₂ monitoring was performed during surgery of 28 patients with aneurysmal SAH, using a polarographic microcatheter (Licox; GMS, Kiel, Germany). The study was approved by the Hospital Ethics Committee and an informed consent was obtained from each patient for inclusion. The aneurysms were located in the anterior communicating artery (AcoA) complex (eight cases), in the origin of posterior communicating artery (Pcom) (seven cases), and in the middle cerebral artery (MCA) bifurcation (13 cases).

Nine male and 19 female patients were included, and the mean age was 47 years. In all cases, surgery was performed in the first 48 hours after the onset of SAH. Patient clinical status and CT scan features were classified according to Hunt & Hess (H&H) scale and Fisher scale, respectively.

All patients were anesthetized with total intravenous anesthesia, and arterial blood pressure, PO₂ and PCO₂ were maintained as stable as possible during surgery (mean arterial pressure values between 67 and 90 mmHg; PaO₂ values between 99 and 110 mmHg). PbtO₂ and brain temperature were monitored using an oxygen probe (Licox; GMS) and a temperature catheter, placed in the middle temporal gyrus, on the side of the aneurysm (in cases of Pcom and MCA aneurysms), and in the inferior frontal gyrus, on the side of the approach (in cases of AcoA aneurysms). Oxygen probe and temperature catheter were inserted directly into the cerebral tissue, after pterional craniotomy, in a standardized way, 25 mm into the cerebral tissue, 2 cm away from the Sylvian fissure, and distanced 5 mm one from the other. The depth of the catheter was marked and checked continuously during surgery, and the probes were removed before dural closure.

PbtO₂ values were measured in mmHg. Brain temperature was also stable in all cases, between 34.8 and 36.8°C.

The value of PbtO₂ obtained immediately before the first application of a temporary clip (used in all cases) was considered as basal value, and the time elapsed from the probe insertion to basal values was

registered. Final values, obtained immediately before dural closure, were also registered.

TCD was executed every day in the first week after surgery. TCD vasospasm was considered when there was increased blood flow velocity detected in TCD, with values compatible with vasospasm, in any of the intracranial arteries (Table 1). DCI was diagnosed when there was a neurological deterioration and/or the detection of previously unidentified image of cerebral infarction on post-operative CT scan probably related to vasospasm, with exclusion of other causes.

The clinical results were evaluated 3 months after surgery, applying the Glasgow Outcome Scale (GOS).

Basal values were studied according to different aspects, including the number of patients with basal values below 10 mmHg, time elapsed from the beginning of surgery to the registration of the basal value, region of monitoring (frontal versus temporal), age, clinical status, and CT data. An association between basal values and post-operative TCD vasospasm was investigated.

A statistical analysis was undertaken in an attempt to establish associations between a number of variables (IBM SPSS Statistics 19®). Different tests were applied: the Shapiro–Wilk test (to assess normality of data), the independent *t*-test (to compare means between two groups on a continuous normally distributed dependent variable), the Pearson's Chi-square test (to search for an association between categorical variables), Pearson's correlation (between normally distributed continuous variables), and the Kruskal–Wallis test (to compare more than two independent groups when normality of data was absent).

Results

Results of the study are displayed in Table 2.

Basal PbtO₂ values displayed a wide range of variation (a minimum of 1.3 mmHg and a maximum of 21.0 mmHg, median 8.1 mmHg). Basal values were below 10 mmHg in 21 patients, between 10 and 20 mmHg in six patients, and above 20 mmHg in only one case. Final PbtO₂ recordings showed values of 60% or more comparing to basal, except in cases 11

Table 1 TCD velocity values of vasospasm

Artery		Values for vasospasm (velocity in TCD)	
Middle cerebral	Slight	>120 cm/s	(MVel MCA/MVel ICA*: 4–6)
	Moderate	>120 cm/s	
	Severe	>180 cm/s	
Internal carotid		>130 cm/s	
Anterior cerebral		>120 cm/s	
Posterior cerebral		>90 cm/s	
Basilar		>100 cm/s	
Vertebral		>90 cm/s	

Note: *Ratio of velocity MCA/ICA.

