



Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

APORTACIONES DE LA MONITORIZACIÓN
INTRAOPERATORIA DE LA PRESIÓN TISULAR
DE OXÍGENO EN NEUROCIRUGÍA VASCULAR

Fuat Arikan Abelló

Aportaciones de la Monitorización Intraoperatoria de la Presión Tisular de Oxígeno en Neurocirugía Vasculat

Memoria presentada por Fuat Arikan Abelló para optar al grado de
Doctor en Cirugía

Departament de Cirurgia, Facultat de Medicina

Directores:

Doctorando:

Juan Sahuquillo Barris

Jefe del Servicio de Neurocirugía.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Unidad de Investigación de
Neurocirugía y Neurotraumatología
(UNINN). Institut de Recerca Vall
d'Hebron Hospital.
Profesor titular del Departamento de
Cirugía. Facultad de Medicina.
Univeridad Autònoma de Barcelona.

Fuat Arikan Abelló

Servicio de Neurocirugía.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Unidad de Investigación de
Neurotraumatología y Neurocirugía
(UNINN). Institut de Recerca Vall
d'Hebron Hospital.
Universitat Autònoma de Barcelona.

Jordi Vilalta Castán

Jefe Clínico del Servicio de
Neurocirugía
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Unidad de Investigación de
Neurocirugía y Neurotraumatología
(UNINN). Institut de Recerca Vall
d'Hebron Hospital.

Barcelona, a 14 de enero 2015

En memoria de mi padre.
A mi madre, María y a mis hijos.

Agradecimientos

A María, por haber estado siempre a mi lado, por seguir ilusionándome y hacer que la vida siempre tenga una sonrisa.

A mis hijos, por haberme enseñado una maravillosa nueva forma de vivir y amar.

A mi padre cuya esencia arraiga en mi. Siempre me guió y sigue guiándome en el camino a pesar de ya no estar. A mi madre, por su cariño, bondad y admirable esfuerzo por conseguir el bienestar de todos. A mis hermanos, y a toda mi familia, a la que quiero y me enorgullece pertenecer.

A Juan Sahuquillo por todos los valores que me ha enseñado. Por su confianza y estímulo constante que ha motivado en mí la inquietud del conocimiento más allá de la propia cirugía.

A Jordi Vilalta, a quien le debo los fundamentos y la pasión por la cirugía vascular. Por su amistad y apoyo, y haber estado siempre a mi lado en todos los baches que he tenido fruto de nuestra profesión.

A todos aquellos compañeros y amigos, neurocirujanos, anestesistas, intensivistas y radiólogos, que me han ayudado, no sólo en la elaboración de esta tesis doctoral sino también en el desarrollo de mi vida profesional y personal. A todos los muchos amigos de otras especialidades. A todos vosotros, gracias.

A mis amigos que a pesar de los años y las distancias siguen estando a mi lado.

A todas aquellas otras personas con las que he convivido en el hospital durante todos estos años y han hecho de él un segundo hogar para mí.

La presente Tesis Doctoral está estructurada siguiendo las directrices de la normativa vigente del *Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona* (capítulo II, apartado 18) para la presentación de tesis doctorales (RD 1393/2007).

Los estudios que forman esta Tesis Doctoral pertenecen a una misma línea de investigación, y queda justificada por la gran aportación que ha supuesto la monitorización intraoperatoria de la presión tisular de oxígeno en el estudio de las enfermedades cerebrovasculares.

Los resultados de estos estudios han aportado información novedosa y relevante en este campo y han sido presentados en cuatro artículos originales, publicados en revistas de amplia difusión nacional e internacional

Ayudas recibidas y conflictos de interés

Los autores de los estudios presentados no presentan ningún conflicto de interés en relación con los materiales y métodos utilizados en estos trabajos y los resultados mostrados.

Estos estudios han estado financiados en parte por el Fondo de Investigación Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III) por la beca I08/0480 and FIS PI11/00700, cofinanciada a su vez por el *European Regional Development Fund* (ERDF) otorgada al Dr. J. Sahuquillo.

Abreviaturas

PtiO₂: presión tisular de oxígeno
MAV: Malformaciones Arteriovenosas
EMM: Enfermedad de Moyamoya (EMM)
PIC: presión intracraneal
PAS: presión arterial sistólica
PAD: presión arterial diastólica
FC: frecuencia cardíaca
FiO₂: fracción inspiratoria de O₂
PaO₂ :presión parcial de oxígeno arterial
PaCO₂ :presión parcial de dióxido de carbono arterial
ctHb: concentración de hemoglobina total
FSCr: flujo sanguíneo cerebral regional
BHE: barrera hematoencefálica
NPPB: *normal breakthrough presión de perfusión*
CPP: presión de perfusión cerebral (CPP)
CI: carótida interna
SMM: síndrome de Moyamoya (SMM)
ATS: arteria temporal superficial (ATS)
ACM: arteria cerebral media (ACM)
EDMS: encefaloduromiosinangiosis
Hb: hemoglobina (Hb)
TCE: traumatismo craneoencefálico
ROC: *Receiver Operating Characteristic*
RM: resonancia magnética
ACoA: arteria comunicante anterior
OFT: porción oftálmica
CI: carótida interna
NCCLS: *National Committee for Clinical Laboratory Standards*
CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*
HIC: hematoma intracerebral
ATP: adenosín trifosfato
FSC: flujo sanguíneo cerebral
HIF-1: factor inducible por hipoxia 1

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

PET: tomografía por emisión de positrones

rCMRO₂: consumo metabólico regional de oxígeno

VSCr: volumen sanguíneo cerebral regional

ICG: verde de indocianina

FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*

SPECT: tomografía computarizada por emisión de positrones simple

Índice:

- I. Agradecimientos - **pág. 7**
- II. Presentación - **pág. 11**
- III. Ayudas recibidas y conflictos de interés - **pág. 15**
- IV. Abreviaturas - **pág. 19**
- V. Índice - **pág. 23**

1. Introducción - pág. 29

- 1.1. Monitorización de la presión tisular de oxígeno - **pág. 32**
- 1.2. Monitorización de la presión tisular de oxígeno en las Malformaciones Arteriovenosas - **pág. 36**
- 1.3. Monitorización de la presión tisular de oxígeno en la cirugía de revascularización por Enfermedad de Moyamoya - **pág. 38**
- 1.4. Estudios presentados - **pág. 39**
 - 1.4.1. Malformaciones arteriovenosas - **pág. 39**
 - 1.4.2. Enfermedad de Moyamoya - **pág. 42**

2. Artículos publicados - pág. 45

- 2.1. [Detection of episodes of ischemic tissue hypoxia by means of the combined intraoperative neurophysiologic monitoring with the tissue oxygenation monitoring in aneurysm surgery]. Arikan F, Vilalta J, Minoves T, Moncho D, Vilalta A, Moguer M, Ibarra B, Sahuquillo J. Neurocirugia (Astur). 2008 Apr;19(2):113-20. Spanish. PMID: 18500409 - **pág. 49**
- 2.2. Intraoperative monitoring of brain tissue oxygenation during arteriovenous malformation resection. Arikan F, Vilalta J, Noguer M, Olive M, Vidal-Jorge M, Sahuquillo J. J Neurosurg Anesthesiol. 2014 Oct;26(4):328-41. DOI: 10.1097/ANA. 0000000000000033. PMID: 24492516 - **pág. 59**
- 2.3. [Intraoperative monitoring of oxygen tissue pressure: Applications in vascular neurosurgery]. Arikan F, Vilalta J, Torne R, Chocron I, Rodriguez-Tesouro A, Sahuquillo J. Neurocirugia (Astur). 2014 Nov-

Dec;25(6):275-85. DOI: 10.1016/j.neucir.2014.03.003. Epub 2014 Jun 14. Spanish. PMID: 24934513

- **pág. 75**

2.4. Rapid resolution of Brain Ischemic Hypoxia After Cerebral Revascularization in Moyamoya Disease. Arikan F, Vilalta J, Torne R, Noguer M, Lorenzo-Bosquet C, Sahuquillo J. Neurosurgery. In press. Accepted on October 27, 2014. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000609 PMID: 25584958 - **pág. 89**

3. Resultados y discusión - pág. 101

3.1. Monitorización intraoperatoria de la presión tisular de oxígeno y umbrales de hipoxia tisular - **pág. 105**

3.1.1. Grupo control - **pág. 106**

3.1.1.1. Test de hiperoxia - **pág. 107**

3.1.1.2. Ratio PtiO₂/PaO₂ - **pág. 109**

3.2. Malformaciones Arteriovenosas - **pág. 111**

3.2.1. Parámetros de oxigenación en el área de riesgo - **pág. 112**

3.2.2. Parámetros de oxigenación en el área de referencia - **pág. 115**

3.2.3. Complicaciones quirúrgicas y presión tisular de oxígeno - **pág. 115**

3.2.4. Discusión - **pág. 116**

3.2.4.1 Monitorización de la presión tisular de oxígeno y umbrales de hipoxia - **pág. 117**

3.2.4.2 Oxigenación cerebral en el área de riesgo - **pág. 119**

3.2.4.3. Oxigenación en el área de referencia ipsilateral a la Malformación Arteriovenosa - **pág. 122**

3.2.4.4. El efecto quirúrgico de la resección de la Malformación Arteriovenosa - **pág. 123**

3.3. Enfermedad de Moyamoya - **pág. 124**

3.3.1. Protocolo quirúrgico de revascularización cerebral en la Enfermedad de Moyamoya - **pág. 124**

3.3.2. Estudios preoperatorios - **pág. 125**

3.3.3. Resultados - **pág. 125**

3.3.3.1. Monitorización intraoperatoria de la presión tisular de oxígeno y umbrales de hipoxia - **pág. 127**

3.3.3.1.1. Parámetros de oxigenación basales - **pág. 127**

3.3.3.1.2. Parámetros de oxigenación tras completarse la anastomosis - **pág. 128**

3.3.3.1.3. Cambios en los parámetros de oxigenación - **pág. 128**

3.3.4. Discusión - **pág. 129**

3.3.4.1. Monitorización intraoperatoria en la Enfermedad de Moyamoya - **pág. 129**

3.3.4.2. Revascularización directa: anastomosis arteria temporal superficial – arteria cerebral media - **pág. 130**

4. Conclusiones - pag. 133

VI. Bibliografía - **pág. 137**

1. Introducción

La patología neuroquirúrgica vascular cerebral ha experimentado en los últimos años grandes cambios motivados, en gran parte, por el rápido avance de las técnicas endovasculares. Esto está produciendo que la patología quirúrgica esté cambiando de perfil, disminuyendo el volumen global de pacientes candidatos a cirugía y aumentando la complejidad de los mismos. Como consecuencia directa de estos cambios, se exige que los resultados del tratamiento quirúrgico sean auditados y sus complicaciones reducidas al mínimo.

Una de las principales complicaciones de la neurocirugía vascular es la aparición de eventos isquémicos, los cuales podrían ser en gran parte evitados mediante una correcta neuromonitorización intraoperatoria. Estas complicaciones se deben fundamentalmente a oclusiones permanentes —y a menudo accidentales o inadvertidas— de arterias relacionadas con el proceso a tratar.

Con el objetivo de detectar intraoperatoriamente los fenómenos isquémicos se han utilizado diferentes sistemas de monitorización, como los potenciales evocados somatosensoriales, potenciales evocados motores, potenciales evocados auditivos de tronco cerebral, electroencefalografía, índice biespectral, sonografía por doppler, espectroscopia por infrarrojos, videoangiografía con verde de indocianina, angiografía intraoperatoria, saturación yugular de oxígeno y monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂). La utilización de todos estos sistemas viene dada por el hecho de que no existe un sistema ideal, pudiendo tener cada uno de ellos un papel en la neuromonitorización intraoperatoria.

La experiencia adquirida en nuestro centro nos ha permitido mostrar como la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ constituye un método sencillo, poco invasivo, altamente sensible y fiable para la detección de las lesiones isquémicas relacionadas con la cirugía neurovascular. A su vez, la detección precoz de estas lesiones permite una rápida resolución de la causa que los ha originado y de esta forma

evitar en muchos casos la evolución de la isquemia a un infarto establecido.

La aplicación de esta técnica en la neurocirugía vascular nos ha permitido demostrar que se trata de una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico inmediato de la isquemia intraoperatoria y profundizar en el conocimiento fisiopatológico de dos entidades extremadamente complejas como las Malformaciones Arteriovenosas (MAVs) y la Enfermedad de Moyamoya (EMM).

1.1. MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN TISULAR DE OXÍGENO

La monitorización intraoperatoria de la P_{tiO_2} (**Figura 1**) se hizo mediante la colocación de uno o dos electrodos polarográficos tipo Clark (CC1.2, Neurocare Integra, Plainsboro, NJ, EE.UU.) conectados a un monitor con doble entrada de P_{tiO_2} (sistema Licox[®] CMP, Integra Neurocare, Plainsboro, NJ, EE.UU.).

Los datos obtenidos durante la cirugía fueron procesados en tiempo real y mostrados gráficamente en un ordenador portátil conectado al monitor doble de presión tisular.

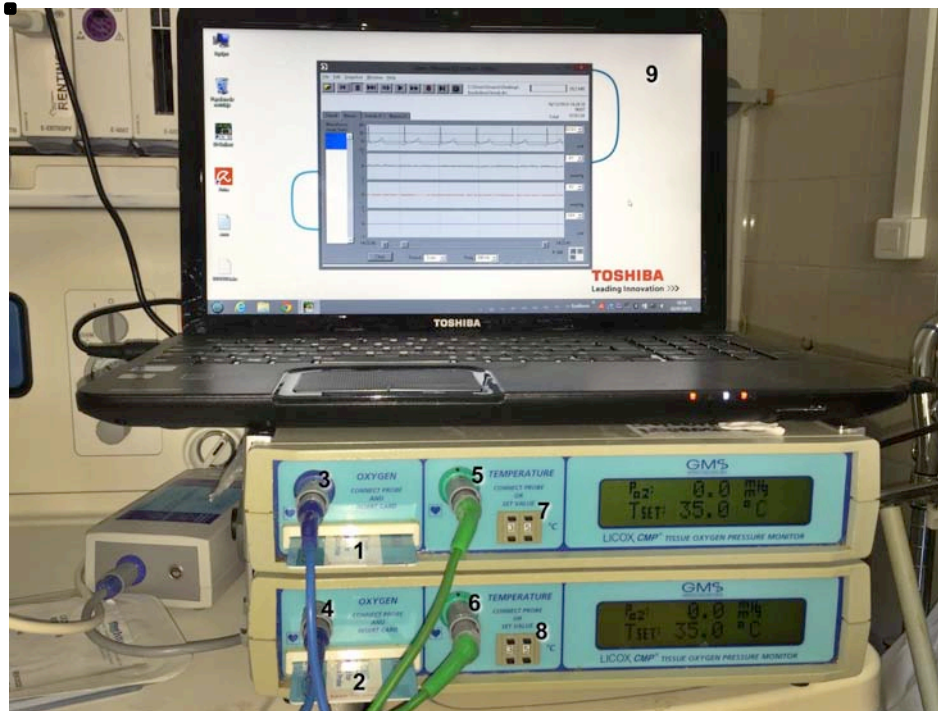


Figura 1. Imagen del panel frontal del monitor Licox conectado al ordenador para la recogida de los datos. En las ranuras de la derecha del monitor se introduce las tarjetas que contienen la información sobre la calibración de cada sensor (1 y 2). El monitor permite la conexión simultánea de un sensor de P_{tiO_2} (3 y 4) y de un sensor de temperatura (5 y 6). El sensor de temperatura es opcional, aunque el monitor requiere esta variable de forma obligatoria para proporcionar valores fiables de P_{tiO_2} . Si no se utiliza un sensor de temperatura esta información debe introducirse de forma manual (7 y 8). El ordenador conectado a ambos monitores recoge y almacena la información.

El sistema Licox[®] constituye el paradigma de los sensores de oximetría tisular. Este sistema utiliza una modificación de un electrodo polarográfico convencional de tipo Clark, constituido por un ánodo y un cátodo incluidos dentro de una membrana permeable al O_2 que contiene una solución electrolítica. Esta solución en contacto con el O_2 genera una corriente eléctrica proporcional al contenido de O_2 disuelto, hecho que lo diferencia con los otros sistemas de monitorización de la

PtiO₂ como son el sistema Neurotrend[®] o Neurovent-PTO[®] (**Figura 2**).

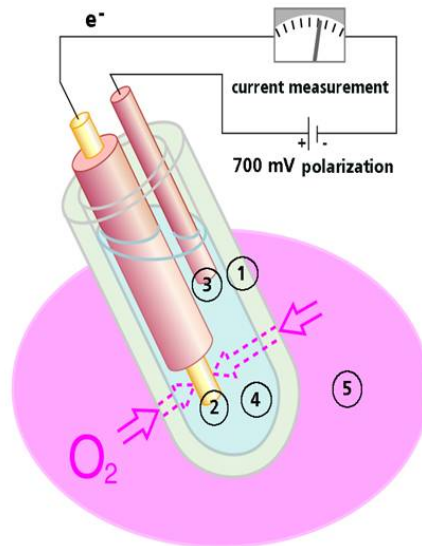


Figura 2. El electrodo de Clark consta de una membrana semipermeable al oxígeno (1) que recubre un cátodo (2) y un ánodo (3) bañados en una solución electrolítica (4), que a un potencial determinado genera una corriente electrónica proporcional a la presión parcial de oxígeno en el tejido (5). Figura incluida con la autorización de Integra Neurocare.

El sistema Neurotrend[®] (Multiparameter Intravascular Sensor, Biomedical Sensors, Malvern, PA) ^{16,38,55} introducido en 1999 y dejado de comercializar en 2004, permitía la monitorización simultánea de varios parámetros a través de un único sensor (O₂, CO₂, pH y temperatura). Éste monitorizaba la presión parcial de O₂ mediante un método colorimétrico y no polarográfico, por lo que su fiabilidad fue cuestionada ^{16,40}. En el momento actual, en el ámbito clínico también está disponible el sensor Neurovent-PTO[®] (Raumedic Oxygen Measurement System, Rehau, Münchberg, Germany), capaz de medir la presión intracraneal (PIC), la PtiO₂ y la temperatura a través de un

único catéter ^{16,37,94,99,131}. Sin embargo, dado que este sistema también está basado en métodos colorimétricos, ambos sistemas — polarográfico y colorimétrico—, no pueden ser considerados equiparables tal y como han demostrado estudios recientes en los que ambos sensores difieren en los valores de sus lecturas. De todas formas, este último sensor podría ser de gran utilidad en el paciente pediátrico, puesto que permite una monitorización multimodal a partir de un único catéter y reduce por lo tanto la invasividad de la monitorización ^{16,37,99,131}.

En la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ es después de la craneotomía y apertura de la duramadre cuando se procede a la colocación de del catéter polarográfico tipo Clark. Es fundamental la correcta selección del área a estudiar, puesto que el principal inconveniente de la monitorización de la PtiO₂ es que es un sistema de monitorización regional, y por tanto no permite detectar alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en otros territorios vasculares. Es por lo tanto esencial en este tipo de monitorización —donde el objetivo es detectar situaciones de isquemia inducidas por la técnica quirúrgica—, la correcta selección del territorio o territorios vasculares a monitorizar. La monitorización de un territorio diferente al de la arteria comprometida, podría provocar falsos negativos ^{8,36,47,60,98}.

Los datos obtenidos de todas las monitorizaciones fueron recogidos y almacenados en un ordenador portátil y para los análisis estadísticos fueron exportados a bases de datos de Microsoft Excel (versión 2000, Microsoft Corporation, Redmont, Washington, EE.UU.) diseñadas específicamente para cada estudio. En todos los casos se incluyeron los datos clínicos (edad, sexo, presentación clínica, etc.) y datos intraoperatorios recogidos al inicio y periódicamente durante el procedimiento quirúrgico: temperatura, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC), el volumen inspiratorio, la fracción inspiratoria de O₂ (FiO₂), la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂), presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), el hematocrito y la concentración total de hemoglobina (ctHb).

1.2. MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN TISULAR DE OXÍGENO EN LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

En el estudio intraoperatorio de las malformaciones arteriovenosas se realizó la monitorización simultánea de dos áreas. La primera área fue etiquetada como “área de riesgo”. Este catéter fue colocado en un área del cerebro adyacente al *nidus* de la MAV y fue insertado a una profundidad de 20-25 mm en la región del cerebro seleccionada correspondiente al territorio vascular nutrido por la MAV. La distancia entre el *nidus* malformativo y el punto de entrada del catéter fue en todos los casos inferior a 20 mm. (**Figura 3**). El objeto de este primer catéter fue monitorizar la oxigenación cerebral en el área adyacente a la malformación durante la resección de la MAV, y permitir a su vez, la detección de los episodios de hipoxia isquémica inducida por oclusiones inadvertidas de los denominados “vasos de paso” relacionados con la MAV.

La segunda área de estudio de las MAV fue etiquetada como “área de referencia” donde se colocó un segundo catéter denominado a su vez "catéter de referencia". Este se insertó en el área accesible de tejido cerebral sano cuya irrigación no dependía de ningún territorio vascular relacionado con la MAV. Este catéter, situado lo más alejado posible del *nidus* de la MAV, estuvo siempre a una distancia superior o igual a 4 cm. (**Figura 3**). El propósito de este segundo catéter fue proporcionar información sobre el estado de oxigenación del cerebro distante y teóricamente "no afectado". En los casos en los que la craneotomía practicada no permitió el acceso a un área vascular cerebral no relacionada con la MAV no se insertó un catéter de referencia.

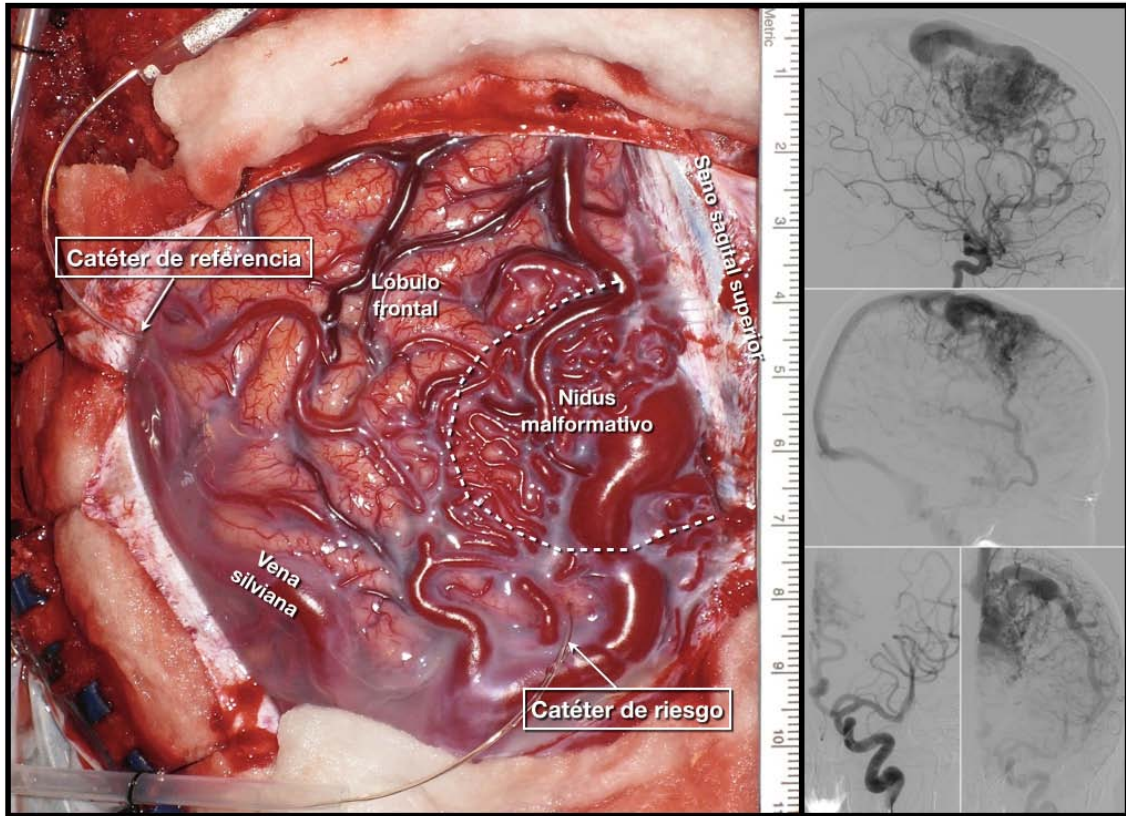


Figura 3. Ejemplo de monitorización de la PtiO₂ en un paciente intervenido por una MAV cortical frontal izquierda. En la derecha se han seleccionado cuatro imágenes correspondientes al estudio angiográfico en fase arterial y venosa de la arteria carótida izquierda en las proyecciones lateral y anteroposterior. La angiografía muestra una MAV cortical izquierda nutrida por ramas de la arteria cerebral anterior. El *nidus* es compacto, presenta un drenaje venoso superficial a la vena silviana y al seno sagital superior, y tiene un diámetro máximo de 40 mm. La imagen de la izquierda muestra la colocación de los dos catéteres y su posicionamiento en relación a la MAV. El primer catéter (catéter de Riesgo) se sitúa adyacente al *nidus* malformativo y distalmente al territorio vascular nutricio de la MAV. La distancia entre el *nidus* y el punto de inserción del catéter fue siempre inferior a 20 mm. El segundo catéter (catéter de referencia) se encuentra en el área accesible de cerebro expuesto más lejano a la MAV. En el ejemplo mostrado el área seleccionada depende del territorio de la arteria cerebral media.

1.3. MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN TISULAR DE OXÍGENO EN LA CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN POR ENFERMEDAD DE MOYAMOYA

En la cirugía de revascularización por EMM la colocación del catéter se realizó una vez abierta la duramadre e identificada la arteria cortical seleccionada como receptora de la anastomosis. Al igual que en todos los casos de monitorización intraoperatoria de la PtiO₂, los sensores se insertaron a 20-25 mm de profundidad en la zona cerebral seleccionada. La distancia entre la arteria receptora y el punto de entrada del catéter siempre fue inferior a 30 mm. **(Figura 4).**

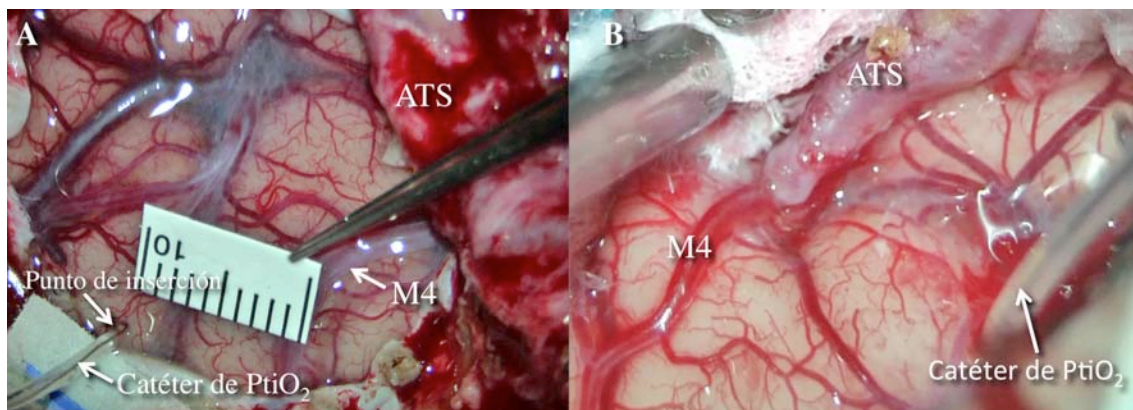


Figura 4. Imágenes intraoperatorias tras la craneotomía y apertura dural en dos paciente sometidos a cirugía de revascularización por Enfermedad de Moyamoya. En la imagen de la izquierda se muestra la relación entre el punto de inserción del catéter polarográfico y la arteria receptora de la anastomosis. En todos los casos monitorizados esta distancia fue siempre inferior a 30 mm. La imagen de la derecha muestra una vista final después de completar la anastomosis. (ATS: arteria temporal superficial, M4: porción M4 cortical de la arteria cerebral media)

1.4. ESTUDIOS PRESENTADOS

En dos de los cuatro trabajos presentados resumimos nuestra experiencia en el uso de la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ en diferentes campos de la patología vascular cerebral: cirugía aneurismática, cirugía de revascularización cerebral en cirugía aneurismática, cirugía de revascularización en isquemia cerebral crónica y cirugía de las MAV cerebrales ^{8,10}.

Para el estudio de las MAV y de la EMM estudiamos además la PtiO₂ en un grupo control para la obtención de intervalos de referencia en la relación entre la PtiO₂ y PaO₂. Estos intervalos sólo estaban disponibles en modelos experimentales en mamíferos. Este sub-estudio se llevó a cabo en un grupo de 16 pacientes sometidos a cirugía electiva para el clipaje quirúrgico de aneurismas incidentales siguiendo el mismo protocolo anestésico. Estos pacientes no tenían en ningún caso patología cerebrovascular a excepción del aneurisma u otra patología neurológica previa. Estos resultados se publicaron en el *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* ⁹.

1.4.1. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Las MAV cerebrales constituyen una patología vascular caracterizada por la presencia de arterias anormalmente dilatadas que desembocan directamente en venas también anómalas (arterializadas), sin la interposición normal de una red capilar entre ellas. El capilar normal es sustituido por un ovillo enmarañado de vasos sanguíneos denominado *nidus* malformativo. En éste existe un paso directo de sangre arterial a la vena ocasionando una reducción significativa en el flujo sanguíneo

cerebral regional (FSCr) del tejido cerebral circundante, pudiendo ocasionar una situación de hipoxia tisular ^{19,28,86}. El mecanismo de este fenómeno, conocido como de "robo" o de hipoxia por *shunt*, se debe a que la MAV no participa en el intercambio de gases y por tanto actúa como un verdadero cortocircuito anatómico al existir una preferencia del paso de sangre a través de los canales de baja resistencia de la MAV. Esto hace que la sangre arterial evite el lecho capilar del tejido circundante a la MAV ocasionando una situación de hipoxia isquémica o por *shunt* en el cerebro adyacente ^{28,29,71,114,115}. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con MAV no presentan síntomas isquémicos, lo que sugiere que existan medidas adaptativas en el cerebro que rodea a la MAV.

Históricamente, muchas de las complicaciones postquirúrgicas han sido atribuidas a las alteraciones del FSCr del cerebro que rodea a la MAV ocasionadas por la exclusión quirúrgica o endovascular de la misma ^{28,86,92,111}. La eliminación quirúrgica de la MAV ocasiona un cierre brusco del cortocircuito existente y produce una normalización brusca del FSCr en un tejido cerebral crónicamente hipoperfundido y una autorregulación alterada. Esto induce una respuesta hiperémica repentina y una sobrecarga hidrostática sobre la microcirculación que puede producir alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y provocar edema cerebral o/y hemorragias que se traducen en el deterioro neurológico que presentan algunos pacientes tras la exclusión de la MAV.

Spetzler et al. fueron los primeros en describir este fenómeno en 1978 denominándolo "*normal perfusion pressure breakthrough*" (NPPB) ¹¹¹. Spetzler et al. postulan que las MAVs causan una reducción crónica de la presión de perfusión cerebral (CPP) en el cerebro circundante, induciendo una vasodilatación compensatoria máxima que ocasiona una pérdida completa de la autorregulación y de la reactividad al CO₂. La teoría de la NPPB se basa en el supuesto de que la vasoparálisis parcial o completa de estas zonas hipoperfundidas persiste después de la

resección de las MAVs y que los vasos vasopléjicos no puede compensar el aumento repentino del FSCr.

Cabe destacar sin embargo, que a pesar de ser una entidad reportada tanto en estudios clínicos como experimentales, es un fenómeno que aparece en menos del 5% de los pacientes ¹³². Así pues, el NPPB aparece de forma infrecuente y los estudios que han investigado su fisiopatología carecen a menudo de suficiente poder estadístico ¹³². Además, investigaciones recientes han cuestionado la coexistencia de alteraciones de la autorregulación y de la reactividad al CO₂ en el cerebro perilesional, así como también cuestionan la aparición de una fase hiperémica en el tejido que rodea a la MAV resecada ^{24,135}. También se ha demostrado que la respuesta de autorregulación en las regiones hipoperfundidas no se encuentra abolida, sino que los umbrales superior e inferior se hallan desplazados hacia la izquierda, y por tanto contradice la hipótesis de que la hipotensión crónica produce vasoparálisis ¹³³. Otros estudios han demostrado una recuperación postoperatoria rápida de la reactividad al CO₂ o incluso una reactividad al CO₂ preservada en los vasos circundantes a la MAV, tanto antes como después de la resección quirúrgica de la misma ^{1,22,74,134}.

Debido a la naturaleza compleja de la fisiopatología de las MAVs y las dificultades y limitaciones de los estudios humanos, sigue existiendo serias limitaciones en la interpretación de la fisiopatología de los acontecimientos que ocurren en el tejido circundante alrededor de las MAVs y del fenómeno de NPPB.

La importancia de nuestro trabajo radica en que hasta la fecha solamente existía un número muy limitado de estudios que llevaban a cabo la monitorización intraoperatoria de la oxigenación del tejido cerebral durante la resección microquirúrgica de la MAV en un intento de entender estos fenómenos e identificar los patrones de oxigenación cerebral alrededor de la misma ^{19,42}. Nuestro trabajo detecta un patrón habitual de hipoxia tisular que revierte tras la extirpación quirúrgica y,

también, que la resección quirúrgica suele inducir una respuesta hiperémica moderada y poco significativa. Sin embargo, nuestros estudios no han podido demostrar ninguna relación consistente entre los datos de neuromonitorización y las complicaciones postoperatorias. Además, presentamos por primera vez los cambios en la oxigenación cerebral producidos durante la resección quirúrgica en áreas sanas y alejadas de la MAV.

1.4.2. ENFERMEDAD DE MOYAMOYA

La EMM es un trastorno cerebrovascular caracterizado por la oclusión progresiva de ambas arterias carótidas internas (CIs) terminales y una hipertrofia y proliferación compensadora de las arterias lenticuloestriadas que establecen una circulación colateral ^{18,35}. El término EMM se reserva para casos de etiología desconocida. El síndrome de Moyamoya (SMM) hace referencia a una condición muy similar, pero en esta existe una causa subyacente como puede ser la arteriosclerosis, la radioterapia, el síndrome de Down, la meningitis, o la enfermedad de células falciformes. En el SMM se produce una estenosis u oclusión progresiva unilateral o bilateral de las CIs intracraneales con el desarrollo secundario de una red vascular compensatoria ^{34,107}. Takeuchi y Shimizu fueron los primeros en describir esta enfermedad en la literatura en 1957 en un paciente con "hipoplasia de las arterias CIs bilaterales" ¹¹⁹. El término de moyamoya se introdujo por primera vez en 1969, cuando Suzuki y Takaku la utilizan de acuerdo a la expresión japonesa *moyamoya* ("nube de humo") para describir el aspecto angiográfico característico de las arterias colaterales que se desarrollan en esta enfermedad ¹¹⁷.

La EMM es más común en los niños, en donde habitualmente debuta con cuadros isquémicos. En los adultos, el inicio puede deberse a

cuadros isquémicos o hemorrágicos, con una mayor incidencia en la tercera y cuarta década de la vida ^{18,62,107}. La eficacia de la revascularización cerebral ha sido recientemente validada en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado en pacientes con formas de EMM hemorrágica. Sin embargo, a pesar de la falta de evidencia sólida sobre el beneficio de la cirugía en las formas isquémicas de la EMM, la cirugía de revascularización cerebral para la prevención de eventos isquémicos se recomienda en base a grandes series de casos ^{6,49-51,58,81,85,137}.

Numerosas técnicas se han descrito para la revascularización cerebral, todo ellas dirigidas a aumentar el flujo sanguíneo colateral en las áreas hipoperfundidas. La revascularización cerebral directa mediante la anastomosis entre la arteria temporal superficial (ATS) y una rama cortical de la arteria cerebral media (ACM) asociada o no a una técnica de revascularización indirecta es el tratamiento quirúrgico estándar para la EMM ^{12,20,57,110,113,136}.

En nuestro centro, los pacientes sintomáticos con EMM y reserva vascular agotada se tratan con técnicas de revascularización cerebral. Nosotros utilizamos el doble enfoque propuesto por Matsushima et al. que consiste en la realización de una anastomosis entre la ATS y una rama cortical de la ACM (Revascularización directa o *bypass* arterial directo ATS-ACM) y la revascularización simultánea (revascularización indirecta) mediante una encefaloduromiosinangiosis (EDMS) ⁷⁶.

Varias técnicas diagnósticas proporcionan información preoperatoria sobre el estado de la perfusión cerebral y la presencia de mecanismos de compensación capaces de predecir futuros eventos isquémicos antes y después de la revascularización cerebral ^{48,52,61,65,66,75,84,89,93,97,104,121,122}. Sin embargo, la utilidad de la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ mediante el uso de sondas polarográficas de tipo Clark en la cirugía de revascularización cerebral por isquemia cerebral crónica en la EMM no había sido descrita hasta la fecha.

El objetivo principal de este último estudio fue describir los valores basales de oxigenación cerebral en pacientes con EMM antes de la revascularización y los cambios inmediatos que el procedimiento quirúrgico induce en el cerebro isquémico mediante la monitorización intraoperatoria de PtiO₂. Nuestra hipótesis de trabajo fue que la revascularización, cuando es efectiva, mejora rápidamente la oxigenación cerebral. Un objetivo secundario fue demostrar que la monitorización de la PtiO₂ es una herramienta de gran utilidad para verificar la eficacia del procedimiento de revascularización y obtener una mejor comprensión de la fisiopatología de la isquemia cerebral en la EMM.

2. Artículos publicados

2.1. [Detection of episodes of ischemic tissue hypoxia by means of the combined intraoperative neurophysiologic monitoring with the tissue oxygenation monitoring in aneurysm surgery]. Arikan F, Vilalta J, Minoves T, Moncho D, Vilalta A, Moguer M, Ibarra B, Sahuquillo J. Neurocirugia (Astur). 2008 Apr;19(2):113-20. Spanish. PMID: 18500409

2.2. Intraoperative monitoring of brain tissue oxygenation during arteriovenous malformation resection. Arikan F, Vilalta J, Noguer M, Olive M, Vidal-Jorge M, Sahuquillo J. J Neurosurg Anesthesiol. 2014 Oct;26(4):328-41. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000033. PMID: 24492516

2.3. [Intraoperative monitoring of oxygen tissue pressure: Applications in vascular neurosurgery]. Arikan F, Vilalta J, Torne R, Chocron I, Rodriguez-Tesouro A, Sahuquillo J. Neurocirugia (Astur). 2014 Nov-Dec;25(6):275-85. DOI: 10.1016/j.neucir.2014.03.003. Epub 2014 Jun 14. Spanish. PMID: 24934513

2.4. Rapid resolution of Brain Ischemic Hypoxia After Cerebral Revascularization in Moyamoya Disease. Arikan F, Vilalta J, Torne R, Noguer M, Lorenzo-Bosquet C, Sahuquillo J. Neurosurgery. In press. Accepted on October 27, 2014. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000609 PMID: 25584958.

[Detection of episodes of ischemic tissue hypoxia by means of the combined intraoperative neurophysiologic monitoring with the tissue oxygenation monitoring in aneurysm surgery]

Arikan F, Vilalta J, Minoves T, Moncho D, Vilalta A, Moguer M, Ibarra B, Sahuquillo J.

Neurocirugia (Astur). 2008 Apr;19(2):113-20. Spanish. PMID: 18500409

DetECCIÓN DE EPISODIOS DE HIPOXIA TISULAR ISQUÉMICA MEDIANTE LA MONITORIZACIÓN NEUROFISIOLÓGICA INTRAOPERATORIA COMBINADA CON LA MONITORIZACIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN LA CIRUGÍA ANEURISMÁTICA

F. Arikan; J. Vilalta; T. Minoves*; D. Moncho*; A. Vilalta**; M. Noguer***; B. Ibarra**** y J. Sahuquillo

Servicios de Neurocirugía, *Neurofisiología, ***Anestesiología y Reanimación, y ****Unidad de Neurorradiología Intervencionista. Hospital Universitario Vall d'Hebron. **Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN), Institut de Recerca Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona.

Resumen

Introducción. La neuromonitorización intraoperatoria en la cirugía aneurismática puede ser de gran utilidad para determinar posiciones inadecuadas del clip que ocasionen un compromiso parcial o completo del flujo sanguíneo cerebral en los territorios vasculares irrigados por las arterias relacionadas con el aneurisma. La visualización directa de estas arterias tras la aplicación del clip quirúrgico puede ser insuficiente para detectar esta situación potencialmente deletérea. El conocimiento precoz de esta circunstancia permitiría al neurocirujano corregirla y evitar así la hipoxia tisular cerebral isquémica. Mostramos, con el ejemplo de un caso clínico, la utilidad de la monitorización intraoperatoria de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂) y de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) para la detección de estas situaciones.

Caso clínico. Presentamos el caso de una mujer de 62 años de edad, que debutó con una hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático. La arteriografía cerebral demostró la existencia de un aneurisma de la arteria comunicante posterior izquierda que fue tratado inicialmente por vía endovascular con exclusión parcial del aneurisma. Por este motivo se decidió completar el tratamiento mediante cirugía programada. La paciente fue monitorizada intraoperatoriamente con un sensor de PtiO₂ situado en el área de riesgo y con PESS. Tras la colocación del clip se produjo una rápida caída de la presión parcial de oxígeno, así como disminución de la amplitud del potencial cortical del nervio tibial posterior izquierdo. El conocimiento de esta situación, permitió detectar un atrapamiento de la arteria comunicante posterior. Tras corregir esta situación reposicionando el clip quirúrgico, ambas variables recuperaron sus valores basales.

Conclusiones. La monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ combinada con la monitorización neurofisiológica durante la cirugía aneurismática ofrece, de una

forma rápida y fiable, la detección precoz de fenómenos isquémicos ocasionados por mal posicionamiento del clip quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Hemorragia subaracnoidea. Neurocirugía vascular. Monitorización intraoperatoria. Presión tisular de oxígeno. Potenciales evocados somatosensoriales.

Detection of episodes of ischemic tissue hypoxia by means of the combined intraoperative neurophysiologic monitoring with the tissue oxygenation monitoring in aneurysm surgery

Summary

Introduction. Intraoperative neuromonitoring in aneurysm surgery can be very useful to determine inadequate positions of the vascular clip that cause partial or complete compromise of the cerebral sanguineous flow in the vascular territories irrigated by the arteries related to aneurysm. The direct visualization of these arteries after the application of the surgical clip can be insufficient in detecting this potentially detrimental situation. Knowing this circumstance on the onset would allow the neurosurgeon to correct it and to avoid, therefore, cerebral ischemic tissue hypoxia. We show the utility of the intraoperative monitoring of the oxygen tissue pressure (PtiO₂) and the somatosensorial evoked potential (SSEP) for the detection of these situations with the example of a clinical case.

Clinical case. We present the case of a 62 year-old woman, that presented with subarachnoid hemorrhage of aneurysmal origin. The cerebral arteriography demonstrated the existence of an aneurysm of the posterior communicating artery that was treated initially by endovascular procedure with partial exclusion of the aneurysm. For this reason it was decided to complete the treatment with a programmed surgery. The patient was put on an intraoperative monitoring system with a PtiO₂ sensor located in the risk area and with SSEP.

Recibido: 19-02-07. Aceptado: 6-07-07

After positioning the surgical clip the partial oxygen pressure decreased rapidly, as well as the amplitude of the cortical potential of the left posterior tibial nerve. The knowledge of this situation allowed the detection of a trapped posterior communicating artery. After correcting this situation by replacing the surgical clip, both variables recovered to their basal values.

Conclusions. The intraoperative P_{tiO_2} monitoring, combined with neurophysiologic monitoring during aneurysm surgery offers a fast and trustworthy form of early detection of ischemic phenomena caused by bad positioning of the surgical clip.

KEY WORDS: Subarachnoid hemorrhage. Vascular neurosurgery. Intraoperative monitoring. Oxygen tissue pressure. Somatosensory evoked potentials.

Introducción

La aparición de acontecimientos isquémicos intraoperatorios o postoperatorios, debidos a la oclusión accidental (parcial o completa) de una o varias de las arterias relacionadas con un aneurisma cerebral, es una de las principales causas de mal pronóstico relacionadas con la propia técnica quirúrgica. La especial atención del cirujano a las arterias relacionadas con el aneurisma durante el clipaje del cuello y la revisión meticulosa de la situación del mismo después de su colocación pueden ser maniobras insuficientes para detectar una reducción significativa del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) que provoquen lesiones isquémicas postquirúrgicas. Es por tanto importante durante los procedimientos neurovasculares, utilizar técnicas sensibles y específicas que permitan alertar al neurocirujano de forma precoz y fiable de la existencia de estas situaciones isquémicas.

Presentamos un caso práctico, en el que se pone de manifiesto que las técnicas de monitorización intraoperatoria con sensores de presión parcial de oxígeno (P_{tiO_2}) junto a la monitorización neurofisiológica constituyen métodos sensibles y fiables que permiten detectar de una forma inmediata los fenómenos isquémicos relacionados con estos procedimientos neuroquirúrgicos.

Caso clínico

La paciente que presentamos, de 62 años de edad, tenía antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión mayor. Había sido encontrada por sus familiares inconsciente en su domicilio. En el examen neurológico inicial realizado por el servicio de emergencias médicas (SEM) presentaba una puntuación inicial de cuatro puntos en la escala de coma de Glasgow. La TC cerebral a su ingreso en nuestro centro

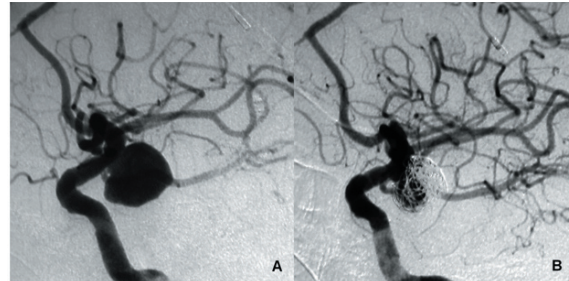


Figura 1. Arteriografía cerebral: A) Estudio angiográfico, carótida interna izquierda: A nivel de la salida de la arteria comunicante posterior izquierda se evidencia la existencia de un aneurisma de 15 mm de diámetro. La arteria comunicante posterior muestra una buena separación respecto al cuello aneurismático. B) Control angiográfico inmediato que muestra una embolización parcial del aneurisma.



Figura 2. La compactación de los coils a nivel de la cúpula aneurismática permite visualizar perfectamente el cuello del aneurisma.

objetivó la existencia de una hemorragia subaracnoidea masiva, con invasión del sistema ventricular (Grado 4 de Fisher) e hidrocefalia.

El mismo día del ingreso se procedió a la colocación de un drenaje ventricular externo, asociado a un sensor de presión intracraneal tipo Camino (Integra Neurosciences, Plainsboro, NJ, USA) y se le realizó un estudio de angio-TC y una arteriografía cerebral. Ambas pruebas objetivaron la presencia de un aneurisma de 16 mm de diámetro máximo, localizado a nivel de la arteria comunicante posterior izquierda. Dada la mala situación clínica de la enferma y a pesar de las características radiológicas del aneurisma

se optó por el tratamiento endovascular con el que se consiguió una embolización parcial del aneurisma (Figura 1). Un mes más tarde, mientras permanecía todavía en la unidad de cuidados intensivos, consciente, parcialmente desorientada y sin déficits neurológicos focales, se realizó una arteriografía cerebral de control. La paciente era todavía portadora de un drenaje ventricular externo con un débito alto de LCR. En el nuevo estudio se observó la oclusión parcial del aneurisma que presentaba una compactación de los coils en la cúpula aneurismática, visualizándose sin embargo, la permeabilidad del cuello del aneurisma (Figura 2). Dada la evolución clínica favorable, se decidió la intervención quirúrgica para la exclusión completa del aneurisma.

Estudio neurofisiológico preoperatorio

Se le practicaron potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) el día previo a la cirugía. Presentaba unas respuestas neurofisiológicas de características adecuadas para la monitorización intraoperatoria de PEATC y de PESS.