Table 2 Results of the study

Location	Gender	Age	H&H	Fisher	PbtO ₂ basal value (mmHg)	Time to basal value (minute)	Final PbtO ₂	TCD vasospasm	DCI	GOS
AcoA	1 F	49	II	4	2.6	63	2.5	Present		4 ^a
	2 M	33	II	3	8.4	22	15.8	Absent		5
	3 M	47	II	4	9.9	88	17.6	Present	Present	4 ^b
	4 F	47	II	2	6.9	54	6.8	Present		5
	5 F	24	II	2	4.4	80	7.3	Absent		5
	6 F	58	III	3	5.4	49	5.4	Present		4 ^a
	7 F	40	I	2	5.2	26	8.7	Present		5
	8 F	59	III	3	7.8	41	12.6	Present	Present	4 ^b
MCA	9 M	66	III	4	9.5	52	9.7	Absent		2 ^a
	10 M	56	I	2	15.0	42	8.9	Absent		5
	11 F	56	III	4	10.6	98	3.2	Absent		3 ^{c1}
	12 F	53	II	3	21.0	11	28.2	Absent		5
	13 F	22	II	3	2.7	43	5.6	Present		5
	14 M	52	IV	3	7.3	68	10.6	Absent		3 ^{c2}
	15 M	51	I	2	5.5	33	7.3	Absent		5
	16 F	64	I	2	1.8	77	1.5	Present		5
	17 F	40	I	3	2.8	19	2.0	Absent		5
	18 M	40	IV	4	1.3	47	0.5	Present	Present	3 ^d
	19 F	40	I	2	13.2	12	15.8	Absent		5
	20 F	40	I	2	6.2	78	5.8	Present		5
Pcom	21 M	53	II	3	8.9	62	15.4	Absent		5
	22 M	37	I	3	9.0	13	10.0	Absent		5
	23 F	22	IV	3	9.5	48	6.4	Present	Present	3 ^{c3}
	24 F	50	I	2	17.0	5	17.7	Absent		5
	25 F	60	IV	4	8.6	37	8.8	Present	Present	1 ^d
	26 F	70	IV	3	16.9	40	22.9	Absent		5
	27 F	27	I	2	15.5	22	14.5	Absent		5
	28 F	56	IV	4	1.9	61	0.6	Present	Present	1 ^d

Note: ^aHydrocephalus, multiple shunt infections.

^bCognitive impairment.

^cInfarction in MCA territory: (1) brain infarction in MCA territory, detected in CT scan 24 hours after surgery. No TCD vasospasm; (2) brain infarction in MCA territory, detected in CT scan 24 hours after surgery. No TCD vasospasm; and (3) moderate vasospasm in MCA (velocity of 170 cm/s) in post-operative TCD. Infarction in MCA territory.

^dSevere TCD vasospasm and multiple ischemic lesions.

(patient without increased velocities in post-operative TCD, developing infarction in MCA territory detected in CT scan 24 hours after surgery) and 28 (patient with a very low basal value, developing severe vasospasm and multiple ischemic lesions).

The mean time elapsed from the beginning of the surgery until the first application of a temporary clip was not significantly different between patients with basal values below or above 10 mmHg.

In our series, patients that developed TCD vasospasm had significantly lower basal PbtO₂ values than those that did not (Table 3). In all cases developing TCD vasospasm, the PbtO₂ basal value was below 10 mmHg.

A similar correlation with TCD vasospasm could not be established regarding age, H&H, or Fisher grading. Furthermore, statistical significance was not found when PbtO₂ basal values were studied according to age, region of monitoring, clinical status or CT findings (Table 4).

DCI developed in six cases, all of them with values compatible with vasospasm in TCD. In the post-operative evaluation, two patients operated on AcoA aneurysms had cognitive disturbances. CT scan showed images of brain infarction in three cases of Pcom aneurysms, in the MCA territory in one patient and multiple lesions in two cases. One patient with

Table 3 Occurrence of vasospasm and its association with other variables

	Vasospasm absent	Vasospasm present	P
Basal PbtO ₂ (mean)	11 mmHg	5.4 mmHg	0.002*
Age (mean)	47.2 years	46.4 years	0.886*
Fisher			
2	60%	40%	0.305†
3	63.6%	36.4%	
4	28.6%	71.4%	
Hunt & Hess			
I and II	61.10%	38.9%	0.283†
III and IV	40%	60%	

Note: *Independent *t*-test.

†Pearson's Chi-square test.

MCA aneurysm also developed multiple ischemic lesions.

Two other patients with MCA aneurysms developed ischemic lesions in the MCA territory, diagnosed in the CT scan 24 hours after surgery, but in these cases, there were no criteria for vasospasm in TCD.

Discussion

Vasospasm is considered one of the more important factors determining poor outcome after SAH.²² Numerous risk factors for the occurrence of vasospasm, such as age, arterial hypertension, H&H grade at admission, modified Fisher grade, aneurysm location, fever and intraventricular blood clot, have been identified in patients that suffered a SAH.²⁶ However, the diagnosis is often made only after development of new focal neurological signs, and/or deterioration in level of consciousness.^{8,26} Vasospasm develops 3–7 days after aneurysmal SAH,²² and a method for early prediction of its occurrence, before the onset of clinical symptoms, has not been developed. TCD is commonly used to diagnose vasospasm, based on increased blood flow velocity in the intracranial arteries. The relationship between vasospasm detected on TCD and clinical worsening or outcome is not clear, but the occurrence of ischemia and symptomatic vasospasm is higher in patients with TCD vasospasm,⁹ and, in this study, all patients developing DCI, considered in cases with neurological deterioration or with previously unidentified image of cerebral infarction on post-operative CT scan, without other causes, had values compatible with vasospasm in TCD.