Intervención quirúrgica

El día 4 de noviembre de 2005 fue intervenida de forma electiva bajo anestesia general. A la llegada de la enferma a quirófano se procedió a la monitorización no invasiva (ECG, TA incruenta y pulsioximetría), seguidamente se realizó la inducción anestésica con fentanilo (150 µgr), propofol (175 mg) y atracurio (30mg). La intubación se realizó mediante un tubo anillado de 7,5 mm. de diámetro iniciándose ventilación en modo control de volumen con una FiO_2 de 0,62%, un VT 600cc y una FR de 9/minuto. Una vez anestesiada, se monitorizó la temperatura esofágica, la capnografía y la diuresis. Se procedió a la cateterización de la arteria radial izquierda para el control de la TA y la vena basilíca izquierda para el control de la PVC. En el momento de la fijación del cabezal se inyectaron 300µg de fentanilo y 50 mg de propofol. El mantenimiento anestésico se realizó con remifentanilo endovenoso a 0,1-0,2 µg.K⁻¹ min⁻¹ y desflurano al 3%. Se procedió a la monitorización intraoperatoria neurofisiológica con PESS y PEATC, y monitorización intraoperatoria de la $PtIO_2$. Durante la intervención se evitaron los bolus de fármacos y el mantenimiento anestésico se realizó sin perfusión de relajante muscular. Los parámetros respiratorios se modificaron según gasometrías, manteniendo siempre una $PaCO_2$ de alrededor de 35 mmHg. La paciente se mantuvo estable durante toda la intervención.

Monitorización intraoperatoria neurofisiológica

La monitorización intraoperatoria se realizó utilizando

un aparato de registro con programa de monitorización intraoperatoria Keypoint® de 4 canales y estimulador dual (Medtronic A/S, Copenhagen, Denmark). Durante la cirugía se monitorizó de forma continua la integridad funcional de las vías sensitivas, mediante el estudio de los PESS de ambos nervios tibiales posteriores. La estimulación se efectuó mediante electrodos de superficie situados en zona retromaleolar interna. Los registros se realizaron a nivel cortical en Cz-Fpz según el sistema internacional 10-20. Este sistema 10-20 es el método más ampliamente utilizado para describir la localización de los electrodos subcutáneos en el cuero cabelludo. Este método se basa en la relación entre la localización de un electrodo y el área de córtex cerebral subyacente. Cada sitio tiene una letra (para identificar la región cerebral) y un número u otra letra para identificar la localización hemisférica. Las letras usadas son: "F" para el lóbulo Frontal, "T" para el temporal, "C" para el vertex, "P" para el parietal y, "O" para el lóbulo occipital. Los números pares (2, 4, 6, 8) se refieren al hemisferio derecho y los impares (1, 3, 5, 7) al izquierdo. "Z" se refiere a los electrodos colocados en la línea media. El número menor, es el más cercano a la posición en línea media. "Fp" es el Fronto-polar. "Nasion" es el punto entre la frente y la nariz. "Inion" es la protuberancia occipital externa.

La monitorización de la vía auditiva se efectuó mediante una estimulación binaural alternante con clics a una intensidad de 105 dB. El registro se realizó en la zona retroauricular bilateral usando como referencia Cz. Las respuestas basales fueron obtenidas una vez el paciente estuvo anestesiado. Estas respuestas demostraron la adecuada morfología y reproducibilidad para ser usadas como referencia y compararlas con las obtenidas durante la cirugía. Los PESS basales del nervio tibial posterior derecho presentaban una amplitud P1-N1 de 0.5 µV y una latencia del componente P1 de 38,2 ms. Los PESS izquierdos mostraban una amplitud P1-N1 de 0.5 µV y una latencia P1 de 38,1 ms. Los PEATC objetivaron en estudio basal una latencia de 6 ms de la onda V derecha y de 5,9 ms para la izquierda.

Monitorización intraoperatoria de la presión parcial de oxígeno

Dada la presencia de una circulación fetal se consideró como área de riesgo isquémico el territorio de la arteria cerebral posterior izquierda. Con el objetivo de detectar de una forma precoz un posible atrapamiento de la arteria comunicante posterior durante el clipaje del aneurisma y para la monitorización continua intraoperatoria de la $PtIO_2$, se colocó antes de iniciar la cirugía un catéter polarográfico tipo Clark CC1.2 (Licox GMS, Kiel, Alemania) a nivel subcortical occipital izquierdo mediante la realización de

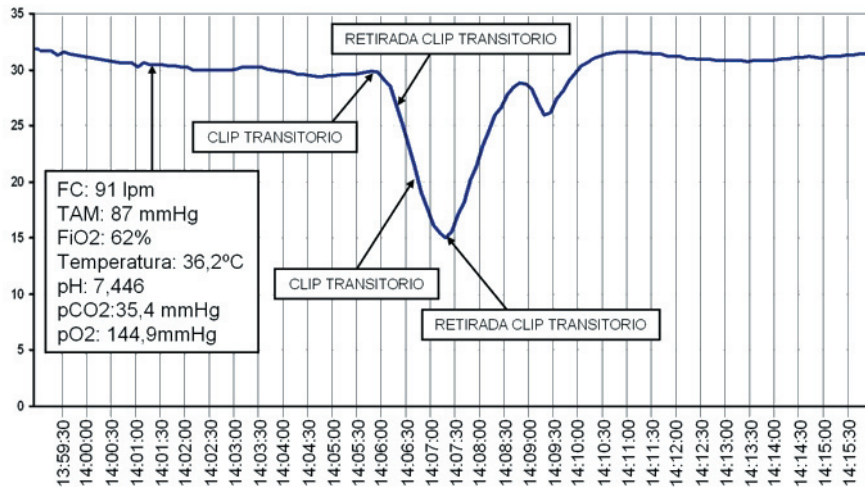


Figura 3. Registro de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂). Después de 45 minutos, la PtiO₂ se estabilizó en valores entre 30 - 35 mmHg (valores considerados de referencia). Durante el clipaje transitorio se produjo una caída de la PtiO₂ que persistió tras la retirada del clip transitorio por lo que se procedió a explorar el clip definitivo. Tras la segunda retirada del clip transitorio se evidenció una recuperación rápida en las cifras de PtiO₂.

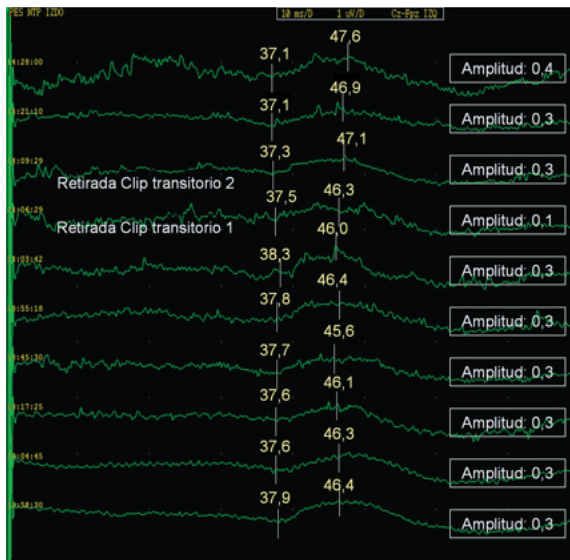


Figura 4. Monitorización neurofisiológica intraoperatoria correspondiente a los PESS corticales de nervio tibial posterior izquierdo. Obsérvese la caída en la amplitud del potencial tras la retirada del primer clip transitorio y su recuperación una vez retirado el segundo clip transitorio.

un pequeño orificio de craneostomía realizado a 5 cm por encima del inión y a 3 cm de la línea media. Tras un tiempo de 45 minutos, la PtiO₂ se estabilizó mostrando una meseta entre los 30 y 35 mmHg. En el momento de esta lectura, el valor de las variables sistémicas eran las siguientes: frecuencia cardíaca de 91 pm, TAM de 87 mmHg, FiO₂ del 62%, temperatura esofágica de 36,2°C, pH de 7,44, pCO₂ de 35,4 mmHg y PaO₂ de 144,9 mmHg. Estos valores fueron los considerados como referencia.

Procedimiento quirúrgico

Para el abordaje del aneurisma se realizó una craneotomía fronto-orbitaria izquierda realizada en un solo bloque. Tras la abertura de la porción proximal del valle Silviano y de las cisternas basales se procedió a la disección del aneurisma para mostrar sus relaciones anatómicas. Dado el tamaño del aneurisma, la arteria comunicante posterior no podía ser visualizada sin desplazar el aneurisma. A continuación se procedió a la colocación de un clip transitorio recto de 9 mm en la carótida izquierda supraclinoidea para facilitar la colocación del clip definitivo a nivel del cuello del aneurisma.

Resultados de la monitorización intraoperatoria (Figuras 3 y 4)

Durante el clipaje transitorio se produjo una disminución significativa de la amplitud del potencial cortical así como una caída progresiva de la PtiO₂. Tras la retirada del clip transitorio se evidenció como la PtiO₂ continuaba descendiendo, apareciendo además una disminución significativa de la amplitud del potencial cortical al estimular el nervio tibial posterior del lado izquierdo (de 0,3 µV a 0,1 µV). Dada la concordancia de ambas alteraciones, se procedió a re-explorar la colocación de clip, observándose un atrapamiento de la arteria comunicante posterior. Se procedió de nuevo al clipaje transitorio de la carótida izquierda y a la reposición del clip definitivo, con especial atención a la arteria comunicante posterior (Figura 5). Tras la segunda retirada del clip transitorio se evidenció una recuperación rápida en las cifras de PtiO₂ cuyo valor mínimo había sido de 14 mmHg. Tras la recolocación del clip se produjo también, una recuperación a los valores previos de la amplitud del potencial cortical del nervio tibial posterior del lado



Figura 5. Imagen de la cirugía que muestra el reposicionamiento del clip definitivo con especial atención a la arteria comunicante posterior.

izquierdo. Hubo un tiempo de isquemia para el territorio de la arteria cerebral posterior de un minuto y medio (tiempo entre la colocación del primer clip transitorio y la retirada del segundo). En ningún momento se observaron cambios significativos en el PESS de nervio tibial posterior del lado derecho ni en los PEAT bilaterales.

Evolución postoperatoria

El curso postoperatorio transcurrió sin incidencias clínicas relevantes. Las TC de control no evidenciaron la presencia de lesiones isquémicas. Dado el largo periodo de ingreso y encamamiento, tras la implantación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal de LCR, la paciente fue trasladada sin focalidades neurológicas a un centro de rehabilitación.

Discusión

El objetivo principal en la cirugía aneurismática es la de excluir el aneurisma de la circulación cerebral preservando el flujo a través de las arterias relacionadas a este. La aparición de lesiones isquémicas postoperatorias por oclusiones parciales o totales de una o varias de estas arterias constituye una de las principales causas de mal pronóstico rela-

cionadas directamente con la técnica quirúrgica. A pesar de que el abordaje microquirúrgico permite una inspección visual directa, ésta ha mostrado ser en muchos casos insuficiente para detectar compromisos parciales o totales del flujo. En la literatura se recogen porcentajes que oscilan de 6 a 31% de oclusiones o estenosis inadvertidas por la simple inspección visual y reveladas mediante la realización de arteriografías intraoperatorias o postoperatorias, o mediante el uso del dopplers microvasculares intraoperatorios^{1,4,29,35}.

A pesar de considerarse la arteriografía como el patrón oro (Gold Standard) para el diagnóstico de compromisos de flujo en las arterias relacionadas con el saco aneurismático, esta técnica no puede ser realizada de forma rutinaria en la mayoría de centros neuroquirúrgicos de nuestro entorno por falta de medios técnicos y personales. Además, aunque diferentes autores han demostrado la utilidad de la arteriografía intraoperatoria para el diagnóstico y la corrección en el mismo acto quirúrgico de los rellenos aneurismáticos residuales, el tiempo necesario para llevar a término esta técnica diagnóstica no permite un resultado inmediato, siendo por lo tanto controvertida su utilidad para evitar la aparición de lesiones isquémicas postquirúrgicas^{1,12,14,35,36}.

En estas cirugías es por lo tanto recomendable dispo-

ner de sistemas de monitorización continuos y fiables que permitan la detección en tiempo real de compromisos de flujo que ocasionen situaciones de isquemia cerebral regional. La monitorización de la presión tisular de oxígeno ha demostrado ser un sistema de detección fiable, inmediato y de fácil interpretación para la detección de situaciones de hipoxia cerebral isquémica. Sin embargo, presenta como principal inconveniente el hecho de que se trata de un sistema de monitorización regional. Es muy importante por tanto, en este tipo de patología, en donde el objetivo es detectar situaciones de hipoxia debidas a fenómenos isquémicos causados por una mal posición del clip quirúrgico, una correcta selección del territorio o territorios vasculares a monitorizar, puesto que si monitorizamos un territorio diferente al de la arteria comprometida, este sistema sería incapaz de detectarlo^{18,24,25,37}. En nuestro caso consideramos el territorio de la arteria cerebral posterior izquierda como la principal área de riesgo, debido a que en esta paciente este territorio dependía únicamente del sistema carotídeo. Una oclusión inadvertida por el clip quirúrgico de la arteria comunicante posterior ocasionaría un infarto en este territorio vascular. Sin embargo, con el uso de un solo sensor seríamos incapaces de detectar compromisos en otros territorios vasculares (p.e. a nivel de la coroidea anterior). Este problema puede paliarse en parte, mediante la colocación de más de un sensor de PtiO₂, o bien mediante la asociación de la PtiO₂ con un sistema de monitorización más global, como es la monitorización intraoperatoria neurofisiológica.

La monitorización neurofisiológica intraoperatoria constituye una técnica que nos informa sobre el estado funcional de regiones cerebrales específicas de una forma global, constituyendo al mismo tiempo una medida indirecta de hipoxia tisular isquémica. Esta técnica, al igual que la PtiO₂, permite una monitorización en tiempo real, detectando de una forma precoz los potenciales eventos deletéreos. Dentro de las diferentes técnicas de monitorización neurofisiológica intraoperatoria, los PESS y PEATC son los más ampliamente utilizados en la patología vascular cerebral debido a la correlación existente entre los fenómenos de isquemia o daño cerebral y las alteraciones electrofisiológicas. Estas alteraciones, a nivel de la cirugía aneurismática, pueden correlacionarse con compromisos vasculares ocasionados por el clip quirúrgico, vasoespasmo o incluso por uso excesivo de retractores. Tanto en modelos de experimentación animal como en la literatura neuroquirúrgica, se ha establecido la relación existente entre los cambios en la monitorización neurofisiológica y los cambios regionales del flujo sanguíneo cerebral^{2,5-11,15,20-22,27,28,39-42,47}. Cabe destacar también, que en los últimos años se está extendiendo el uso de los potenciales evocados motores dentro de las técnicas de monitorización neurofisiológica intraoperatoria, ya que éstos han demostrado tener una ele-

vada sensibilidad en la detección de fenómenos isquémicos en la cirugía aneurismática^{23,34,45}. Nosotros en nuestro caso, dada la disponibilidad en nuestro centro, aplicamos únicamente la monitorización de los PESS y PEATC. De hecho, ambos sistemas de monitorización detectaron de forma inmediata y simultánea a la retirada del clip transitorio el compromiso existente a nivel de la arteria comunicante posterior.

Mediante el uso combinado de PESS y PEATC conseguimos una valoración global de todo el encéfalo puesto que los PESS permiten una monitorización de las distribuciones vasculares de la arteria cerebral media, anterior, posterior y carótida interna, y los PEATC la monitorización de la circulación posterior^{3,8,13,16,17,19,26,28,30-33,38,43,44,46}.

Otra de las ventajas que ofrece la monitorización combinada de PtiO₂ y monitorización neurofisiológica, es la de prever una vez solucionado el evento isquémico, la posible repercusión clínica que éste haya podido tener. A nivel de oximetría tisular, es conocido que valores de PtiO₂ inferiores a 8 mmHg. mantenidos más de 30 minutos son predictivos de la aparición de un infarto cerebral²⁵. En nuestro caso, ni el valor mínimo de 8 mmHg alcanzado, ni el tiempo total del evento (4 minutos) repercutieron en la aparición de una lesión isquémica postoperatoria. Del mismo modo, en nuestro caso, la recuperación a los valores basales del potencial sensitivo fueron indicativos de una buena recuperación funcional.

Conclusiones

La monitorización intraoperatoria de la presión parcial de oxígeno (PtiO₂) como medida de detección regional combinada con la monitorización intraoperatoria neurofisiológica como medida de detección global durante la cirugía aneurismática ofrece, de una forma rápida y fiable, la detección precoz de fenómenos isquémicos ocasionados por posicionamientos inadecuados e inadvertidos del clip quirúrgico.

Bibliografía

1. Alexander, T.D., Macdonald, R.L., Weir, B., et al: Intraoperative angiography in cerebral aneurysm surgery: a prospective study of 100 craniotomies. *Neurosurgery* 1996; 39: 10-17.
2. Anderson, L.C., Hemler, D.E., Luethke, J.M., et al: Transcranial magnetic evoked potentials used to monitor the spinal cord during neuroradiologic angiography of the spine. *Spine* 1994; 19: 613-616.
3. Aravabhumi, S., Izzo, K.L., Bakst, B.L.: Brainstem auditory evoked potentials: intraoperative monitoring technique in surgery of posterior fossa tumors. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68: 142-146.

4. Bailes, J.E., Tantuwaya, L.S., Fukushima, T., et al.: Intraoperative microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1997; 40: 965-970.
5. Branston, N.M., Ladds, A., Symon, L., et al.: Comparison of the effects of ischaemia on early components of the somatosensory evoked potential in brainstem, thalamus, and cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 68-81.
6. Branston, N.M., Strong, A.J., Symon, L.: Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow. Relationships during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex. *J Neurol Sci* 1997; 32: 305-321.
7. Branston, N.M., Symon, L., Crockard, H.A., et al.: Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp Neurol* 1974; 45: 195-208.
8. Buchthal, A., Belopavlovic, M.: Somatosensory evoked potentials in cerebral aneurysm surgery. *Klin Wochenschr* 66 Suppl 1988; 14: 27-34.
9. Buchthal, A., Belopavlovic, M.: Somatosensory evoked potentials in cerebral aneurysm surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9: 493-497.
10. Buchthal, A., Belopavlovic, M., Mooij, J.J.: Evoked potential monitoring and temporary clipping in cerebral aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1988; 93: 28-36.
11. Cloughesy, T.F., Nuwer, M.R., Hoch, D., et al.: Monitoring carotid test occlusions with continuous EEG and clinical examination. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 363-369.
12. Derdeyn, C.P., Moran, C.J., Cross, D.T., III, et al.: Intracranial aneurysm: anatomic factors that predict the usefulness of intraoperative angiography. *Radiology* 1997; 205: 335-339.
13. Djuric, S., Milenkovic, Z., Klopčic-Spevak, M., et al.: Somatosensory evoked potential monitoring during intracranial surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 119: 85-90.
14. Fagundes-Pereyra, W.J., Hoffman, W.E., Misra, M., et al.: Clip readjustment in aneurysm surgery after flow evaluation using the ultrasonic perivascular probe: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 339-344.
15. Ferbert, A., Buchner, H., Bruckmann, H., et al.: Evoked potentials in basilar artery thrombosis: correlation with clinical and angiographic findings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69: 136-147.
16. Friedman, W.A., Chadwick, G.M., Verhoeven, F.J., et al.: Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery* 1991; 29: 83-88.
17. Friedman, W.A., Kaplan, B.L., Day, A.L., et al.: Evoked potential monitoring during aneurysm operation: observations after fifty cases. *Neurosurgery* 1987; 20: 678-687.
18. Gelabert-González, M., Fernández-Villa, J.M., Ginesta-Galán, V.: Intra-operative monitoring of brain tissue O₂ (PtiO₂) during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144: 863-866.
19. Grundy, B.L., Nelson, P.B., Lina, A., et al.: Monitoring of cortical somatosensory evoked potentials to determine the safety of sacrificing the anterior cerebral artery. *Neurosurgery* 1982; 11: 64-67.
20. Hacke, W., Berg-Dammer, E., Zeumer, H.: Evoked potential monitoring during acute occlusion of the basilar artery and selective local thrombolytic therapy. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1983; 232: 541-548.
21. Hacke, W., Zeumer, H., Berg-Dammer, E.: Monitoring of hemispheric or brainstem functions with neurophysiologic methods during interventional neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4: 382-384.
22. Hacke, W., Zeumer, H., Ringelstein, E.B.: EEG controlled occlusion of the internal carotid artery during angiography. *Neuroradiology* 1981; 22: 19-22.
23. Horiuchi, K., Suzuki, K., Sasaki, T., et al.: Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency during surgery of middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 2005; 103: 275-283.
24. Ibáñez, J., Vilalta, A., Mena, M.P., et al.: [Intraoperative detection of ischemic brain hypoxia using oxygen tissue pressure microprobes]. *Neurocirugía* 2003; 14: 483-489.
25. Kett-White, R., Hutchinson, P.J., Al Rawi, P.G., 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.
26. Little, J.R., Lesser, R.P., Luders, H.: Electrophysiological monitoring during basilar aneurysm operation. *Neurosurgery* 1987; 20: 421-427.
27. Liu, A.Y., López, J.R., Do, H.M., et al.: Neurophysiological monitoring in the endovascular therapy of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1520-1527.
28. López, J.R., Chang, S.D., Steinberg, G.K.: The use of electrophysiological monitoring in the intraoperative management of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 189-196.
29. Macdonald, R.L., Wallace, M.C., Kestle, J.R.: Role of angiography following aneurysm surgery. *J Neurosurg* 1993; 79: 826-832.
30. Manninen, P.H., Patterson, S., Lam, A.M., et al.: Evoked potential monitoring during posterior fossa aneurysm surgery: a comparison of two modalities. *Can J Anaesth* 1994; 41: 92-97.
31. McPherson, R.W., Niedermeyer, E.F., Otenasek, R.J., et al.: Correlation of transient neurological deficit and somatosensory evoked potentials after intracranial aneurysm surgery. Case report. *J Neurosurg* 1983; 59: 146-149.
32. Mizoi, K., Yoshimoto, T.: Permissible temporary occlusion time in aneurysm surgery as evaluated by evoked potential monitoring. *Neurosurgery* 1993; 33: 434-440.
33. Momma, F., Wang, A.D., Symon, L.: Effects of temporary arterial occlusion on somatosensory evoked responses in

aneurysm surgery. *Surg Neurol* 1987; 27: 343-352.

34. 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: 389-399.

35. Origitano, T.C., Schwartz, K., Anderson, D., et al.: Optimal clip application and intraoperative angiography for intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1999; 51: 117-124.

36. Payner, T.D., Horner, T.G., Leipzig, T.J., et al.: Role of intraoperative angiography in the surgical treatment of cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1998; 88: 441-448.

37. Poca, M.A., Sahuquillo, J., Mena, M.P., et al.: [Recent advances in regional cerebral monitoring in the neurocritical patient: brain tissue oxygen pressure monitoring, cerebral microdialysis and near-infrared spectroscopy.]. *Neurocirugía* 2005; 16: 385-410.

38. Schramm, J., Koht, A., Schmidt, G., et al.: Surgical and electrophysiological observations during clipping of 134 aneurysms with evoked potential monitoring. *Neurosurgery* 1990; 26: 61-70.

39. Sharbrough, F.W., Messick, J.M., Jr., Sundt, T.M., Jr.: Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke* 1973; 4: 674-683.

40. Sundt, T.M., Jr., Michenfelder, J.D.: Focal transient cerebral ischemia in the squirrel monkey. Effect on brain adenosine triphosphate and lactate levels with electrocorticographic and pathologic correlation. *Circ Res* 1972; 30: 703-712.

41. Sundt, T.M., Jr., Sharbrough, F.W., Anderson, R.E., et al.: Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1974; 41: 310-320.

42. Sundt, T.M., Jr., Sharbrough, F.W., Piepgras, D.G., et al.: Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 533-543.

43. Symon, L., Momma, F., Murota, T.: Assessment of reversible cerebral ischaemia in man: intraoperative monitoring of the somatosensory evoked response. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1988; 42: 3-7.

44. Symon, L., Wang, A.D., Costa e Silva, I.E., et al.: Perioperative use of somatosensory evoked responses in aneurysm surgery. *J Neurosurg* 1984; 60: 269-275.

45. Szelenyi, A., Langer, D., Kothbauer, K., et al.: Monitoring of muscle motor evoked potentials during cerebral aneurysm surgery: intraoperative changes and postoperative outcome. *J Neurosurg* 105: 675-681.

46. Wagner, W., Peghini-Halbig, L., Maurer, J.C., et al.: Intraoperative SEP monitoring in neurosurgery around the brain stem and cervical spinal cord: differential recording of subcortical components. *J Neurosurg* 1994; 81: 213-220.

47. Zentner, J., Schumacher, M., Bien, S.: Motor evoked potentials during interventional neuroradiology. *Neuroradiology* 1988; 30: 252-255.

Arikan, F.; Vilalta, J.; Minoves, T.; Moncho, D.; Vilalta, A.; Noguer, M.; Ibarra, B.; Sahuquillo, J.: Detección de episodios de hipoxia tisular isquémica mediante la monitorización neurofisiológica intraoperatoria combinada con la monitorización de la oxigenación tisular en la cirugía aneurismática. *Neurocirugía* 2008; 19: 113-120.

Correspondencia postal: Fuat Arikan Abelló. C/ Mora de Ebro 65-67, A, 2-4. 08023 Barcelona.

**Intraoperative monitoring of brain tissue oxygenation
during arteriovenous malformation resection.**

Arikan F, Vilalta J, Noguer M, Olive M, Vidal-Jorge M, Sahuquillo J.

**J Neurosurg Anesthesiol. 2014 Oct;26(4):328-41. DOI:
10.1097/ANA.0000000000000033. PMID: 24492516**

Intraoperative Monitoring of Brain Tissue Oxygenation During Arteriovenous Malformation Resection

Fuat Arikan, MD,*† Jordi Vilalta, MD, PhD,*† Montserrat Noguera, MD,‡
Montserrat Olive, MD, PhD,‡ Marian Vidal-Jorge, BS,† and Juan Sahuquillo, MD, PhD*†

Background: In normal perfusion pressure breakthrough (NPPB) it is assumed that following arteriovenous malformation (AVM) resection, vasoparalysis persists in the margins of the lesion and that a sudden increase in cerebral blood flow (CBF) after AVM exclusion leads to brain swelling and post-surgical complications. However, the pathophysiology NPPB remains controversial. The aim of our study was to investigate the oxygenation status in tissue surrounding AVMs and in the distant brain using intraoperative monitoring of cerebral partial pressure of oxygen (PtiO₂) to achieve a better understanding of NPPB pathophysiology.

Methods: Patients with supratentorial AVMs were monitored intraoperatively using 2 polarographic Clark-type electrodes. To establish reference values, we also studied PtiO₂ in a group of patients who underwent surgery to treat incidental aneurysms.

Results: Twenty-two patients with supratentorial AVMs and 16 patients with incidentally found aneurysms were included. Hypoxic pattern was defined as PtiO₂ ≤ 15 mm Hg and/or PtiO₂/PaO₂ ratio ≤ 0.10. Tissue hypoxia was detected in 63.6% of the catheters placed in the perinidal area and in 43.8% of catheters placed in a distant area. AVM excision significantly improved oxygenation both around the AVM and in the distant area.

Conclusions: The PtiO₂/PaO₂ ratio is a better indicator than absolute PtiO₂ in detecting tissue hypoxia in mechanically ventilated patients. Intraoperative monitoring showed tissue hypoxia in the margins of AVMs and in the distant ipsilateral brain as the most common finding. Surgical removal of AVMs induces a significant improvement in the oxygenation status in both areas.

Key Words: arteriovenous malformations, brain/metabolism, cerebrovascular circulation/physiology, hypoxia-ischemia, brain/

diagnosis/metabolism/surgery, monitoring, intraoperative/methods, oximetry/methods, postoperative complications/physiopathology

(*J Neurosurg Anesthesiol* 2014;26:328–341)

Cerebral arteriovenous malformations (AVM) induce a significant reduction in the regional cerebral blood flow (rCBF) of the surrounding brain tissue and may result in brain tissue hypoxia.^{1–3} The mechanism behind this phenomenon, known as “steal” or shunt hypoxia, is the preferential shunting of blood through the low-resistance channels of AVM bypassing the capillary bed and inducing ischemia in the adjacent brain.^{2,4–7} Large-diameter cerebral arteriovenous pathways do not participate in gas exchange and thus act as an anatomic shunt. However, most patients with AVM do not present ischemic symptoms, suggesting that adaptive measures are taken in the brain surrounding the AVM.

Historically, many deleterious postsurgical alterations in rCBF in the brain surrounding AVM have been closely related to pathophysiological events that occur during and after surgical or endovascular exclusion of the AVM from cerebral circulation.^{2,3,8,9} AVM removal precipitates a rapid shunt closure and causes an abrupt normalization of the perfusion pressure in chronically hypoperfused brain tissue, but the impaired autoregulation of the perilesional vessels does not resolve at the same speed. This causes a sudden hyperemic response and a hydrostatic overpressure on the microcirculation that may induce alterations in blood-brain barrier (BBB) permeability. Abrupt microcirculation overload may result in brain edema, brain swelling, and hemorrhage and has been reported to be the cause of neurological worsening in some patients after AVM have been excluded from the circulation.

Spetzler et al⁹ first described this syndrome in 1978 and named it normal perfusion pressure breakthrough (NPPB). NPPB has since been observed in both clinical and experimental studies and has been reported to occur in < 5% of patients.¹⁰ Spetzler and colleagues postulated that AVM causes a chronic reduction of cerebral perfusion pressure in the surrounding brain, inducing a maximum compensatory vasodilatation in the resistance vessels. Following this theory, a complete loss of pressure autoregulation and CO₂ reactivity takes place in the brain tissue surrounding some AVM. The NPPB theory rests

Received for publication July 14, 2013; accepted October 31, 2013.

From the Departments of *Neurosurgery; †Neurosurgery and Neurotraumatology Research Unit (UNINN); and ‡Anesthesiology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Supported in part by the *Fondo de Investigación Sanitaria* (Instituto de Salud Carlos III) with Grants PI08/0480 and FIS P111/00700, which were cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF) and awarded to Dr. J. Sahuquillo.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Reprints: Fuat Arikan, MD, Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron University Hospital, Paseo Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain (e-mail: arikan@neurotrauma.net).

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins

on the assumption that partial or complete vasoparalysis in hypoperfused areas persists following AVM resection and that vasoplegic vessels cannot compensate for the sudden increase in rCBF.

NPPB is an unusual clinical occurrence and studies to investigate its pathophysiology are often flawed by statistical power issues.¹⁰ Furthermore, recent investigations have questioned the coexistence of impaired autoregulation and alterations in CO₂ reactivity in the perilesional brain, as well as the appearance of a hyperemic phase in the tissue surrounding the resected AVM.^{11,12} Furthermore, it has also been demonstrated that the autoregulatory response in hypoperfused regions is not abolished, but its upper and lower thresholds are shifted to the left, challenging the hypothesis that chronic hypotension produces vasoparalysis of the resistance vessels.¹³ In addition, several studies have shown a fast postoperative recovery of CO₂ reactivity or even intact CO₂ reactivity in the vessels surrounding AVM, both before and after surgical resection.¹⁴⁻¹⁷ Because of the complex nature of AVM pathophysiology and the difficulties and limitations involved in human studies, there continues to be a very limited understanding of both the pathophysiology of events that occur in the tissue surrounding around AVM and of the NPPB phenomenon.

A small number of studies have carried out intraoperative monitoring of brain tissue oxygenation during microsurgical resection of AVM in an attempt to understand these phenomena and identify the patterns of oxygen supply in the cerebral cortex around AVM.^{1,18} These papers have, for the most part, consistently shown that brain tissue hypoxia is frequently found in the brain surrounding AVM and is reverted after surgical excision, and that surgical resection may induce a moderate or significant hyperemic response. However, a consistent relationship between neuromonitoring data and postoperative complications has not been demonstrated. In addition, changes in brain oxygenation in theoretically healthy and distant areas of the brain during the surgical removal of AVM have yet to be studied.

The aim of our study was to investigate the oxygenation status in both the tissue surrounding the AVM nidus and the distant brain by performing intraoperative monitoring of cerebral partial pressure of oxygen (PtiO₂) with polarographic Clark-type probes. These probes have been shown to be very reliable in monitoring dissolved oxygen in the brain.¹⁹ Our goal was to gain better insight of the pathophysiology of AVM and describe the changes induced by surgical resection of the AVM in the surrounding brain. To obtain reference intervals for the PtiO₂ to PaO₂ ratio, which were only available from experimental models in mammals until now, we also studied brain PtiO₂ in a comparison group of patients who underwent elective surgery following the same anesthetic protocol.

PATIENTS AND METHODS

This prospective study was approved by the Vall d'Hebron University Hospital Research Ethics Commit-

tee (protocol number PR-AG98-2010) and included 2 groups of patients. The first group (AVM) included a consecutive series of 22 patients with supratentorial AVM that were surgically resected. The comparison group (COMPARISON) consisted of 16 patients who were operated on because of incidentally found anterior circulation aneurysms and with no clinical history of subarachnoid hemorrhage. All patients or next-of-kin gave written informed consent.

Anesthesia Procedure

In both the AVM and COMPARISON groups, anesthetic management was conducted by one of the 2 authors participating in this study (M.O., M.N.). Upon arrival to the operating room, all patients underwent noninvasive monitoring, including ECG, noninvasive blood pressure monitoring, and pulse oximetry. All patients were anesthetized with fentanyl (2.2 µg/kg), propofol (2 mg/kg), and atracurium besylate (0.5 mg/kg). Following orotracheal intubation, esophageal temperature, end-tidal CO₂, diuresis, and central venous pressure were routinely monitored. Ventilatory parameters consisted of volume-controlled ventilation using a tidal volume of 7 mL/kg without positive end-expiratory pressure and adjusting the respiratory rate to maintain arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) at 30 to 40 mm Hg.

The left radial artery was catheterized for blood pressure control. A Mayfield skull clamp was used to position patients after infiltration of the pin sites with equal volumes of 1% mepivacaine and 0.25% bupivacaine with epinephrine (1:200,000). After securing the head to the operating table, supplemental doses of fentanyl (5 µg/kg) and propofol (1 mg/kg) were administered. Anesthesia was maintained with intravenous remifentanyl (0.1 to 0.2 µg/kg/min), 0.5 minimum alveolar concentration of desflurane, and atracurium besylate (0.3 mg/kg/h). Before craniotomy, each patient received 1600 mg of sulfamethoxazole and 320 mg of trimethoprim. Shortly after skin incision, 0.5 to 1 g/kg of mannitol 20% were administered via a central line. FiO₂ was maintained at 50%, throughout the entire surgical procedure and arterial PCO₂ was maintained at 30 to 40 mm Hg. Crystalloids were given intravenously to maintain a central venous pressure of at least 5 mm Hg.

AVM Group

Patients with cortical supratentorial AVM treated with elective surgery between July 2000 and January 2010 were included. All received the same routine intraoperative PtiO₂ monitoring. Patients were excluded when technical problems with monitoring occurred (dislocation or malfunction), when acute intraoperative brain tissue hypoxia episodes attributable to the surgical procedure occurred, or when new hypodense lesions were detected in the postoperative control computed tomography (CT) scan. Intraoperative PtiO₂ monitoring was conducted with the placement of 2 polarographic Clark-type electrodes (CC1.2 sensor; Integra Neurocare, Plainsboro, NJ)

connected to a customized dual tissue oxygen pressure monitor (Licox CMP system; Integra Neurocare). Data obtained during the entire monitoring period were stored in a laptop and exported to a flat file for statistical analysis.

After craniotomy and opening of the duramater, a polarographic Clark probe, labeled “risk catheter” (RISK-CATH), was placed in an area of the brain adjacent to the AVM nidus and inserted 20 to 25 mm deep in a brain region distal to the vascular territory feeding the AVM (Fig. 1). The distance between the periphery of the nidus and the entry point of the catheter was < 20 mm for each patient.²⁰ This catheter monitored brain oxygenation in the area adjacent to the malformation and allowed for the detection of ischemic hypoxia episodes induced by the inadvertent occlusion of vessels associated with AVM that did not, however, feed the AVM nidus.

A second catheter, labeled “reference catheter” (REF-CATH), was placed in the furthest accessible area of the exposed healthy brain tissue at a minimum distance of at least 4 cm from the periphery of nidus (Fig. 1). Vessels that supplied the AVM never irrigated this area. The purpose of this second catheter was to provide information about the oxygenation status of the distant and theoretically “nonaffected” brain. In 6 of the 22 patients

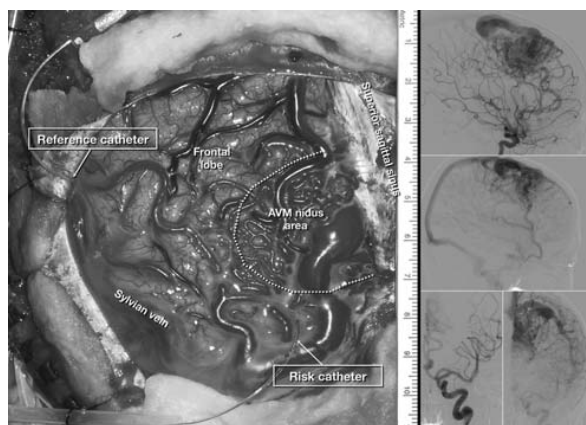


FIGURE 1. Intraoperative partial pressure of brain tissue oxygen monitoring in a patient with left frontal cortical arteriovenous malformation (AVM). Right: 4 images selected for angiographic study corresponding to the arterial and venous phase of the left carotid artery in lateral and anteroposterior projections. The angiography shows a left cortical AVM fed by branches of the anterior cerebral artery. The nidus is compact, presents a superficial venous drainage to sylvian vein and superior sagittal sinus, and reaches a maximum size of 40 mm. Left: placement of the catheters in relation to the AVM. One catheter (Risk catheter) was placed adjacent to the AVM nidus and distal to the vascular territory feeding the AVM. Note that the distance between the nidus and the point of catheter insertion was < 20 mm. A second catheter (Reference catheter) was placed in the furthest accessible area of exposed brain, which in this patient corresponded to the area supplied by the middle cerebral artery.

enrolled, the REF-CATH could not be inserted because a cerebral vascular area unrelated to the AVM was not accessible. No patient in this group presented clinical complications related to probe insertion as confirmed by postoperative CT scans.

Clinical and Monitoring Data

A Microsoft Excel spread sheet (version 2000, Microsoft Corporation) was designed specifically for this study. Clinical data (age, sex, clinical presentation, AVM location, Spetzler and Martin grade,²¹ etc.) and monitoring information (PtiO₂, core temperature, systolic arterial blood pressure, diastolic arterial blood pressure, heart rate, the fraction of inspired oxygen [FiO₂], arterial partial pressure of oxygen [PaO₂], arterial partial pressure of carbon dioxide [PaCO₂], hematocrit, and total hemoglobin concentration [ctHb]) were collected first at baseline and then periodically during the surgical procedure. In all patients a minimum of at least 2 arterial blood gas samples was taken, 1 at baseline after steady-state PtiO₂ readings were reached (at least 45 min after probe implantation) and 1 after completing AVM removal and obtaining steady-state PtiO₂ readings with no surgical or anesthesiological manipulation.

Comparison Group

The comparison group consisted of 16 patients who underwent microsurgical clipping of incidentally found aneurysms and intraoperative monitoring using the same Licox CMP system and CC1.2 sensor (Integra Neurocare). This neuromonitoring approach is routinely used in aneurysm surgery at our institution because it is a safe and reliable method for detecting ischemia secondary to inadvertent partial or complete arterial occlusion during the surgical clipping of an aneurysm.^{22–24} None of the patients had a previous history of cerebrovascular disease or any other concomitant neurological disorder. Anesthetic procedures were identical in both the study groups. In all patients FiO₂ was maintained at 50% during the entire surgical procedure, except during the hyperoxic challenge test, when FiO₂ was temporarily increased to 100%. Arterial pCO₂ was maintained at 30 to 40 mm Hg throughout the surgical procedure.

After craniotomy and opening of the duramater, the PtiO₂ probe was implanted in an area of the brain supplied by the vascular territory at risk for ischemia. A hyperoxic challenge was conducted once brain tissue oxygen pressure levels had remained stable for at least 30 minutes and after at least 45 minutes had passed following implantation to avoid artefacts derived from the probe running time. No patient underwent this test at the time of aneurysmal clipping. In most patients hyperoxic challenge was performed after the aneurysm was clipped (Fig. 2). Once hemodynamic and PtiO₂ parameters were stable, a prehyperoxia baseline arterial blood sample was taken. Following this extraction, FiO₂ was increased to 100% for a period of 45 minutes. Once PtiO₂ levels reached stable maximum values, a second arterial blood gas sample was taken. Immediately after completing the hyperoxic challenge,

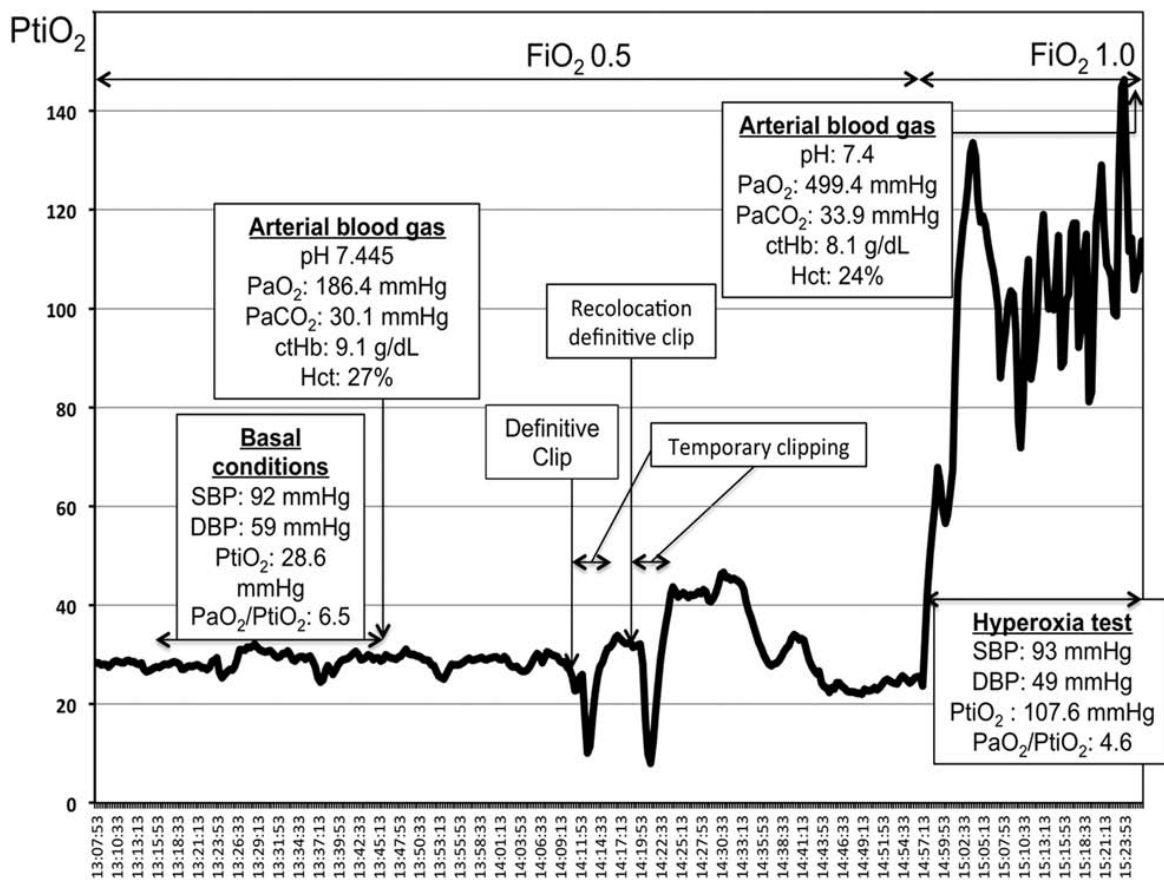


FIGURE 2. Intraoperative PtiO₂ monitoring in a 33-year-old patient with an incidental aneurysm at the bifurcation of the left middle cerebral artery who was included in the comparison group. The graphic recording shows a significant reduction in PtiO₂ when a temporary clip was placed in the M1 segment of middle cerebral artery 2 times in <2 minutes. After the final clipping was made and stable PtiO₂ values were reached, a hyperoxia test was performed. Blood gases and other relevant variables both at baseline and after hyperoxic challenge are shown in the insets. ctHb indicates total hemoglobin concentration; DBP, diastolic arterial blood pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; Hct, hematocrit; PaCO₂, partial pressure of carbon dioxide; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PtiO₂, cerebral partial pressure of oxygen; SBP, systolic arterial blood pressure.

ventilation parameters and FiO₂ were reverted to the basal values. After surgery a postoperative CT scan and a selective angiography of the affected vessel were performed in all cases to discard complications and confirm patency of the parent vessel and correct exclusion of the aneurysm. Data from patients who experienced incidents during the surgical procedure (aneurysm rupture or a decrease in PtiO₂ that did not recover after clipping) were excluded from the analysis.

Statistical Analysis

Variables were analyzed and summarized using the SPSS for Mac program (Version 16, SPSS Inc.). Because most of the variables followed a non-normal distribution, data were summarized with the median, minimum, and maximum. The relationship between PaO₂ and PtiO₂ in the comparison group was tested with a linear regression

model using the R-Project statistical program (<http://www.r-project.org/>).²⁵ To calculate the reference interval and the upper threshold for the PtiO₂/PaO₂ ratio we used the distribution-free “robust method” described in the NCCLS and Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines C28-A2 and C28-A3 for estimating percentiles and their 90% confidence intervals.²⁶⁻²⁸ In these guidelines, percentiles are calculated as the observations corresponding to rank $r = p \times (n + 1)$. To calculate reference intervals with this method we used the routine implemented in MedCalc version 12.2 (MedCalc Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium). The PtiO₂/PaO₂ ratios for each group were compared using non-parametric tests. We used the Mann-Whitney *U* test for independent samples and the Wilcoxon rank-sum test for 2 dependent samples. Statistical significance was defined as $P \leq 0.05$.

CLINICAL RESULTS

Comparison Group

One of the main limitations is the lack of reference intervals for the PtiO₂/PaO₂ ratio and the response of the normal brain to hyperoxia. This information has only been available from experimental models in mammals to date. The purpose of the comparison group was to study the response of the normal brain to hyperoxia and establish a reference range for the PtiO₂/PaO₂ ratio to apply threshold values in patients in the AVM group.

The criteria for enrollment together with included and excluded patients are summarized in Figure 3. Sixteen patients (6 men and 10 women) with a mean age of 48.8 ± 9.6 years (median 49.5, minimum 33, maximum 68) were included in the comparison group. All patients had an unruptured asymptomatic incidentally found aneurysm and no medical history of subarachnoid hemorrhage, warning headache, stroke, or other neurological disease. Magnetic resonance imaging (MRI) angiography was performed in 2 patients due to a family history of aneurysmal disease, 1 other patient had suspected Cushing disease, and the remaining patients presented nonspecific headache as the sole clinical indication for MRI. Brain MRI in all cases showed no evidence of previous ischemic injury, and all results were strictly normal with the exception of the aneurysm. Six patients had a left middle cerebral artery aneurysm (MCAa), 7 showed a right MCAa, 1 presented an anterior communicating artery aneurysm, 1 had a left ophthalmic artery aneurysm (OphAa), and 1 had a right OphAa.

Following craniotomy and dural opening, the PtiO₂ catheter was placed at the level of the frontal lobe by visually locating the vascular territory corresponding to the upper branch of the middle cerebral artery in all patients. Table 1 summarizes the variables collected under basal conditions in the comparison group at 50% FiO₂. Median PaO₂ was 209.95 mm Hg (minimum 131.6, maximum 385.3), median PtiO₂ was 46.04 mm Hg (minimum 20.3, maximum 105.87), and the median PtiO₂/PaO₂ ratio at baseline was 0.23 (minimum 0.15, maximum 0.45). All hemodynamic parameters remained stable throughout surgery.

Reference Interval for Hyperoxia

All patients in the comparison group underwent a hyperoxic test. Six hyperoxia test results were excluded from analysis due to complications during the surgical procedure. In 4 patients the aneurysm ruptured and a temporary clip was placed on the parent artery, causing a decrease in PtiO₂ that did not recover after removal of the temporary clip. In the remaining 2 patients an inadvertent occlusion of a vessel related to the aneurysm caused a decrease in PtiO₂ that did not recover and produced a CT-confirmed postoperative infarction.

When no problems in gas exchange exist, alveolar PO₂ values are very close to those of PaO₂. We plotted PaO₂ against PtiO₂ readings and found a linear relationship between both the variables (Fig. 4). This rela-

tionship was consistent with the assumptions for normality and equal variances. The Box-Cox method showed that the model was best expressed without transforming the data. The equation that summarized the linear model was PtiO₂ = 9.48 + 0.20 × PaO₂. The value of PaO₂ significantly predicted the value of PtiO₂ (adjusted R² = 0.74, P < 0.0001). In no patient did PtiO₂ exceed the 120-mm Hg threshold when FiO₂ was 100%.