Investigations over vasospasm have identified many of the involved pathophysiological mechanisms.^{1,22} Autoregulation impairment and changes in microcirculation have been implicated in the development of vasospasm;^{4,12,22,23} disturbances in cerebral autoregulatory function may lead to disability to compensate reductions in vessel diameter at the microvascular level, increasing the risk of ischemia.¹²

Table 4 PbtO₂ basal values and their association with other variables

		PbtO ₂ (mean)	P
Age		NA	0.383* (<i>r</i> =0.171)
Fisher	2	9.1 mmHg	0.718 [†]
	3	9.1 mmHg	
	4	6.3 mmHg	
Hunt & Hess	I and II	8.7 mmHg	0.707 [‡]
	III and IV	7.9 mmHg	
Monitoring	Frontal	6.3 mmHg	0.072 [‡]
	Temporal	9.2 mmHg	

*Pearson correlation.

[†]Kruskal-Wallis test.

[‡]Independent *t*-test.

Previous works show that critical neuromonitoring values are not predictive of survival in patients with SAH¹⁷ and the possibilities of PbtO₂ monitoring as a predictor for ischemic lesions due to vasospasm have not been demonstrated;¹² however, a poor prognosis after SAH has been associated with low PbtO₂ values and long periods of decreased cerebral oxygenation.¹⁸ Recent studies show severe reduction of CBF with hypoperfusion, determined by acute vasoconstriction, in the early phases of SAH, probably with peripheral vasospasm of the microvasculature²¹ and low PbtO₂ values due to decreased brain oxygenation.^{11,21}

PbtO₂ monitoring is usually performed in intensive care units and the probes are placed in the frontal lobe, together with intracranial pressure monitoring. Studies concerning the predictive value of PbtO₂ monitored intraoperatively are not common, and the association between low PbtO₂ values measured directly in the territory of involved arteries, and the occurrence of post-operative TCD vasospasm has not been investigated. In this study, PbtO₂ was monitored during surgery in all cases, studying the association between basal values of PbtO₂ (value obtained immediately before the first application of a temporary or definitive clip) and post-operative TCD vasospasm.

PbtO₂ and temperature probes were inserted in a standardized way, after craniotomy and dural opening, avoiding variations due to different positions of the catheters. PbtO₂ reflects the oxygen concentration in a small area of the brain tissue (a sensitive surface of 7.1 mm² around the probe) and is dependent of CBF, in stable conditions of brain temperature.^{3,6,7,13,14,20,24}

As in previous works,¹³ basal PbtO₂ values were variable, and an explanation for that fact was not found. Basal values were lower than those described previously in the literature in cases of SAH and traumatic brain injury,^{2,10,13,14} and values in the ischemic range defined for traumatic brain injury were common in this series;³ a possible explanation is the fact that all patients included underwent surgery in the first hours after SAH, since lower values have been described in patients submitted to early surgery.^{2,10,13,14} Even admitting that stabilization of PbtO₂ values was not complete, very low values were obtained in cases with a long period of time until the application of the first temporary clip, and, in this series, the mean time elapsed until registration was not significantly different between patients with basal values below or above 10 mmHg.

Final recordings showed a recover to values of 60% or more compared to basal in most cases. However, final values may be affected by surgical events, namely, the temporary circulatory interruptions and/or inadequate position of the definitive clip, with

arterial stenosis or occlusion,^{13,14} and in two cases (Table 2), the occurrence of ischemic lesions, detected before the onset of vasospasm, might be directly related to surgical events.

Although some reports pointed younger age as a risk factor to vasospasm,^{5,16} recent works have opposite results, showing that growing age is an independent risk factor to symptomatic vasospasm, due to damaged of the autoregulation ability of the cerebral arteries and decreased tolerance to cerebral ischemia.²⁶ Other works show that age is not a predicting factor for vasospasm.¹⁹ In the present study, age was not correlated with PbtO₂ basal values or the occurrence of TCD vasospasm.

As expected, the incidence of post-operative TCD vasospasm was higher in patients in poor clinical condition and a higher grade in Fisher scale. However, basal PbtO₂ values were not significantly different when cases were studied according to H&H and Fisher scale.

In our results, low PbtO₂ basal values registered pre-operatively were associated with an increased prevalence of post-operative TCD vasospasm (not found in cases with a basal value above 10 mmHg), and this association was independent of other clinical or radiological parameters.