To establish a reference interval to compare the values found in the perinidal area and in the reference areas of the AVM group, we used the PtiO₂/PaO₂ ratio to find a reference range as described in the Statistical methods section. After excluding the 6 flawed hyperoxia test results described previously, we included 26 valid pairs of PtiO₂ and PaO₂ measurements. Sixteen pairs were baseline ratios (PtiO₂ and PaO₂ for all patients), and the remaining 10 pairs were obtained from the 10 valid hyperoxia test results. The nonparametric “robust method” defined lower and upper thresholds for the PtiO₂/PaO₂ ratio as 0.10 and 0.35, respectively. Thus, a PtiO₂/PaO₂ ratio < 0.10 was defined as the lower reference threshold and a ratio > 0.35 the upper limit. In the absence of hypoxemia (low PaO₂) and at a constant cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂), ratios < 0.10 indicate covert hypoxia and a deficient delivery of oxygen into the brain. A PtiO₂/PaO₂ ratio > 0.35 indicates a relative hyperoxic status.

AVM Group

Twenty-four patients with supratentorial AVM were initially included but 2 were excluded because of technical problems with the PtiO₂ probe in 1 patient and because of the appearance of hypodense lesions in the postoperative CT scan in 1 other patient (Fig. 5). The mean age of the 22 patients (8 women and 14 men) was 38.6 ± 14.6 years (median 34, minimum 16, maximum 61). Seven patients were diagnosed incidentally, 8 patients presented with seizures, and 7 other patients presented with intracerebral hematoma (ICH). In ICH patients included in the study, elective surgery was performed 2 to 3 weeks after bleeding and in all cases patients had a Glasgow Coma Scale score of 15 and did not present any neurological deficits at the time of surgery. None of the patients received endovascular or radiosurgical treatment before surgery. The Spetzler-Martin grading scale and demographic data for AVM patients are summarized in Table 2.²¹ Median mean arterial blood pressure in the AVM group was 68.4 mm Hg before AVM excision and 69.4 mm Hg after resection was completed (Tables 3 and 4). No statistical differences were found (Wilcoxon Signed Rank Test, P = 0.758). The median hemoglobin (Hb) in the AVM group was 11.2 mm Hg before AVM excision and 10.8 mm Hg after resection was completed (Tables 3 and 4). No statistical differences were found (Wilcoxon Signed Rank Test, P = 0.52). In 16 of the 22 patients an additional catheter (REF-CATH) was placed in the furthest accessible area of exposed brain.

Two patients (9%) had postoperative complications and neurological worsening. One patient presented a



FIGURE 3. Flow diagram of the comparison group with detailed information on the included and excluded participants.

TABLE 1. Demographics and Oxygenation Parameters Obtained in the Comparison Group at Baseline with FiO₂ at 50%

Patients	Aneurysm Localization	Diagnosis	MABP (mm Hg)	ctHb (g/dL)	Temperature (°C)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	PtIO ₂ (mm Hg)	PtIO ₂ /PaO ₂
1	Left MCA	Familiar screening	80.0	10.2	34.8	254.6	35.3	96.3	2.64
2	Left MCA	Headache	75.3	10.2	35.1	327.8	36.2	100.78	3.25
3	Left MCA	Headache	75.7	13.4	34.7	132.1	35.4	59.46	2.22
4	Left MCA	Headache	83.0	10.9	35.8	385.3	31.7	105.87	3.63
5	Left MCA	Cushing disease	64.3	9.9	34.1	186.4	30.1	28.57	6.52
6	Left ICA-Opht	Headache	79.7	9.5	35.2	175.1	35.0	48.28	3.72
7	Right MCA	Familiar screening	72.3	9.8	34.6	202.7	34.5	33.98	5.96
8	Right MCA	Headache	85.0	9.7	34.9	159.7	37.6	31.46	5.07
9	Right MCA	Headache	91.0	12.0	35.4	226.0	34.7	35.75	6.32
10	Right MCA	Headache	81.3	12.6	35.2	233.1	33.7	50.27	4.63
11	Right MCA	Headache	74.0	9.4	35.7	257.6	29.3	77.48	3.32
12	Right ICA-Opht	Headache	74.0	9.2	35.0	239.0	36.6	43.79	5.45
13	Left MCA	Headache	83.3	12.0	35.5	134.5	31.3	37.35	3.60
14	Right MCA	Headache	82.0	9.9	34.9	152.3	43.7	27.52	5.53
15	ACoA	Headache	73.7	11.6	35.9	217.2	36.0	52.00	4.18
16	Right MCA	Headache	75.3	9.9	35.4	131.6	31.9	20.30	6.48

ctHb indicates total hemoglobin concentration; FiO₂, fraction of inspired oxygen; MABP, mean arterial blood pressure; PaCO₂, partial pressure of carbon dioxide; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PaO₂/PtIO₂, ratio between partial pressure of arterial oxygen and cerebral partial pressure of oxygen; PtIO₂, cerebral partial pressure of oxygen.

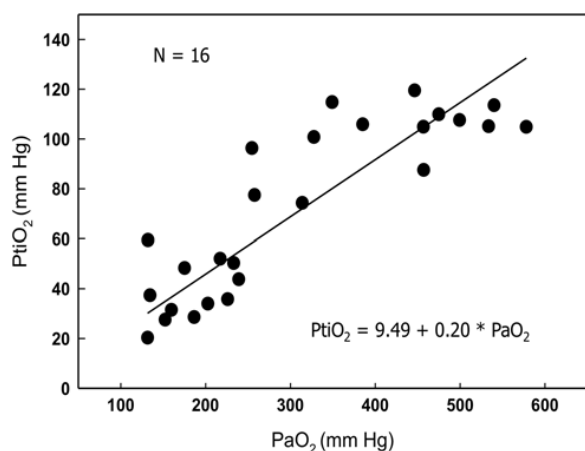


FIGURE 4. Partial pressure of arterial oxygen (PaO_2) plotted against partial pressure of brain tissue oxygen (PtiO_2) in the 16 patients of the comparison group. See the linear relationship between PaO_2 and PtiO_2 . The equation summarizing the linear model was $\text{PtiO}_2 = 9.48 + 0.20 \times \text{PaO}_2$. The value of PaO_2 significantly predicted the value of PtiO_2 (adjusted $R^2 = 0.74$, $P < 0.0001$). However, in PaO_2 values >250 mm Hg PtiO_2 never exceeded 120 mm Hg.

postoperative intracranial hemorrhage even though the angiographic study did not show any remnants of the malformation. The second patient presented massive postoperative hemispheric swelling and died.

Oxygenation Parameters in the Perinidal Area

We considered a hypoxic pattern when PtiO_2 was ≤ 15 mm Hg and/or the $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio ≤ 0.10 . A PtiO_2 of 15 mm Hg is the most widely accepted threshold to define hypoxia, both in the management of acute brain injury and in intraoperative monitoring. This 15-mm Hg cut-off was defined using ROC analysis by Jödicke et al²⁴ as the most sensitive threshold to detect intraoperative ischemia in aneurysm surgery. Before starting AVM dissection and while maintaining a mean baseline PaO_2 of 224.7 ± 62.1 mm Hg, 14 of the 22 patients (63.6%) had tissue hypoxia in the brain around the nidus. Twelve (54.5%) of these cases of hypoxia were detected because PtiO_2 was below the lower threshold. The $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio was used to identify 2 additional patients in whom PtiO_2 was above the accepted hypoxic threshold but a low $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio indicated a deficient transfer of oxygen to the perilesional brain. According to the inclusion criteria, 2 patients (9%) were included in the hyperoxic group ($\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2 > 0.35$). These data are summarized in Table 3. The median $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ in the brain around the nidus was 0.045. This was significantly lower than the median ratio of 0.22 found in the comparison group (Mann-Whitney U Statistic, $P < 0.001$). The distribution of the $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratios in the comparison group and in the brain around the nidus both before and after AVM resection is summarized in Figure 6. When plotting the

nidus size against the $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio, no linear or nonlinear correlation was found between the variables ($R^2 = 0.16$). Of the 7 patients who initially presented with ICH, 4 showed a hypoxic pattern. The median $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio in the hemorrhagic group was 0.042 and the median $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio in the nonhemorrhagic group was 0.049. No statistical differences were found between these 2 groups (Mann-Whitney U Statistic, $P = 0.891$). The median $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio increased from 0.045 at baseline to 0.11 after AVM resection. Despite the positive trend, this difference was not statistically significant (Wilcoxon Signed Rank Test, $P = 0.229$). When selecting only the subgroup of 14 patients with hypoxic pattern, the $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio significantly increased from 0.04 before resection to 0.11 after complete AVM resection (Wilcoxon Signed Rank Test, $P < 0.001$) (Fig. 7).

Oxygenation Parameters in the Reference Area

In 16 of the 22 patients it was possible to have both the perinidal and the REF-CATH probes inserted in an area distal to the AVM nidus. Using the same criteria as that used for hypoxia and before starting AVM dissection with a mean baseline PaO_2 of 211.6 ± 56.4 mm Hg, 7 of the 16 patients (43.8%) presented brain hypoxia in the area selected for reference. Six of these patients were identified because PtiO_2 was below the lower threshold. The $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio detected 1 additional patient in whom PtiO_2 was above the accepted hypoxic threshold but the ratio was too low for the baseline PaO_2 . These data are summarized in Table 4. Five patients (31%) were included in the hyperoxic group ($\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2 > 0.35$). Median PtiO_2 in the probe distal to the nidus was 0.13, which was lower than the median of the comparison group (Fig. 6), although not statistically significant (Mann-Whitney U Statistic, $P = 0.325$). Median $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ increased from 0.13 at baseline to 0.17 after AVM resection. Despite the positive trend, this difference was not statistically significant (Wilcoxon Signed Rank Test, $P = 0.489$). In the subgroup of 7 patients with hypoxic pattern, the $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio significantly increased from 0.05 before resection to 0.13 after complete AVM resection (Wilcoxon Signed Rank Test, $P = 0.016$) (Fig. 7).

Surgical Complications and PtiO_2

Two patients presented neurological deterioration and 1 of them died. In the first case (patient 12), the perinidal $\text{PtiO}_2/\text{PaO}_2$ ratio was 0.44 (PaO_2 of 271 mm Hg, PtiO_2 119.7 mm Hg), indicating a hyperoxic pattern. After nidus resection the ratio normalized to 0.32. A postoperative CT scan showed an extensive area affecting the entire hemisphere compatible with ischemic damage. In the second case, the patient presented a perinidal baseline ratio of 0.29 (PaO_2 309 mm Hg, PtiO_2 91.2 mm Hg) and progressed to hypoxic pattern at the end of surgery. The control CT scan revealed a large frontotemporal hematoma with mass effect and midline shift. Angiography was performed to rule out the presence of any residual AVM. Following the resolution of the hematoma and after

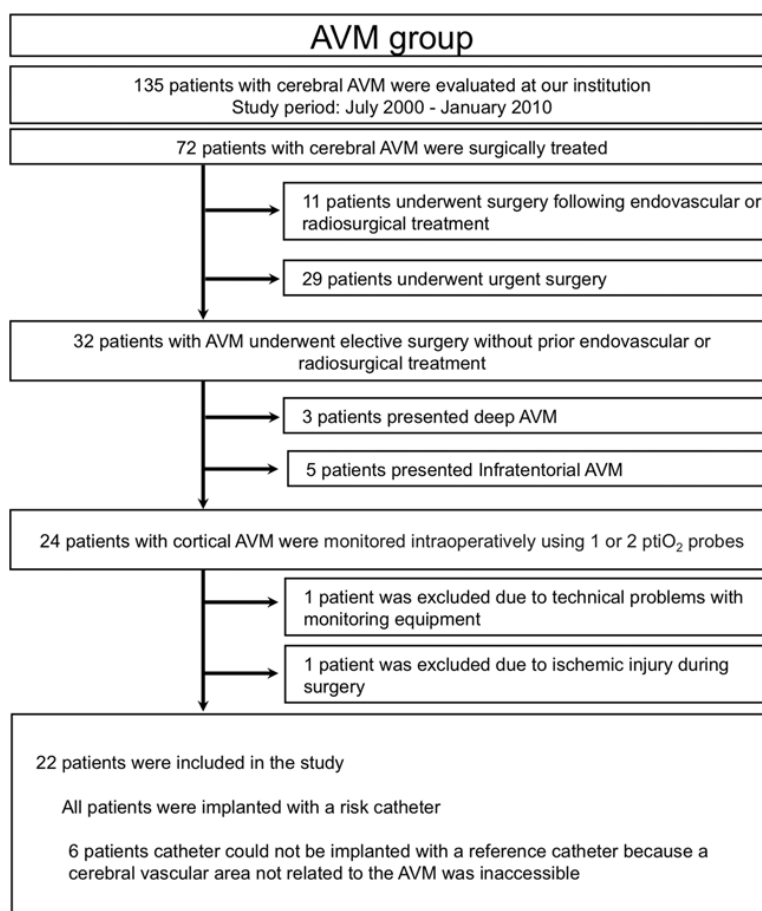


FIGURE 5. Flow diagram of the arteriovenous malformation (AVM) group with detailed information on the included and excluded participants.

nearly 3 months of hospitalization, the patient finally reached a modified Rankin scale score of 1.²⁹

DISCUSSION

Oxygenated blood in the presence of AVM passes directly from the feeding arteries to the veins without an intervening capillary bed, resulting in a shunt of blood through preferentially low-resistance channels. The brain surrounding an AVM can be deleteriously affected by edema, hemorrhages, mass effect, seizures, metabolic depression, and hypoxia. All of these pathophysiological events involve microcirculation disorder, chronic vasodilation, disturbances in the autoregulation of feeding arteries and/or surrounding vessels, and alterations in BBB permeability.^{1-4,6,7,30} This class of brain hypoxia in AVM, coined “shunt hypoxia” by Siggaard-Andersen et al,³¹ has been extensively studied in other tissues. In shunt hypoxia the blood is well oxygenated but Hb is unable to unload the oxygen to the tissue, leaving the brain highly saturated and producing the “red veins” observed in AVM.

Intraoperative Monitoring of Brain Oxygen and Hypoxic Thresholds

The mammalian brain is a highly aerobic organ that requires a sufficient supply of O₂ to the mitochondria to maintain adequate ATP production. Under normal oxygenation conditions, the 2 most important factors influencing cerebral O₂ delivery are Hb concentration and CBF.³² Polarographic PtiO₂ probes have the unique advantage of monitoring directly, in vivo, and with excellent time resolution the PtiO₂ that is in equilibrium with the oxygen bound to Hb. PtiO₂ is a good indicator of the concentration of free oxygen available and the balance between oxygen supply and consumption. The supply of O₂ to the brain is multifactorial; CBF, the ability of the blood to transport O₂, Hb oxygen affinity, Hb characteristics, O₂ diffusive conductance from the arterial capillaries to the cells, and the arterial oxygen pressure gradient between the capillaries and the intracellular compartment are all factors.³³

TABLE 2. Demographic and Radiologic Data in the AVM Group

Patients	Age	Diagnosis	Spetzler-Martin	Nidus Size
			Grade	(mm)
1	58/M	Seizures	2	27
2	34/F	ICH	2	18
3	26/M	ICH	3	28
4	31/M	Incidental (mild TBI)	3	19
5	61/M	Incidental (headache)	3	46
6	40/M	ICH	3	33
7	26/M	Seizures	2	41
8	47/F	ICH	2	21
9	61/F	Seizures	2	32
10	56/M	Seizures	3	48
11	29/F	Seizures	3	40
12	25/M	ICH	4	69
13	34/M	Seizures	3	20
14	56/M	Seizures	2	42
15	33/M	Incidental (Guillain Barre)	2	40
16	35/F	ICH	3	39
17	47/M	Incidental (subarachnoid hemorrhage— anterior communicating artery aneurysm)	3	52
18	16/F	Incidental (psychiatric disorder)	1	22
19	28/F	Seizures	4	63
20	60/F	Incidental (goiter)	2	26
21	17/M	ICH	3	20
22	30/M	Seizures	1	17

The Spetzler-Martin grading system for AVM was used, with a score of 1 to 5 according to (a) arteriovenous malformation size (< 3 cm = 1, 3-6 cm = 2, and > 6 cm = 3), (b) eloquence of adjacent brain (noneloquent area = 0, eloquent area = 1), and (c) pattern of venous drainage (superficial only = 0, deep = 1).

AVM indicates arteriovenous malformation; ICH, intracerebral hemorrhage; TBI, traumatic brain injury.

TABLE 3. PaO₂ and PtiO₂ Levels and PtiO₂/PaO₂ Ratios Corresponding to the Risk Area in the AVM Group at Baseline and after Resection

Patient ID	PaO ₂ —	PtiO ₂ —	PtiO ₂ /	MABP	ctHB	Oxygen Situation	PaO ₂ —	PtiO ₂ —	PtiO ₂ /	MABP	ctHB
	Basal	Basal	PaO ₂ Ratio Basal	(mm Hg) Basal	(g/dL) Basal		Final	Final	Ratio Final	(mm Hg) Final	(g/dL) Final
1	217	10.69	0.049	73.3	8.8	Hypoxic	192.4	22.67	0.118	69.0	8.5
2	270.5	5.75	0.021	59.7	10.1	Hypoxic	267.7	17.50	0.065	65.3	9.7
3	240.7	30.73	0.128	73.7	11.6	Normoxic	234.5	23.91	0.102	74.0	11.5
4	136.4	73.91	0.542	79.7	9.7	Hyperoxic	124.3	32.90	0.265	71.0	9.5
5	143.8	6.24	0.043	76.3	11.3	Hypoxic	283.0	32.21	0.113	79.0	10.8
6	165.4	6.64	0.040	82.0	11.2	Hypoxic	187.8	58.88	0.314	78.3	12.2
7	168.2	24.40	0.145	66.0	12.5	Normoxic	177.8	6.15	0.035	73.7	10.1
8	346.4	13.75	0.040	75.0	10.4	Hypoxic	163.4	43.85	0.268	79.3	9.1
9	182.3	16.95	0.093	59.7	10.2	Hypoxic	265.5	95.07	0.358	60.7	10.0
10	151.8	5.15	0.034	57.3	11.2	Hypoxic	151.1	12.29	0.081	64.0	12.6
11	185.2	19.27	0.104	60.7	11.6	Normoxic	302.6	23.15	0.077	63.7	11.5
12	271	119.72	0.442	78.0	10.3	Hyperoxic	274.9	88.79	0.323	72.3	10.8
13	235.2	1.67	0.007	64.3	12.6	Hypoxic	232.5	82.99	0.357	62.0	10.5
14	184.4	5.56	0.030	63.0	10.6	Hypoxic	221.5	30.37	0.137	66.7	9.2
15	307.9	9.07	0.029	85.0	13.3	Hypoxic	320.5	31.99	0.100	81.3	11.8
16	286.4	33.59	0.117	70.7	9.6	Normoxic	335.3	32.53	0.097	74.0	11.3
17	309.02	81.4	0.263	79.3	11.8	Normoxic	290.4	49.90	0.172	74.7	11.6
18	161	4.90	0.030	57.0	14.5	Hypoxic	193.6	95.95	0.496	62.3	10.8
19	309.2	91.18	0.295	55.3	12.0	Normoxic	285.8	24.57	0.086	54.0	11.3
20	203.9	5.12	0.025	66.0	10.7	Hypoxic	216.5	22.69	0.105	67.0	10.7
21	215.6	9.09	0.042	64.0	13.4	Hypoxic	273.8	24.43	0.090	65.7	13.1
22	252.5	18.20	0.072	74.0	10.2	Hypoxic	245.4	4.78	0.019	69.7	10.2

Before starting AVM dissection 14 of the 22 patients (63.6%) had brain hypoxia in the brain around the nidus. Twelve cases of hypoxia (54.5%) were detected because PtiO₂ was below the lower threshold and 2 more were detected using the PtiO₂/PaO₂ ratio.

AVM indicates arteriovenous malformation; MABP, mean arterial blood pressure; PaO₂/PtiO₂, ratio between partial pressure of arterial oxygen and cerebral partial pressure of oxygen; PtiO₂, cerebral partial pressure of oxygen.

TABLE 4. PaO₂ and PtiO₂ Levels and PtiO₂/PaO₂ Ratios Corresponding to the Reference Area in the AVM Group at Baseline and after Resection

Patient ID	PaO ₂ — Basal	PtiO ₂ — Basal	PtiO ₂ /PaO ₂ Ratio Basal	MABP (mm Hg) Basal	ctHB (g/dL) Basal	Oxygen Situation	PaO ₂ — Final	PtiO ₂ — Final	PtiO ₂ /PaO ₂ Ratio Final	MABP (mm Hg) Final	ctHB (g/dL) Final
1	217	123.79	0.570	73.3	8.8	Hyperoxia	192.4	81.30	0.423	69.0	8.5
2	270.5	12.63	0.047	59.7	10.1	Hypoxia	267.7	28.27	0.106	65.3	9.7
3	240.7	26.80	0.111	73.7	11.6	Normoxia	234.5	24.86	0.106	74.0	11.5
4	136.4	71.80	0.526	79.7	9.7	Hyperoxia	124.3	45.86	0.369	71.0	9.5
5	143.8	74.20	0.516	76.3	11.3	Hyperoxia	283.0	22.47	0.080	79.0	10.8
6	165.4	27.06	0.164	82.0	11.2	Normoxia	187.8	44.31	0.236	78.3	12.2
7	168.2	68.03	0.404	66.0	12.5	Hyperoxia	177.8	32.56	0.183	73.7	10.1
8	346.4	96.63	0.279	75.0	10.4	Normoxia	163.4	93.11	0.570	79.3	9.1
9	182.3	5.20	0.029	59.7	10.2	Hypoxia	265.5	37.38	0.141	60.7	10.0
10	151.8	5.63	0.037	57.3	11.2	Hypoxia	151.1	90.18	0.597	64.0	12.6
11	185.2	16.94	0.091	60.7	11.6	Hyperoxia	302.6	40.42	0.134	63.7	11.5
12	271	77.00	0.284	78.0	10.3	Normoxia	274.9	84.58	0.308	72.3	10.8
13	235.2	12.19	0.052	64.3	12.6	Hypoxia	232.5	20.87	0.090	62.0	10.5
20	203.9	3.04	0.015	66.0	10.7	Hypoxia	216.5	19.65	0.091	67.0	10.7
21	215.6	14.44	0.067	64.0	13.4	Hypoxia	273.8	42.50	0.155	65.7	13.1
22	252.5	92.11	0.365	74.0	10.2	Hyperoxia	245.4	112.48	0.458	69.7	10.2

AVM indicates arteriovenous malformation; MABP, mean arterial blood pressure; PaO₂/PtiO₂, ratio between partial pressure of arterial oxygen and cerebral partial pressure of oxygen; PtiO₂, cerebral partial pressure of oxygen.

Continuous monitoring of PtiO₂ can be used to predict how oxygenation will be affected by reductions in rCBF and detect nonischemic causes of brain hypoxia, such as low-extractivity hypoxia, shunt hypoxia, or dysperfusion hypoxia.^{31,34–36} The 15-mm Hg cut-off is now commonly used since the publication of the pivotal paper by Jödicke et al²⁴ in which ROC analysis was used to determine that this value is the most sensitive threshold with the highest positive predictive value for detecting intraoperative ischemia causing brain damage. The greatest challenge in the intraoperative use of PtiO₂ thresholds is to make the correct adjustments when PaO₂ is significantly modified during mechanical ventilation or

anesthesiological procedures. In this scenario, most available data are contaminated by the findings from traumatic brain injury (TBI) patients, in whom increasing FiO₂ levels induce a linear increase in PtiO₂ to very high levels.^{37–44} Despite significant controversy, some authors maintain that an increase in arterial oxygen pressure above the levels necessary to saturate arterial Hb can produce an optimal oxygen gradient that might reduce metabolic disturbances. Recent studies suggest that normobaric hyperoxia (100% FiO₂, 1 ATA), which is easily achieved in mechanically ventilated patients, could be used as a potential treatment to improve brain oxygenation and thus reduce metabolic dysfunction resulting from TBI.^{37–44}

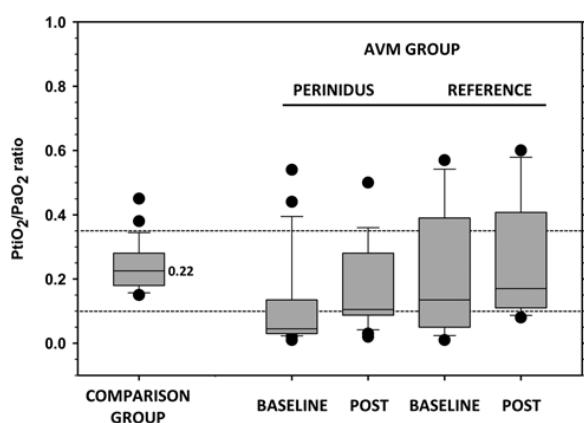


FIGURE 6. Box plot diagram of partial pressure of brain tissue oxygen (PtiO₂)/partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) ratios in arteriovenous malformation (AVM) patients in both the perilesional and reference areas. The dashed lines indicates hypoxia (0.10) and hyperoxic (0.35) thresholds.