The relationship between decreased brain oxygenation in SAH patients in the first 48 hours after the hemorrhagic episode and development of post-operative TCD vasospasm, several days after the onset of SAH, may be explained by vasoconstriction and reduced blood flow at microvascular level,^{15,25} together with alterations in vessels wall, with increased vascular permeability.²² A significant decrease in brain oxygenation may be related to serious microvascular vasoconstriction, responsible for destructive changes in vascular wall, with endothelial degeneration, and these changes may be implicated in the development of vasospasm,^{15,22,25} but the involved pathophysiological mechanisms are unclear.

Further studies are needed concerning the therapeutic implications of low intra-operative PbtO₂ values that may lead to a different and more aggressive approach concerning post-operative vasospasm.

Conclusion

Although the exact mechanisms that might explain an association between intra-operative basal PbtO₂ values and development of TCD vasospasm are not clear, an association is possible between the occurrence of low PbtO₂ basal values and post-operative TCD vasospasm. The pathophysiological significance of this finding and the role of pre-operative brain oxygenation monitoring as a predictor for brain ischemia may be important issues in future investigation.

References

- 1 Al-Tamimi YZ, Orsi NM, Quinn AC, Homer-Vanniasinkam S, Ross SA. A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology. *World Neurosurg* 2010;73:654–67.
- 2 Arian F, Vilalta J, Minoves T, Moncho D, Vilalta A, Moguer M, *et al.* [Detection of episodes of ischemic tissue hypoxia by means of the combined intraoperative neurophysiologic monitoring with the tissue oxygenation monitoring in aneurysm surgery]. *Neurocirugia (Astur)* 2008;19:113–20.
- 3 Bardt TF, Unterberg AW, Hartl R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of brain tissue PO₂ in traumatic brain injury: effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:153–6.
- 4 Barth M, Woitzik J, Weiss C, Muench E, Diepers M, Schmiedek P, *et al.* Correlation of clinical outcome with pressure-, oxygen-, and flow-related indices of cerebrovascular reactivity in patients following aneurysmal SAH. *Neurocrit Care* 2010;12:234–43.
- 5 Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, *et al.* Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999;30:1402–8.
- 6 Dings J, Meixensberger J, Jager A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery* 1998;43:1082–95.
- 7 Döppner EM, Zauner A, Watson JC, Bullock R. Determination of the ischemic threshold for brain oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:166–9.
- 8 Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, Jr, *et al.* Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery* 2006;59:21–7.
- 9 Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, *et al.* Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke* 2009;40:1963–8.
- 10 Gelabert-Gonzalez M, Fernandez-Villa JM, Ginesta-Galan V. Intra-operative monitoring of brain tissue O₂ (PbtO₂) during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:863–66.
- 11 Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Hadeishi H, Shirane R, Tominaga T, *et al.* Post-operative changes of cerebral circulation and metabolism in the acute stage of low-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2008;30:678–83.
- 12 Jaeger M, Dengl M, Meixensberger J, Schuhmann MU. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2010;38:1343–7.
- 13 Jodicke A, Hubner F, Boker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: prediction of procedure-related ischemic events. *J Neurosurg* 2003;98:515–23.
- 14 Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Gupta AK, Pickard JD, *et al.* Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg* 2002;96:1013–9.
- 15 Koliass AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res* 2009;87:1–11.
- 16 Magge SN, Chen HI, Ramakrishna R, Cen L, Chen Z, Elliott JP, *et al.* Association of a younger age with an increased risk of angiographic and symptomatic vasospasms following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2010;112:1208–15.
- 17 Meixensberger J, Vath A, Jaeger M, Kunze E, Dings J, Roosen K. Monitoring of brain tissue oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2003;25:445–0.
- 18 Ramakrishna R, Stiefel M, Udoetuk J, Spiotta A, Levine JM, Kofke WA, *et al.* Brain oxygen tension and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2008;109:1075–82.
- 19 Ryttefors M, Enblad P, Ronne-Engstrom E, Persson L, Ilodigwe D, Macdonald RL. Patient age and vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2010;67:911–7.
- 20 Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Callen TA, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis for early detection of cerebral hypoxia in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2000;9:e2.

- 21 Schubert GA, Seiz M, Hegewald AA, Manville J, Thome C. Acute hypoperfusion immediately after subarachnoid hemorrhage: a xenon contrast-enhanced CT study. *J Neurotrauma* 2009;26:2225–31.
- 22 Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol* 2011;43:27–40.
- 23 Soehle M, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg* 2004;98:1133–39, table of contents.
- 24 Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 1998;26:1576–81.
- 25 Westermaier T, Jauss A, Eriskat J, Kunze E, Roosen K. Time-course of cerebral perfusion and tissue oxygenation in the first 6 h after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:771–9.
- 26 Yin L, Ma CY, Li ZK, Wang DD, Bai CM. Predictors analysis of symptomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2011;110:175–8.