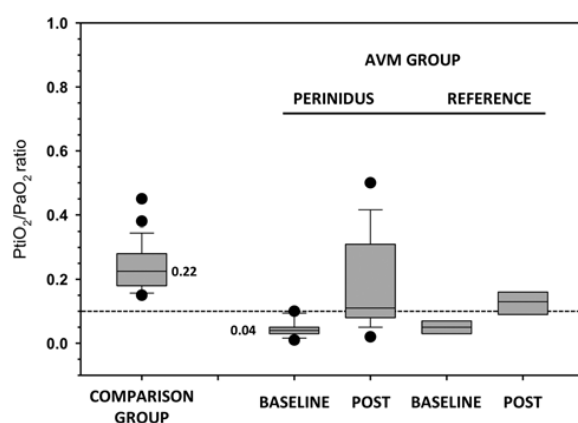


FIGURE 7. Box plot diagram of partial pressure of brain tissue oxygen (PtiO₂)/partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) ratios in patients with hypoxic areas in both in the perilesional and reference areas. The dashed line indicates the hypoxic threshold (0.10).

However, despite the lack of available data in humans, several experimental studies have demonstrated that O_2 is tightly regulated in the mammalian brain. Growing evidence shows that Pt_iO_2 is maintained at an almost constant level in mammalian organs regardless of marked changes in PaO_2 .^{33,45,46} Our data suggest that brain oxygen is regulated within some as-yet-undefined margins. A Pt_iO_2/PaO_2 ratio can be used to estimate Pt_iO_2 when PaO_2 is increased. Although our data in the comparison group showed a linear relationship between PaO_2 and Pt_iO_2 within the studied range, we found that Pt_iO_2 never exceeded 120 mm Hg. We hypothesize that the relationship between PaO_2 and Pt_iO_2 in the normal brain reaches a plateau similar to a logarithmic distribution in which Pt_iO_2 no longer increases. Therefore, significantly increased Pt_iO_2 levels found in some patients after brain injury (> 160 mm Hg or $Pt_iO_2/PaO_2 > 0.5$) indicate an impaired or lost oxygen regulatory mechanism. This hypothesis could not be tested in this study due to limited sample size. However, the plateau of 120 mm Hg is consistent with both this theory and what Massabau called the “low blood PaO_2 strategy,” a phylogenetic evolutionary mechanism directed at protecting organs from potential oxygen toxicity.³³ This behavior was also described by Manley et al,⁴⁷ who studied brain Pt_iO_2 during hemorrhagic shock and resuscitation in swine. Increases in FiO_2 resulted in increased Pt_iO_2 values in all cases. When the swine were ventilated with room air ($FiO_2 = 21\%$), Pt_iO_2 was 15 ± 2 mm Hg, corresponding to a PaO_2 of 84 ± 10 mm Hg. Increasing the FiO_2 from 21 to 100% resulted in increasing Pt_iO_2 to a maximum level of 36 ± 11 mm Hg.

Brain Oxygenation in the Perilesional Brain

Using the thresholds defined in the Methods section ($Pt_iO_2 \leq 15$ mm Hg and/or Pt_iO_2/PaO_2 ratio ≤ 0.10), we found that 64% of the patients presented hypoxia in the brain around the nidus. The Pt_iO_2/PaO_2 ratio was used to identify 2 patients in whom covert hypoxia was not detected when absolute Pt_iO_2 readings alone were considered. In the remaining 36% of patients, normal oxygenation or even moderate hyperoxia ($Pt_iO_2/PaO_2 > 0.35$) was observed. It is important to point out that the Pt_iO_2/PaO_2 ratio is a better index than absolute Pt_iO_2 readings because it allows hypoxia to be detected when absolute values are artifactually high due to increased PaO_2 .

Our data are consistent with the pattern of tissue hypoxia found around the nidus described in previous studies,^{1,5,48–50} including that of Barnett et al,²⁰ who showed that the worst steal effect is observed in tissue located 2 to 4 cm from the AVM. Our findings are also in agreement with those of Charbel et al,¹ who showed a significant decrease in Pt_iO_2 in the brain adjacent to the nidus that improved after surgical resection of the AVM, but conflict with the results of Meyer et al,⁴⁹ who showed that cortical oxygen saturation around AVM measured with a microspectrophotometer rarely shows a pattern of hypoxia. It is important to emphasize that changes in jugular bulb oxygen saturation is a widely used, indirect and crude estimator of the cerebral

extraction of oxygen. Therefore, monitoring the direct oxygen concentration is considerably more accurate than any indirect method.

An interesting fact was that we did not find any relationship between nidus size and hypoxia severity. Small AVM (eg, nidus: 14 mm, Pt_iO_2/PaO_2 ratio: 0.02) induced perinidal hypoxia that was similar to that observed in large AVM (eg, nidus: 40 mm, Pt_iO_2/PaO_2 ratio: 0.03). However, our series was underpowered to analyze this type of correlation. Further studies with a bigger sample size are needed before disregarding the relationship between nidus size and the degree of shunt hypoxia induced in the perinidal brain.

Although changes in CBF after ICH have been described,⁵¹ we did not find any relationship in terms of Pt_iO_2/PaO_2 ratio between patients who presented with ICH and those who did not. This is probably due to the fact that these patients were operated on a deferred basis once their neurological status and rCBF had improved.

Of the 14 patients with detected intraoperative brain hypoxia around the nidus, none presented neurological symptoms related to ischemia despite the fact that 10 presented Pt_iO_2 levels < 10 mm Hg under optimal anesthetic conditions. No patients showed neurological symptoms or signs of ischemia in the preoperative neuroimaging. This is clearly in contradiction with the findings in TBI studies in which values < 10 mm Hg are associated with poor neurological outcome and acute reductions in Pt_iO_2 are usually related to hypodense lesions in the CT scan.^{19,52–54} The explanation for why such low Pt_iO_2 levels in patients with AVM do not lead to the development of ischemic lesions may be found in the chronic nature of the condition and the existence of compensatory mechanisms. Meyer et al⁵⁵ suggested that capillary recruitment in the margins of the nidus maintains rCBF and protects against chronic cerebral hypoperfusion, resulting in very few AVMs involving significant hemodynamic derangement and hypoxia. However, if such a mechanism were in fact responsible, Pt_iO_2 would be maintained within the normal range and not below it, something that was not observed in our series. Although the exact mechanisms involved in the tolerance to hypoxia in the perilesional brain are still unknown, it is probable that both genetic and molecular adaptive changes are involved. Chronic hypoxia may induce overexpression of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), which plays a central role in oxygen homeostasis. HIF-1 induces the expression of genes implicated in vascular angiogenesis, including vascular endothelial growth factor and its tyrosine kinase family of receptors.⁵⁶ The gold standard for evaluating rCBF and brain metabolism is oxygen-15-labeled positron emission tomography (¹⁵O-labeled PET). The few studies that have used PET in AVM have shown that the regional cerebral metabolic rate of oxygen (rCMRO₂) is preserved in the hypoperfused brain around the AVM nidus.⁵⁷ Iwama et al⁵⁷ observed preserved perinidal rCMRO₂ at the expense of a significant increase in the cerebral extraction of oxygen.

Brain Oxygenation in the Distant Brain Ipsilateral to AVM

AVM may induce not only perilesional but also distal changes in the oxygenation and metabolism of the ipsilateral hemisphere. With the placement of a second sensor we detected brain hypoxia in the distant brain in 7 of the 16 patients (43.8%), showing that shunt hypoxia might affect brain areas other than those around the nidus. Our findings are in agreement with nuclear medicine studies in patients with AVM in whom increased rCBV was observed in the hemisphere ipsilateral as well as the contralateral hemisphere.^{57,58} In our study, even the smallest AVM induced oxygenation derangements well beyond the borders of the AVM, a finding that is consistent with the PET studies of De Reuck et al.⁵⁹ We put forward that the most probable cause for this derangement is AVM-induced shunt hypoxia, and not diaschisis as some authors have suggested. In diaschisis the rCBF is by definition coupled with rCMRO₂ and therefore PtiO₂ should be within the normal range, not below it as observed in our patients. Shunt hypoxia in the distant brain might be facilitated by the moderate intraoperative hypotension used to manage these patients during surgical resection. In patients with impaired vascular reserve, the brain is unable to respond to hypotension with arteriolar vasodilation and thus rCBF is reduced, with subsequent ischemic hypoxia worsening the mild or moderate shunt hypoxia found in the brain area ipsilateral to the AVM.

The Surgical Effect of AVM Excision on the Brain and the NPPB Phenomenon

The removal of AVMs with the abrupt closure of the shunts may cause a sudden normalization of rCBF and in turn tissue oxygenation in chronically hypoperfused tissue. In our study most patients with a hypoxic pattern around the nidus and/or in the distant brain had improved oxygenation after AVM resection (Fig. 7). Moderate hyperoxia, as indicated by the PtiO₂/PaO₂ ratio, was found in some patients. However, we cannot conclude that hyperoxic response and hydrostatic overpressure on microcirculation caused neurological worsening or brain swelling in the surrounding brain.

It has been traditionally accepted that during AVM surgical resection, restoration of normal tissue perfusion increases rCBF and may produce hyperperfusion complications due to perfusion pressure breakthrough.⁹ Our data confirm that AVM excision significantly improves brain tissue oxygenation in the nidus margins and are in agreement with the findings of Charbel et al,¹ who monitored PtiO₂ with a single probe inserted in the area adjacent to the AVM nidus. The authors describe tissue hypoxia at the start of surgery, with a gradual improvement in PtiO₂ levels as the removal of the lesion progressed. Of the 2 patients in our series who presented postoperative hemorrhagic complications, 1 showed normal PtiO₂ levels at the end of surgery and the second presented severe hypoxia that probably caused BBB disruption and hemorrhagic progression in the perinidus. On the basis of the data gathered from these 2 patients, we

cannot extract any conclusion for or against the NPPB theory.

Despite the intrinsic limitations of PtiO₂ monitoring (eg, small tissue volume monitoring, induced local tissue trauma, running time), the correct placement of a PtiO₂ probe in areas at risk for any type of hypoxia is in our opinion the most reliable method to detect intraoperative ischemic or nonischemic forms of brain hypoxia and optimize anesthetic management. As shown by our findings, the PtiO₂/PaO₂ ratio is much more reliable than absolute PtiO₂ readings in detecting hypoxia.

CONCLUSIONS

PtiO₂ monitoring in areas at risk for any type of hypoxia is a reliable method to detect intraoperative ischemic or nonischemic forms of brain hypoxia. On the basis of the results of our study, we observed that the PtiO₂/PaO₂ ratio is much more reliable than absolute PtiO₂ readings in detecting hypoxia. In AVM, intraoperative PtiO₂ monitoring shows a pattern of tissue hypoxia in the margins of the nidus and in the distant ipsilateral brain as the most common finding. As with previous studies, surgical removal of the AVM is shown to significantly improve the state of tissue oxygenation. Shunt hypoxia, and not diaschisis, is the most probable cause of distant brain hypoxia. Surgical exclusion of the AVM induces a significant improvement in the oxygenation status, both in the margins of the AVM nidus and in the distant brain. From an anesthesiological point of view, intraoperative monitoring of PtiO₂ may help in rationalizing the hemodynamic and metabolic management of complex patients, detecting brain hypoxia early, and designing strategies for neuroprotection.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Celia Montgomery and Sabrina Voss for editorial assistance with the manuscript. They gratefully acknowledge the contributions of the neurosurgical residents and neurosurgical nurses, especially Raquel Díaz and Cristina Oliván. They are also grateful for the invaluable statistical support provided by Jane Redfield Yank, PhD at the University of Minnesota.

REFERENCES

1. Charbel FT, Hoffman WE, Misra M, et al. Increased brain tissue oxygenation during arteriovenous malformation resection. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998;38(suppl):171-176.
2. Feindel W, Yamamoto YL, Hodge CP. Red cerebral veins and the cerebral steal syndrome. Evidence from fluorescein angiography and microregional blood flow by radioisotopes during excision of an angioma. *J Neurosurg*. 1971;35:167-179.
3. Morgan MK, Johnston IH, Hallinan JM, et al. Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg*. 1993;78:176-182.
4. Fogarty-Mack P, Pile-Spellman J, Haccin-Bey L, et al. The effect of arteriovenous malformations on the distribution of intracerebral arterial pressures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:1443-1449.

5. Marks MP, O'Donahue J, Fabricant JJ, et al. Cerebral blood flow evaluation of arteriovenous malformations with stable xenon CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988;9:1169–1175.
6. Stein BM, Wolpert SM. Arteriovenous malformations of the brain. II: Current concepts and treatment. *Arch Neurol*. 1980;37:69–75.
7. Stein BM, Wolpert SM. Arteriovenous malformations of the brain. I: current concepts and treatment. *Arch Neurol*. 1980;37:1–5.
8. Ogasawara K, Yoshida K, Otawara Y, et al. Cerebral blood flow imaging in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough. *Surg Neurol*. 2001;56:380–384.
9. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, et al. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg*. 1978;25:651–672.
10. Young WL, Kader A, Ornstein E, et al. Cerebral hyperemia after arteriovenous malformation resection is related to “breakthrough” complications but not to feeding artery pressure. The Columbia University Arteriovenous Malformation Study Project. *Neurosurgery*. 1996;38:1085–1093; discussion 1093–5.
11. Diehl RR, Henkes H, Nahser HC, et al. Blood flow velocity and vasomotor reactivity in patients with arteriovenous malformations. A transcranial Doppler study. *Stroke*. 1994;25:1574–1580.
12. Young WL, Solomon RA, Prohovnik I, et al. ¹³³Xe blood flow monitoring during arteriovenous malformation resection: a case of intraoperative hyperperfusion with subsequent brain swelling. *Neurosurgery*. 1988;22:765–769.
13. Young WL, Pile-Spellman J, Prohovnik I, et al. Evidence for adaptive autoregulatory displacement in hypotensive cortical territories adjacent to arteriovenous malformations. Columbia University AVM Study Project. *Neurosurgery*. 1994;34:601–610; discussion 610–11.
14. De Salles AA, Manchola I. CO₂ reactivity in arteriovenous malformations of the brain: a transcranial Doppler ultrasound study. *J Neurosurg*. 1994;80:624–630.
15. Young WL, Prohovnik I, Ornstein E, et al. The effect of arteriovenous malformation resection on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide. *Neurosurgery*. 1990;27:257–266; discussion 266–7.
16. Alexander MD, Connolly ES, Meyers PM. Revisiting normal perfusion pressure breakthrough in light of hemorrhage-induced vasospasm. *World J Radiol*. 2010;2:230–232.
17. Massaro AR, Young WL, Kader A, et al. Characterization of arteriovenous malformation feeding vessels by carbon dioxide reactivity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15:55–61.
18. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, et al. Brain tissue oxygenation in patients with cerebral occlusive disease and arteriovenous malformations. *Br J Anaesth*. 1997;78:169–171.
19. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery*. 2000;46:868–876; discussion 876–8.
20. Barnett GH, Little JR, Ebrahim ZY, et al. Cerebral circulation during arteriovenous malformation operation. *Neurosurgery*. 1987;20:836–842.
21. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986;65:476–483.
22. Arikan 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)*. 2008;19:113–120.
23. Ibanez J, Vilalta A, Mena MP, et al. Intraoperative detection of ischemic brain hypoxia using oxygen tissue pressure microprobes. *Neurocirugia (Astur)*. 2003;14:483–489.
24. Jodicke A, Hubner F, Boker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: prediction of procedure-related ischemic events. *J Neurosurg*. 2003;98:515–523.
25. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.
26. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clin Chim Acta*. 2003;334:5–23.
27. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clin Chem*. 1998;44:622–631.
28. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. Reference interval computation using robust vs parametric and nonparametric analyses. *Clin Chem*. 1999;45:2284–2285.
29. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19:1497–1500.
30. Mullan S, Brown FD, Patronas NJ. Hyperemic and ischemic problems of surgical treatment of arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1979;51:757–764.
31. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gothgen IH, et al. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. *Crit Care Med*. 1995;23:1284–1293.
32. Diringner MN. Hyperoxia: good or bad for the injured brain? *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:167–171.
33. Massabuau JC. From low arterial- to low tissue-oxygenation strategy. An evolutionary theory. *Respir Physiol*. 2001;128:249–261.
34. Sahuquillo J, Poca MA, Amoros S. Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe head injury. *Curr Pharm Des*. 2001;7:1475–1503.
35. Siggaard-Andersen O, Ulrich A, Gothgen IH. Classes of tissue hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1995;107:137–142.
36. Sahuquillo J, Amoros S, Poca MA, et al. Coexistence of regional cerebral hypoxia with normal or hyperemic brain detected by global monitoring methods. Analysis of apparently contradictory findings based on the Siggaard-Andersen model of tissue hypoxia. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;81:303–305.
37. Kumaria A, Toliaas CM. Normobaric hyperoxia therapy for traumatic brain injury and stroke: a review. *Br J Neurosurg*. 2009;23:576–584.
38. Magnoni S, Ghisoni L, Locatelli M, et al. Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: a microdialysis study. *J Neurosurg*. 2003;98:952–958.
39. Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, et al. Cerebral oxygenation in patients after severe head injury: monitoring and effects of arterial hyperoxia on cerebral blood flow, metabolism and intracranial pressure. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999;11:240–251.
40. Menzel M, Roth S, Rieger A, et al. Comparison between continuous brain tissue measurement and cerebrovenous measurement of pO₂, pCO₂ and pH in a porcine intracranial pressure model. *Acta Chir Hung*. 1997;36:226–229.
41. Reinert M, Barth A, Rothen HU, et al. Effects of cerebral perfusion pressure and increased fraction of inspired oxygen on brain tissue oxygen, lactate and glucose in patients with severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145:341–349; discussion 349–50.
42. Toliaas CM, Reinert M, Seiler R, et al. Normobaric hyperoxia-induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. *J Neurosurg*. 2004;101:435–444.
43. Vilalta A, Sahuquillo J, Merino MA, et al. Normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: does brain metabolic state influence the response to hyperoxic challenge? *J Neurotrauma*. 2011;28:1139–1148.
44. Vilalta A, Sahuquillo J, Rosell A, et al. Moderate and severe traumatic brain injury induce early overexpression of systemic and brain gelatinases. *Intensive Care Med*. 2008;34:1384–1392.
45. Forgey J, Legeay A, Massabuau JC. Is the resting rate of oxygen consumption of locomotor muscles in crustaceans limited by the low blood oxygenation strategy? *J Exp Biol*. 2001;204:933–940.
46. Massabuau JC. Primitive, and protective, our cellular oxygenation status? *Mech Ageing Dev*. 2003;124:857–863.
47. Manley GT, Pitts LH, Morabito D, et al. Brain tissue oxygenation during hemorrhagic shock, resuscitation, and alterations in ventilation. *J Trauma*. 1999;46:261–267.
48. Asgari S, Rohrborn HJ, Engelhorn T, et al. Intraoperative measurement of cortical oxygen saturation and blood volume adjacent to cerebral arteriovenous malformations using near-infrared spectroscopy. *Neurosurgery*. 2003;52:1298–1304; discussion 1304–6.

49. Meyer B, Schaller C, Frenkel C, et al. Distributions of local oxygen saturation and its response to changes of mean arterial blood pressure in the cerebral cortex adjacent to arteriovenous malformations. *Stroke*. 1999;30:2623–2630.
50. Schultheiss R, Leuwer R, Leniger-Follert E, et al. Tissue pO₂ of human brain cortex—method, basic results and effects of pentoxifylline. *Angiology*. 1987;38:221–225.
51. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;344:1450–1460.
52. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, et al. Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med*. 2009;37:2057–2063.
53. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg*. 2005;103:805–811.
54. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, et al. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med*. 1998;26:1576–1581.
55. Meyer B, Schaller C, Frenkel C, et al. Physiological steal around AVMs of the brain is not equivalent to cortical ischemia. *Neurol Res*. 1998;20(suppl 1):S13–S17.
56. Ng I, Tan WL, Ng PY, et al. Hypoxia inducible factor-1 α and expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2005;12:794–799.
57. Iwama T, Hayashida K, Takahashi JC, et al. Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with cerebral arteriovenous malformations: an evaluation using positron emission tomography scanning. *J Neurosurg*. 2002;97:1314–1321.
58. Tyler JL, Leblanc R, Meyer E, et al. Hemodynamic and metabolic effects of cerebral arteriovenous malformations studied by positron emission tomography. *Stroke*. 1989;20:890–898.
59. De Reuck J, Van Aken J, Van Landegem W, et al. Positron emission tomography studies of changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism in arteriovenous malformation of the brain. *Eur Neurol*. 1989;29:294–297.

**[Intraoperative monitoring of oxygen tissue pressure:
Applications in vascular neurosurgery].**

**Arikan F, Vilalta J, Torne R, Chocron I, Rodriguez-Tesouro A,
Sahuquillo J.**

**Neurocirugia (Astur). 2014 Nov-Dec;25(6):275-85. DOI:
10.1016/j.neucir.2014.03.003. Epub 2014 Jun 14. Spanish. PMID:
24934513**



Revisión

Monitorización intraoperatoria de la presión tisular de oxígeno: aplicaciones en neurocirugía vascular



Fuat Arikan^{a,*}, Jordi Vilalta^a, Ramon Torne^a, Ivette Chocron^b, Ana Rodriguez-Tesouro^b y Juan Sahuquillo^a

^a Servicio de Neurocirugía, Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de febrero de 2014
Aceptado el 23 de marzo de 2014
On-line el 14 de junio de 2014

Palabras clave:

Neurocirugía vascular
Monitorización intraoperatoria
Presión tisular de oxígeno
Isquemia cerebral
PtiO₂

Keywords:

Vascular neurosurgery
Intraoperative monitoring
Oxygen tissue pressure
Cerebral ischemia
PtiO₂

RESUMEN

Las lesiones isquémicas relacionadas con los procedimientos quirúrgicos son una de las principales causas de morbilidad en el postoperatorio de la cirugía de los pacientes con patología vascular cerebral. Con el objetivo de detectar intraoperatoriamente los fenómenos isquémicos se han implementado diferentes sistemas de neuromonitorización, entre los que se encuentra la monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂). En este trabajo se pretende describir la utilidad de la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ en la neurocirugía vascular a partir de la discusión de 4 casos ejemplo. A partir de la presentación de estos casos se discute cómo este tipo de monitorización permite detectar de una forma precoz y fiable las situaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico que ocasionan una hipoxia cerebral isquémica. La monitorización continua de la PtiO₂ en el área de riesgo permite además resolver la causa que ha originado los episodios isquémicos y su evolución a un infarto establecido.

© 2014 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intraoperative monitoring of oxygen tissue pressure: Applications in vascular neurosurgery

ABSTRACT

Ischemic lesions related to surgical procedures are a major cause of postoperative morbidity in patients with cerebral vascular disease. There are different systems of neuromonitoring to detect intraoperative ischemic events, including intraoperative monitoring of oxygen tissue pressure (PtiO₂). The aim of this article was to describe, through the discussion of 4 cases, the usefulness of intraoperative PtiO₂ monitoring during vascular neurosurgery. In presenting these cases, we demonstrate that monitoring PtiO₂ is a reliable way to detect early ischemic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arikan@neurotrauma.net (F. Arikan).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucir.2014.03.003>

1130-1473/© 2014 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

events during surgical procedures. Continuous monitoring of PtiO₂ in an area at risk allows the surgeon to resolve the cause of the ischemic event before it evolves to an established cerebral infarction.

© 2014 Sociedad Española de Neurocirugía. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La patología neuroquirúrgica vascular cerebral está experimentando en los últimos años grandes cambios motivados por el rápido avance de las técnicas endovasculares. Esto está produciendo que la patología quirúrgica esté cambiando de perfil, disminuyendo el volumen global de pacientes candidatos a cirugía y aumentando la complejidad de los mismos. Como consecuencia directa de estos cambios, se exige que los resultados del tratamiento quirúrgico sean auditados y sus complicaciones reducidas al mínimo.

Una de las principales complicaciones de la neurocirugía vascular es la aparición de eventos isquémicos, los cuales podrían ser en gran parte evitados mediante una correcta neuromonitorización intraoperatoria, ya que estas complicaciones se deben fundamentalmente a oclusiones permanentes —y a menudo inadvertidas— de arterias relacionadas con el proceso a tratar.

Con el objetivo de detectar intraoperatoriamente los fenómenos isquémicos se han utilizado diferentes sistemas de monitorización intraoperatoria, como la monitorización neurofisiológica con potenciales evocados somatosensoriales, potenciales evocados motores, potenciales evocados auditivos de tronco cerebral, electroencefalografía, índice bispectral, sonografía por doppler, espectroscopia por infrarrojos, videoangiografía con verde de indocianina, angiografía intraoperatoria, saturación yugular de oxígeno y monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂). La coexistencia de todos estos sistemas viene dada por el hecho de que no existe un sistema ideal, pudiendo tener cada uno de ellos un papel en la neuromonitorización intraoperatoria.

En este trabajo hemos querido centrarnos en el papel de la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂, dado que el uso rutinario en nuestro centro nos ha demostrado que se trata de un método sencillo, poco invasivo, altamente sensible y fiable para la detección de las lesiones isquémicas relacionadas con la cirugía neurovascular. A su vez, la detección precoz de estas lesiones nos permite una rápida resolución de la causa que los ha originado y permite evitar en muchos casos la evolución de la isquemia a un infarto establecido.

En nuestro servicio, la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ se lleva a cabo mediante la colocación de uno o 2 electrodos polarográficos tipo Clark (CC1.2, Neurocare Integra, Plainsboro, NJ, EE.UU.) conectados a un aparato con doble entrada de PtiO₂ (sistema Licox® CMP, Integra Neurocare, Plainsboro, NJ, EE. UU.). Los datos obtenidos durante la cirugía son procesados en tiempo real y mostrados gráficamente en un ordenador portátil conectado al monitor de presión tisular.

Presentamos nuestra experiencia en el uso de la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ en los diferentes campos de la patología vascular cerebral: cirugía aneurismática, cirugía

de revascularización cerebral en cirugía aneurismática, cirugía de revascularización en isquemia cerebral crónica y cirugía de las malformaciones arteriovenosas (MAV) cerebrales. Para ello presentamos 4 casos que definen los diferentes escenarios clínicos donde esta monitorización puede ser útil.

Caso 1. Cirugía aneurismática

Nuestro primer caso es una paciente de 52 años de edad diagnosticada en el estudio de una cefalea crónica de un aneurisma incidental localizado a nivel de la bifurcación de la arteria cerebral media izquierda (fig. 1). La paciente fue intervenida neuroquirúrgicamente de forma programada, realizándose una craneotomía pterional izquierda y pinzamiento del aneurisma bajo monitorización de la PtiO₂. Dadas las características del aneurisma se consideró la monitorización del territorio vascular de riesgo el correspondiente al ramo inferior de la cerebral media. En este caso, tras la abertura del valle silviano y disección del aneurisma se procedió al pinzamiento del aneurisma sin uso de pinzamiento transitorio. Tras la colocación del clip definitivo (fig. 2a), se realizó una videoangiografía intraoperatoria mediante verde de indocianina que mostraba la aparente permeabilidad de ambos ramos (fig. 2b). Sin embargo, la monitorización mostró un descenso mantenido de la PtiO₂, por lo que se decidió retirar el clip colocado (fig. 3). Tras la retirada del clip, la PtiO₂ se recuperó rápidamente, indicándonos que el posicionamiento del clip era la causa de la hipoxia tisular. Tras varios minutos de estabilización de la PtiO₂, se procedió a un nuevo pinzamiento del aneurisma, en este caso procurando ejercer menor presión del clip sobre la base del aneurisma y prestando especial atención en no comprometer ninguna otra arteria (fig. 2c). Tras el pinzamiento la videoangiografía seguía mostrando una permeabilidad de ambos ramos y la PtiO₂ no mostró nuevos descensos (fig. 3). Los estudios de imagen postoperatorios descartaron la aparición de complicaciones isquémicas, transcurriendo el postoperatorio sin ninguna incidencia.

Caso 2. Cirugía de revascularización cerebral en aneurisma gigante

Nuestro segundo caso es una paciente de 23 años de edad, diagnosticada cefalea de un aneurisma gigante localizado a nivel de la arteria cerebral media derecha (fig. 4). Dadas las características del aneurisma y una vez descartada la posibilidad de otros tratamientos, se decidió cirugía mediante la realización de una anastomosis intra-extracraneal mediante arteria radial para la posterior exclusión aneurismática (fig. 5). El catéter de PtiO₂ se colocó en este caso a nivel de la porción media del giro prefrontal del lóbulo frontal correspondiente



Figura 1 - En el estudio angiográfico en proyección anteroposterior (A) y en el estudio tridimensional (B) de la carótida interna derecha se observa la presencia de un aneurisma sacular localizado a nivel de la bifurcación de la arteria cerebral media (flechas).

al área precentral del territorio de la arteria cerebral media, con el fin de valorar la repercusión del pinzamiento transitorio necesario para la realización de la anastomosis entre la arteria radial y la arteria cerebral media, y para valorar la oxigenación y la permeabilidad de la anastomosis tras la oclusión de M1. Tras la disección del valle silviano y de las cisternas basales y la exposición del aneurisma y sus ramas relacionadas (fig. 5a,b) se realizó la anastomosis entre la

arteria carótida externa y la rama superior de M2 para poder excluir sin repercusiones isquémicas el aneurisma (fig. 5c-e). La monitorización intraoperatoria muestra que la Pt_iO_2 cae bruscamente tras el pinzamiento transitorio necesario para la realización de la anastomosis (fig. 6). Las cifras de Pt_iO_2 se mantuvieron durante todo el tiempo de anastomosis por encima del umbral de 15 mmHg. Una vez realizada la anastomosis y retirados los clips transitorios la Pt_iO_2 ascendió y

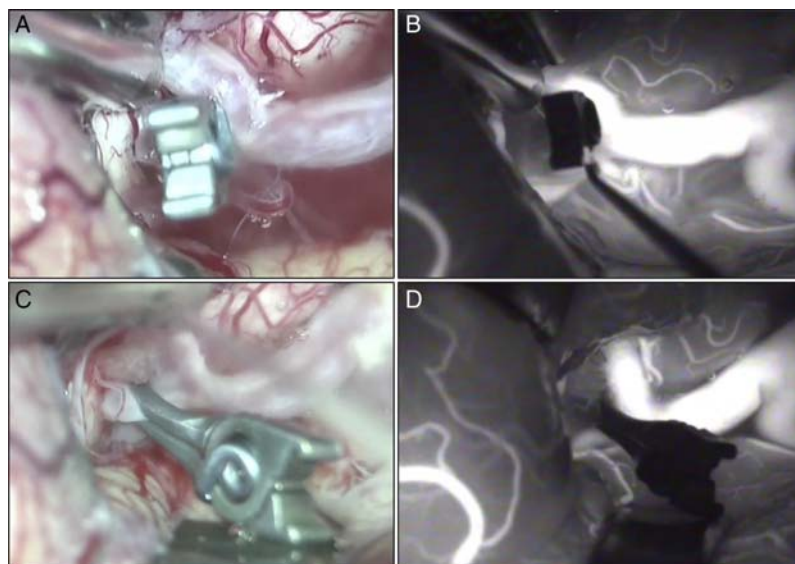


Figura 2 - Imágenes intraoperatorias tras el pinzamiento del aneurisma (A) y tras su recolocación (C). Obsérvese que en ambos estudios de videoangiografía intraoperatoria mediante verde de indocianina (B tras el primer pinzamiento y D tras la reposición del clip) se observa el correcto relleno de ambas porciones M2 de la arteria cerebral media.

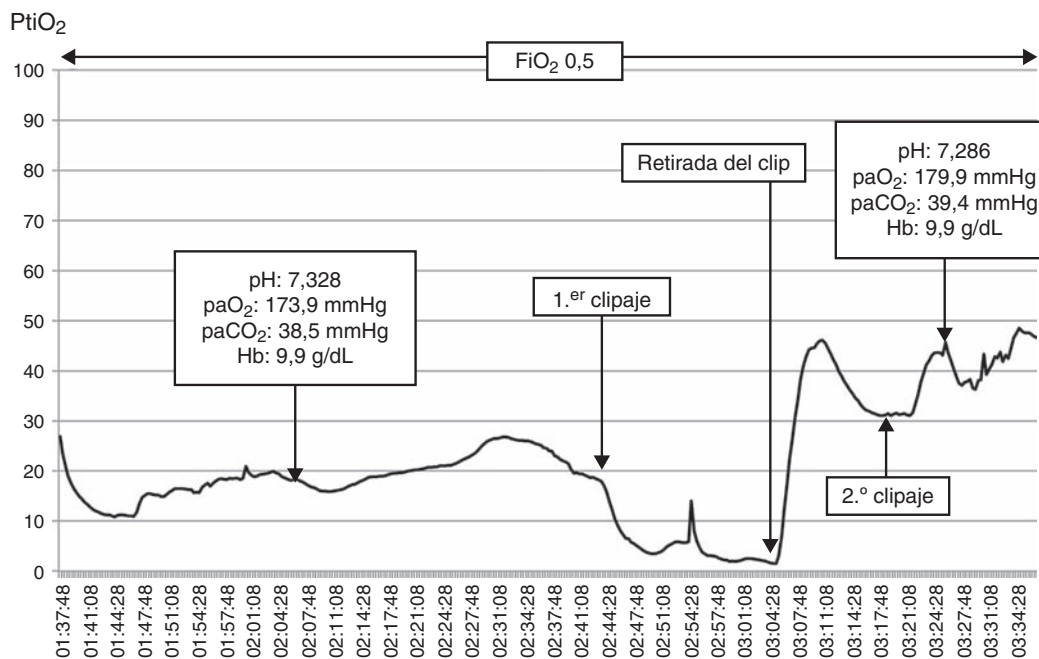


Figura 3 – Gráfica de la monitorización intraoperatoria de la paciente. Obsérvese que tras el primer pinzamiento (clipaje) la PtiO₂ desciende de forma brusca a umbrales por debajo de 10 mmHg. Tras la retirada del clip los valores ascienden nuevamente, sin que se vean comprometidos tras el segundo pinzamiento del aneurisma.

FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; **Hb:** hemoglobina; **paCO₂:** presión arterial de dióxido de carbono; **paO₂:** presión arterial de oxígeno; **PtiO₂:** presión tisular de oxígeno.

se mantuvo estable durante el resto de la cirugía, indicando un flujo adecuado a través de la anastomosis, lo cual nos permitió excluir con seguridad el aneurisma.

Caso 3. Revascularización en isquemia cerebral crónica

Esta paciente de 41 años de edad fue diagnosticada de una enfermedad de Moyamoya tras un ictus isquémico, por lo que fue sometida a cirugía de revascularización cerebral directa (anastomosis entre la arteria temporal superficial y una rama cortical de la arteria cerebral media derecha) e indirecta (encefalo-duro-miosinangiosis) En este caso, tras la realización de la craneotomía y la abertura dural, se colocó un sensor de PtiO₂ en el área del cerebro adyacente a la arteria M4 receptora de la anastomosis con el fin de controlar el estado de oxigenación tisular pre- y postanastomosis (fig. 7). En este caso, la PtiO₂ evidenció, tras completar la anastomosis, un ascenso rápido (fig. 8). Sin embargo, tras pocos minutos se observó una caída hasta alcanzar cifras similares a las basales, indicando una posible oclusión de la anastomosis que confirmamos repitiendo la videoangiografía intraoperatoria (fig. 9). Tras repetir nuevamente la anastomosis, las cifras de PtiO₂ ascendieron de nuevo de forma mantenida, demostrando la suficiencia del flujo a través de la anastomosis realizada que se verificó en los estudios de imagen postoperatorios (fig. 10).

Caso 4. Malformación arteriovenosa

Nuestro cuarto ejemplo es un paciente de 39 años de edad, diagnosticado de una MAV temporal izquierda tras comenzar con una crisis comicial (fig. 11). Con el objetivo de no comprometer la arteria cerebral posterior aferente a la MAV durante la resección de la malformación se monitorizó intraoperatoriamente la PtiO₂ en el territorio de la arteria cerebral posterior distal a la malformación mediante la colocación de un sensor de PtiO₂. En esta cirugía, la monitorización de la PtiO₂ fue de gran utilidad para diferenciar una arteria interpretada inicialmente como posible nutricia y que en realidad se trataba de una arteria de paso que no debía ser ocluida, tal y como nos indicaba la monitorización de la PtiO₂ al presentar tras su pinzamiento transitorio un rápido y brusco descenso de la oxigenación tisular que se corrigió también de forma rápida tras la retirada del clip transitorio. El postoperatorio de este paciente transcurrió sin incidencias, demostrando el estudio angiográfico de control la extirpación completa de la malformación con preservación de las ramas dependientes de la cerebral posterior (fig. 12).

Discusión

El encéfalo de los mamíferos es un órgano altamente aeróbico y muy dependiente del aporte de O₂ para mantener una

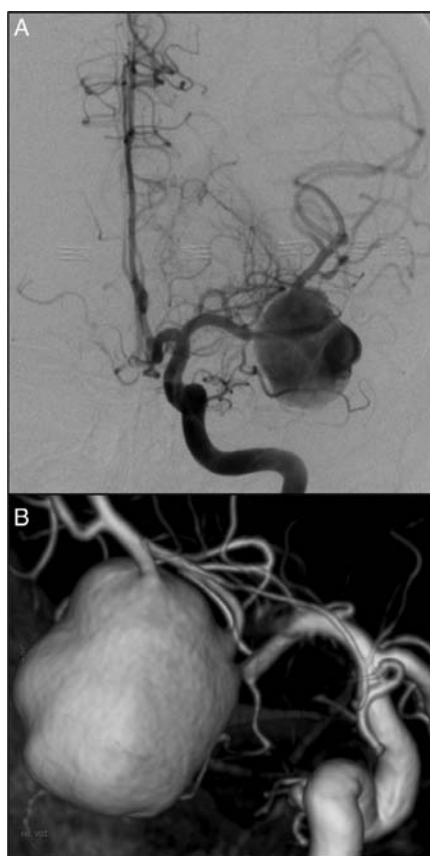


Figura 4 – En el estudio angiográfico en proyección anteroposterior (A) y en el estudio tridimensional (B) de la carótida interna derecha se observa la presencia de un aneurisma gigante trombótico localizado a nivel de la arteria cerebral media.

adecuada producción de adenosín trifosfato (ATP). Es conocido que el aporte cerebral de O_2 es multifactorial, dependiendo del flujo sanguíneo cerebral, de la capacidad de la sangre para el transporte de O_2 , de la cantidad de hemoglobina (Hb) y de su afinidad por el oxígeno, de la capacidad de difusión del O_2 desde los capilares a las células, y del gradiente de presión de oxígeno entre el circuito capilar y el compartimento intracelular¹.

La minimización del riesgo de aparición de lesiones isquémicas relacionadas con la técnica quirúrgica en neurocirugía vascular es uno de los retos a los que se enfrentan tanto el neurocirujano como el anestesiólogo. De todos los factores que intervienen en la oxigenación cerebral el más importante en la cirugía vascular es la reducción accidental durante el procedimiento quirúrgico del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF)². Para detectar de forma precoz estas alteraciones y su reversibilidad se han buscado diferentes métodos con diferente sensibilidad, especificidad y valor predictivo. La arteriografía cerebral, a pesar de considerarse como *patro'n oro* (*gold standard*) para el diagnóstico de una

reducción significativa del rCBF, no puede ser realizada de forma intraoperatoria en la mayoría de centros neuroquirúrgicos de nuestro entorno por falta de medios técnicos. Además, aunque diferentes autores han demostrado la utilidad de la arteriografía para el diagnóstico y la corrección intraoperatoria en el mismo acto quirúrgico, el tiempo necesario para llevar a término esta técnica diagnóstica no permite un resultado inmediato y, por lo tanto, su utilidad para evitar la aparición de lesiones isquémicas intraoperatorias es controvertida³⁻¹².

Es por lo tanto recomendable disponer durante estas cirugías de sistemas de monitorización continuos y fiables que permitan la detección —a ser posible en tiempo real— de compromisos del flujo que ocasionen situaciones de isquemia cerebral regional. Para ello, en nuestro centro utilizamos de forma rutinaria la monitorización de la Pt_iO_2 mediante la colocación de uno o 2 electrodos polarográficos tipo Clark. Este método tiene la ventaja, tal y como hemos demostrado en trabajos previos, de permitir monitorizar in vivo, de forma directa y a tiempo real, el oxígeno disuelto en el intersticio que está en equilibrio con el oxígeno unido a la Hb¹³⁻¹⁵. El sistema Licox[®] (distribuido por Integra Neurocare, Plainsboro, NJ, EE.UU) constituye el paradigma de los sensores de oximetría tisular. Este sistema utiliza una modificación de un electrodo polarográfico convencional de tipo Clark, constituido por un ánodo y un cátodo incluidos dentro de una membrana permeable al O_2 que contiene una solución electrolítica. Esta solución en contacto con el O_2 genera una corriente eléctrica proporcional al contenido de O_2 disuelto, lo cual lo diferencia de los otros sistemas de monitorización. El sistema Neurotrend[®] (Multiparameter Intravascular Sensor, Biomedical Sensors, Malvern, PA, EE.UU.)¹⁵⁻¹⁷, introducido en 1999 y dejado de comercializarse en 2004, permitía la monitorización simultánea de varios parámetros a través de una única sonda (O_2 , CO_2 , pH y temperatura), monitorizando la presión parcial de O_2 mediante un método colorimétrico y no polarográfico, por lo que su fiabilidad fue cuestionada^{15,18}. En el momento actual, en el ámbito clínico también está disponible el sensor Neurovent-PTO[®] (Raumedic Oxygen Measurement System, Rehau, Múnchberg, Alemania), capaz de medir la PIC, la Pt_iO_2 y la temperatura a través de un único catéter^{15,19-22}. Sin embargo, dado que este sistema también está basado en métodos colorimétricos, ambos sistemas —polarográfico y colorimétrico— no pueden ser considerados equiparables, tal como han demostrado estudios recientes en los que ambos sensores difieren en los valores de sus lecturas. De todas formas, este último sensor podría ser especialmente recomendable para el ámbito pediátrico, puesto que permite una monitorización multimodal a partir de un único catéter y reduce por lo tanto la invasividad de la monitorización^{15,19,21,22}.

La monitorización intraoperatoria de la Pt_iO_2 permite detectar con una alta sensibilidad, y de una manera fiable y precoz, episodios de hipoxia tisular isquémica o no isquémica (anemia, hipoxemia, etc.) que pueden culminar en un infarto de la zona monitorizada. Por lo tanto, este método resulta una herramienta útil y de fácil interpretación para la detección en tiempo real de fenómenos isquémicos durante la intervención quirúrgica. Como hemos mostrado en los casos presentados, la Pt_iO_2 es un excelente indicador de la concentración de oxígeno libre disponible y del equilibrio

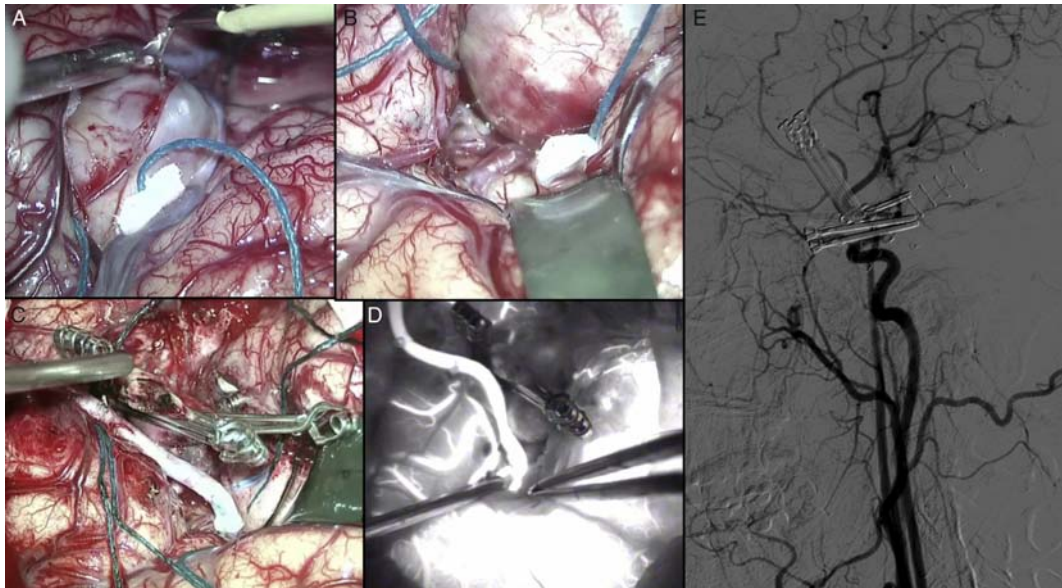


Figura 5 - Diferentes imágenes de los tiempos quirúrgicos de la paciente del caso ejemplo 2. La imagen A corresponde a la fase inicial de apertura del valle silviano, en la que ya se visualiza parte del aneurisma. Una vez diseccionada la cisura de Silvio y expuestas las ramas de la cerebral media (B), se procedió a la realización de una anastomosis mediante arteria radial entre la carótida externa y la arteria cerebral media (C). En D se muestra una instantánea de la videoangiografía mediante verde de indocianina realizada, en la que se visualiza la patencia de la anastomosis, la cual se confirma en el estudio angiográfico cerebral postoperatorio, como se muestra en E, correspondiente a la proyección lateral de la carótida primitiva izquierda.

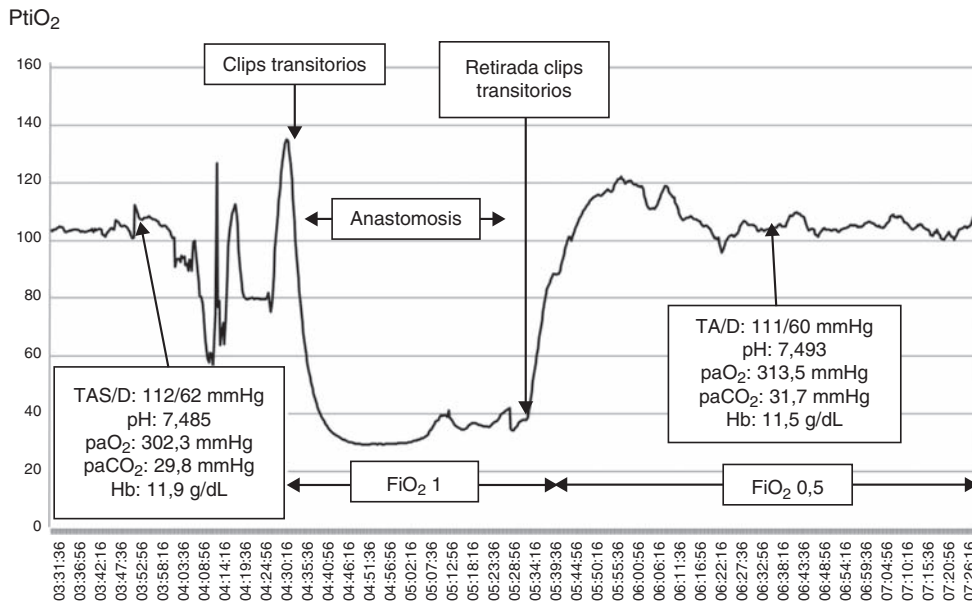


Figura 6 - Gráfica de la monitorización intraoperatoria de la paciente del caso ejemplo 2. Obsérvese que tras la oclusión necesaria para la realización de la anastomosis se produce un rápido descenso de la PtIO₂ a pesar de incrementarse la fracción inspiratoria de oxígeno al 100% (FiO₂). Tras la retirada de los clips transitorios de forma que el territorio de la cerebral media dependa exclusivamente del aporte arteria procedente del bypass, la PtIO₂ asciende para alcanzar los valores basales, los cuales se mantienen durante el resto de la cirugía indicándonos la patencia de la anastomosis. FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; Hb: hemoglobina; paCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; paO₂: presión arterial de oxígeno; PtIO₂: presión tisular de oxígeno; TAS/D: tensión arterial sistólica/diastólica.



Figura 7 – En la imagen quirúrgica del córtex temporal, una vez abierta la aracnoides, se observa la rama cortical de la arteria cerebral media (M4) receptora de la anastomosis (flecha). Obsérvese el sensor de PtiO₂ colocado a nivel del territorio distal de la arteria receptora (flecha discontinua).

existente entre el aporte de oxígeno y su consumo. Así mismo, debemos considerar que la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ constituye un método muy seguro, con un bajo índice de complicaciones relacionadas. En otro estudio de nuestro

grupo sobre los 84 primeros sensores de oximetría tisular implantados en 76 pacientes con un TCE grave o moderado no detectamos ninguna complicación infecciosa atribuible a la monitorización. Dos de los 76 pacientes (2,6%) presentaron una pequeña colección hemática (<2 cc de volumen) alrededor de la punta del catéter²³. La colocación intraoperatoria del sensor bajo visualización directa minimiza todavía más el riesgo de este procedimiento.

El principal inconveniente de la monitorización de la PtiO₂ es que es un sistema de monitorización regional, y por tanto no permite detectar alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en otros territorios vasculares. Es por lo tanto esencial en este tipo de monitorización —donde el objetivo es detectar situaciones de isquemia inducidas por la técnica quirúrgica— la correcta selección del territorio/s vascular/es a monitorizar. La monitorización de un territorio diferente al de la arteria comprometida podría inducir a falsos negativos^{13,14,23-25}.

Otro inconveniente que nos plantea la monitorización de la PtiO₂ es que los valores de normalidad o de referencia para el cerebro sano aún no están bien establecidos, así como sus modificaciones en situaciones en las que se varía de forma significativa la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂), como sucede durante la ventilación mecánica de los pacientes anestesiados. Jödicke et al.²⁶, en un estudio de 2003, determinaron mediante un análisis ROC (*receiver operating characteristic*) el umbral de 15 mmHg como el valor más sensible y con mayor valor predictivo positivo para la detección de isquemia intraoperatoria. Así mismo, este umbral de 15 mm Hg ha sido

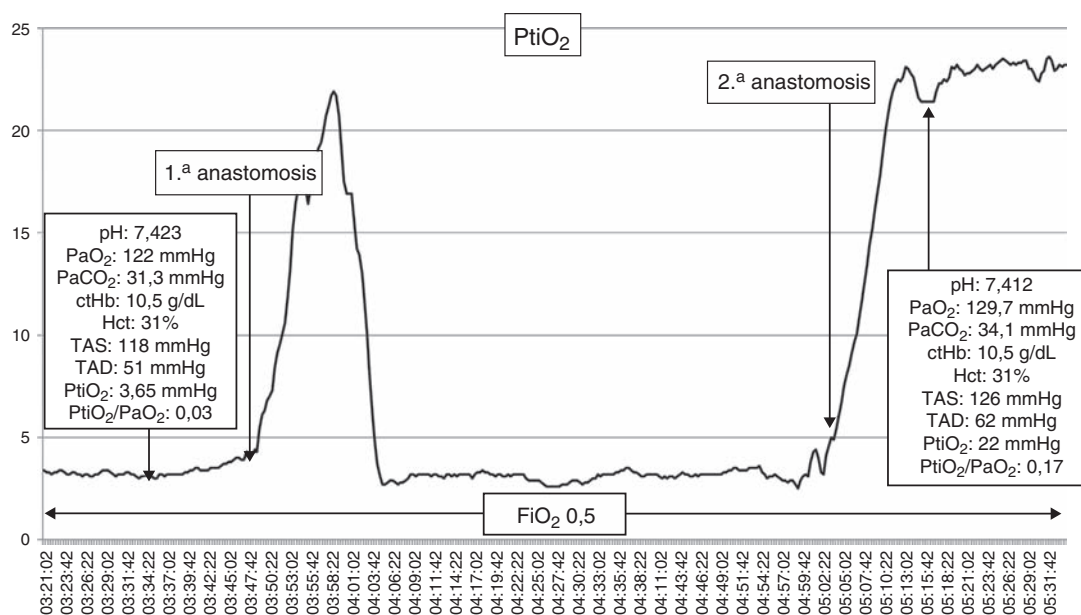


Figura 8 – Gráfica de la monitorización intraoperatoria de la paciente del caso ejemplo 3. Obsérvese que las cifras basales de PtiO₂ se encuentran extremadamente bajas. Tras la realización de la anastomosis la PtiO₂ asciende bruscamente. Tras alcanzar un máximo de 22 mmHg desciende bruscamente, lo cual obliga a revisar la anastomosis, comprobándose la oclusión de la misma. Tras repetirse la anastomosis, la PtiO₂ vuelve a ascender rápidamente, alcanzando en esta ocasión una meseta estable indicativa de la patencia de la anastomosis.

ctHb: concentración total de hemoglobina; FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; Hct: hematocrito; paCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; paO₂: presión arterial de oxígeno; PtiO₂: presión tisular de oxígeno; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

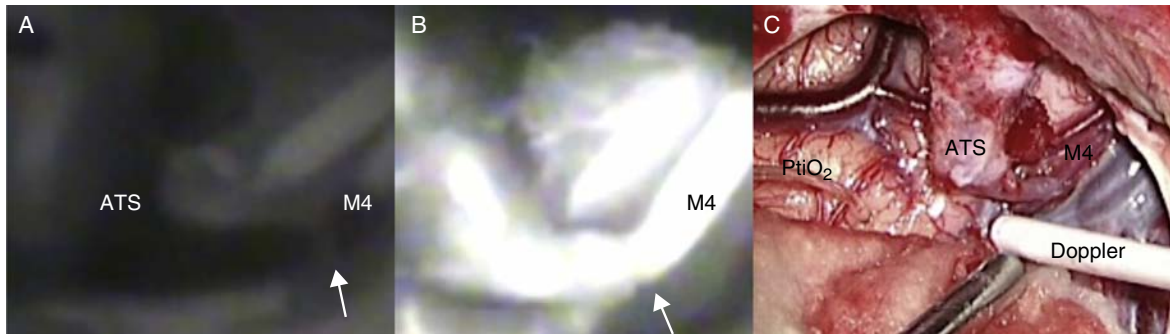


Figura 9 – Imágenes correspondientes a la videoangiografía intraoperatoria mediante verde de indocianina. En A puede apreciarse la oclusión de la anastomosis que obliga a la repetición de la sutura. En B y C se muestran una foto de la videoangiografía intraoperatoria y del campo quirúrgico, respectivamente, una vez repetida la anastomosis.

propuesto por otros autores en el paciente neurocrítico³⁻⁶. Algunos autores diferencian entre una hipoxia tisular moderada (15 y 10 mmHg)^{5,7} o grave (por debajo de los 10 mmHg)⁴⁻⁷. A pesar de los hallazgos de estos autores, el significado pronóstico de las lecturas bajas de PtiO₂ debe considerarse con cautela, puesto que la mayoría de estos estudios están realizados en el contexto del traumatismo craneoencefálico grave, y por tanto su extrapolación al paciente neurovascular es cuestionable. Además, muchos de los paciente con patología crónica —MAV o isquemia cerebral crónica— pueden tolerar cifras de PtiO₂ muy inferiores a estos umbrales sin ninguna repercusión clínica.

Tal como demostramos en un trabajo de nuestra unidad, este umbral de 15 mmHg puede desestimar situaciones de hipoxia tisular enmascaradas por un aporte incrementado de oxígeno²⁷. Por este motivo hemos indicado que la relación PtiO₂/PaO₂ es un índice más robusto que los valores de PtiO₂ absoluta para detectar la hipoxia cerebral cuando los valores

absolutos son artificialmente altos debido al aumento de la PaO₂. Este estudio se llevó a cabo en un grupo de 16 pacientes sometidos a cirugía programada para el pinzamiento quirúrgico de aneurismas incidentales. Estos pacientes no tenían patología cerebrovascular u otra patología neurológica previa y tenían una RM normal, exceptuando el hallazgo del aneurisma. Mediante el método sugerido por los *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)* y las *Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines (CLSI)* para la estimación de percentiles y sus intervalos de confianza, en este estudio pudimos definir los umbrales inferior y superior para la relación PtiO₂/PaO₂, que fueron de 0,10 y 0,35, respectivamente²⁷.

Además, nuestro estudio²⁷ respalda lo que otros autores han propuesto, y es que el oxígeno del cerebro sano está regulado dentro de unos márgenes definidos en los que la relación entre la PaO₂ y la PtiO₂ del cerebro normal alcanza una meseta similar a una distribución logarítmica en la que no hay más aumentos de PtiO₂. Estos mecanismos formarían parte de un

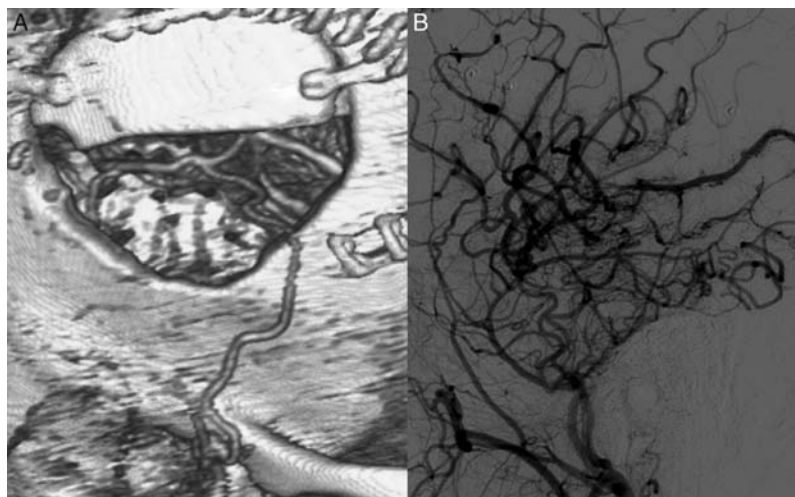


Figura 10 – En la reconstrucción 3D del estudio angioTC (A) y en el estudio angiográfico en proyección lateral de la carótida externa (B) se comprueba la patencia de la anastomosis y la revascularización del territorio de la cerebral media mediante el bypass realizado.

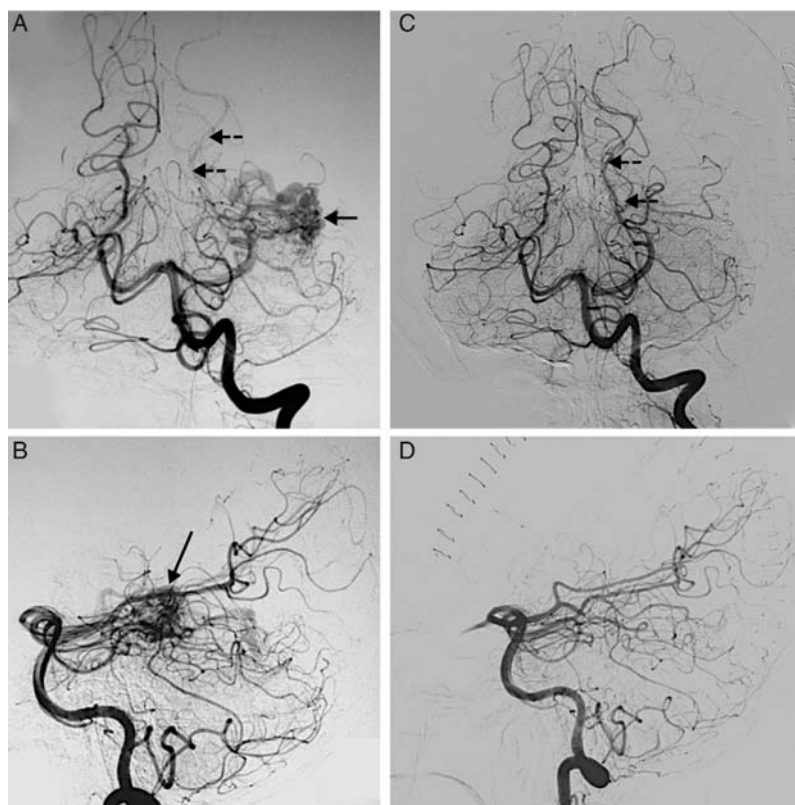


Figura 11 – Estudio angiográfico del sistema vertebrobasilar en su proyección anteroposterior y lateral pre y postoperatorio. A y B corresponden al estudio preoperatorio, y C y D son imágenes postoperatorias. El estudio preoperatorio pone de manifiesto una malformación arteriovenosa temporomedial izquierda (flecha continua) dependiente de la cerebral posterior, la cual se muestra patente en el estudio postoperatorio (flechas discontinuas).

mecanismo evolutivo filogenético detectado en los vertebrados dirigido a proteger a los órganos de la potencial toxicidad del oxígeno y de los radicales libres^{1,28,29}. En nuestro grupo control observamos una relación lineal entre la PaO_2 y la $PtiO_2$ en el intervalo estudiado, y que la $PtiO_2$ nunca superaba los 120 mm Hg, a pesar de alcanzarse una PaO_2 de hasta 578 mmH₂O. Sin embargo, en situaciones patológicas como en el traumatismo craneoencefálico, niveles crecientes de FiO_2 inducen un aumento lineal en $PtiO_2$ hasta niveles muy elevados (>160 mmHg o $PtiO_2/PaO_2 > 0,5$), indicando una pérdida de la regulación del oxígeno tisular. Estas anomalías han motivado que algunos estudios sugieran que la hiperoxia normobárica (100% FiO_2 , 1 ATA) podría ser utilizada como un potencial tratamiento para mejorar la oxigenación cerebral y por lo tanto reducir la disfunción metabólica causada por el TCE^{30,31}.

La monitorización continua de la $PtiO_2$ permite valorar los cambios del estado de oxigenación cerebral que supone el procedimiento neuroquirúrgico. Por ejemplo, en la cirugía de revascularización cerebral la $PtiO_2$ nos permite no solo valorar la repercusión del pinzamiento transitorio durante la realización de la anastomosis y detectar rápidamente oclusiones de la cirugía de revascularización realizada, sino que también

nos muestra el incremento de la oxigenación cerebral que provoca la revascularización. En estos pacientes hemos observado de forma casi constante una situación de hipoxia tisular muy marcada, presentando valores de $PtiO_2/PaO_2$ por debajo del umbral de hipoxia descrito por nuestro grupo²⁷ y con valores absolutos de $PtiO_2$ en muchos casos por debajo del umbral crítico de 10 mmHg. Este umbral en el TCE grave se asocia a la aparición de lesiones hipodensas en la TC craneal y a un peor resultado neurológico³²⁻³⁵. Estos valores indican que en la mayoría de los pacientes esta isquemia crónica está muy bien compensada, encontrándose asintomáticos o bien presentando clínica únicamente en situaciones que requieren un aumento de las demandas cerebrales de oxígeno. En todos ellos, la revascularización mejora de forma muy significativa el estado de oxigenación cerebral. Como se observa en la figura 8, el paciente parte de unas presiones tisulares extremadamente bajas, con un valor de $PtiO_2/PaO_2$ basal de 0,03, muy inferior al umbral de hipoxia de 0,1 descrito por nuestro grupo y muy por debajo también del umbral crítico de 10 mmHg. Estos valores se normalizan casi siempre al finalizar la revascularización cerebral ($PtiO_2$ final de 22 mmHg y $PtiO_2/PaO_2$ de 0,17).

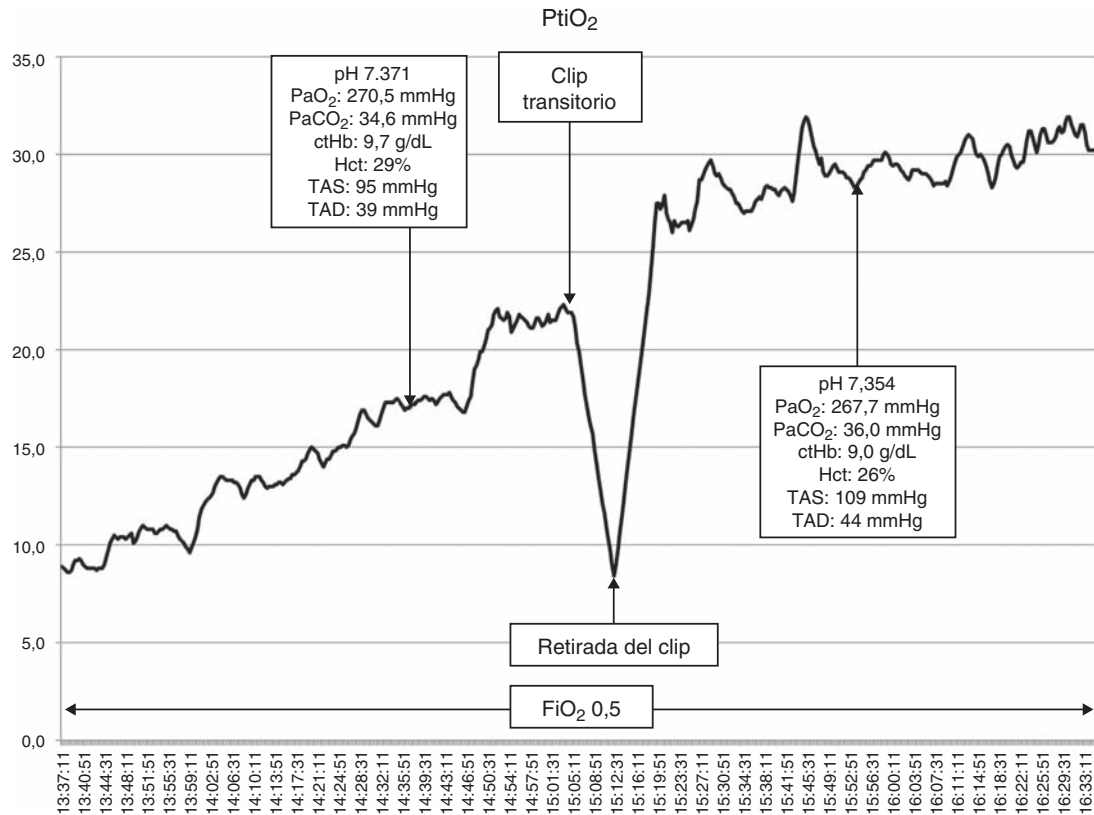


Figura 12 – Gráfica de la monitorización intraoperatoria de la paciente del caso ejemplo 4. Obsérvese que las cifras extremadamente bajas de PtiO₂ se van incrementando progresivamente durante la resección de la malformación arteriovenosa, lo que es indicativo de que se está eliminando el shunt arteriovenoso. Obsérvese también que la monitorización intraoperatoria de PtiO₂ nos es de gran utilidad, puesto que el pinzamiento transitorio de una arteria interpretada intraoperatoriamente como nutricia revela que realmente se trata de una arteria de paso, tal como muestra el descenso brusco de la PtiO₂. La exploración microquirúrgica de la misma confirma estos hallazgos. ctHb: concentración total de hemoglobina; FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; Hct: hematocrito; paCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; paO₂: presión arterial de oxígeno; PtiO₂: presión tisular de oxígeno; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

Conclusiones

La monitorización de la PtiO₂ nos permite detectar de una forma inmediata y fiable las situaciones relacionadas con la técnica quirúrgica que ocasionan una hipoxia cerebral isquémica, permitiendo a su vez estrategias para la resolución de la misma. La monitorización intraoperatoria continua de la PtiO₂ es una herramienta útil para reducir las complicaciones isquémicas postoperatorias mediante la detección intraoperatoria de las mismas.

Conflicto de intereses

Los autores informan que no hay conflicto de intereses en relación con los materiales y métodos utilizados en este estudio o los resultados especificados en este documento.

Agradecimientos

Queremos agradecer la colaboración de los residentes de neurocirugía y enfermeras neuroquirúrgicas, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Massabuau JC. From low arterial- to low tissue-oxygenation strategy. An evolutionary theory. *Respir Physiol*. 2001;128:249-61.
2. Diringner MN. Hyperoxia: Good or bad for the injured brain? *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:167-71.
3. Alexander TD, Macdonald RL, Weir B, Kowalczyk A. Intraoperative angiography in cerebral aneurysm surgery: A prospective study of 100 craniotomies. *Neurosurgery*. 1996;39:10-7.

4. Derdeyn CP, Moran CJ, Cross 3rd DT, Sherburn EW, Dacey Jr RG. Intracranial aneurysm: Anatomic factors that predict the usefulness of intraoperative angiography. *Radiology*. 1997;205:335-9.
5. Fagundes-Pereyra WJ, Hoffman WE, Misra M, Charbel FT. Clip readjustment in aneurysm surgery after flow evaluation using the ultrasonic perivascular probe: Case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:339-44.
6. Origitano TC, Schwartz K, Anderson D, Azar-Kia B, Reichman OH. Optimal clip application and intraoperative angiography for intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1999;51:117-24, discussion 124-8.
7. Payner TD, Homer TG, Leipzig TJ, Scott JA, Gilmor RL, DeNardo AJ. Role of intraoperative angiography in the surgical treatment of cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 1998;88:441-8.
8. Barrow DL, Boyer KL, Joseph GJ. Intraoperative angiography in the management of neurovascular disorders. *Neurosurgery*. 1992;30:153-9.
9. Friedman JA, Kumar R. Intraoperative angiography should be standard in cerebral aneurysm surgery. *BMC Surg*. 2009;9:7.
10. Kumar R, Friedman JA. Intraoperative angiography during cerebral aneurysm surgery. *Neurocrit Care*. 2009;11:299-302.
11. Schaller K, Kotowski M, Pereira V, Rufenacht D, Bijlenga P. From intraoperative angiography to advanced intraoperative imaging: The Geneva experience. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;109:111-5.
12. Fandino M, Macdonald K, Singh D, Whyne C, Witterick I. Determining the best graft-sealant combination for skull base repair using a soft tissue in vitro porcine model. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:212-6.
13. Arikian F, Vilalta J, Minoves T, Moncho D, Vilalta A, Noguier 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.
14. Ibanez J, Vilalta A, Mena MP, Vilalta J, Topczewski T, Noguier M, et al. Intraoperative detection of ischemic brain hypoxia using oxygen tissue pressure microprobes. *Neurocirugia (Astur)*. 2003;14:483-9.
15. Beynon C, Kiening KL, Orakcioglu B, Unterberg AW, Sakowitz OW. Brain tissue oxygen monitoring and hyperoxic treatment in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012;29:2109-23.
16. Gupta AK, Hutchinson PJ, Fryer T, Al-Rawi PG, Parry DA, Minhas PS, et al. Measurement of brain tissue oxygenation performed using positron emission tomography scanning to validate a novel monitoring method. *J Neurosurg*. 2002;96:263-8.
17. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, Coleman MR, Coles JP, Al-Rawi PG, et al. Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. *Br J Anaesth*. 2003;91:781-6.
18. Haitsma I, Rosenthal G, Morabito D, Rollins M, Maas AI, Manley GT. In vitro comparison of two generations of Licox and Neurotrend catheters. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;102:197-202.
19. Grozinger G, Schenk M, Thiel C, Thiel K, Morgalla MH, Schuhmann MU. Is P(br)O(2) pressure reactivity index (ORx) dependent on the type of oxygen probe? An in vivo study. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:173-6.
20. Orakcioglu B, Sakowitz OW, Neumann JO, Kentar MM, Unterberg A, Kiening KL. Evaluation of a novel brain tissue oxygenation probe in an experimental swine model. *Neurosurgery*. 2010;67:1716-22, discussion 1722-3.
21. Purins K, Enblad P, Sandhagen B, Lewen A. Brain tissue oxygen monitoring: A study of in vitro accuracy and stability of Neurovent-PTO and Licox sensors. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152:681-8.
22. Wolf S, Horn P, Frenzel C, Schurer L, Vajkoczy P, Dengler J. Comparison of a new brain tissue oxygenation probe with the established standard. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:161-4.
23. Poca MA, Sahuquillo J, Mena MP, Vilalta A, Riveiro M. Recent advances in regional cerebral monitoring in the neurocritical patient: Brain tissue oxygen pressure monitoring, cerebral microdialysis and near-infrared spectroscopy. *Neurocirugia (Astur)*. 2005;16:385-410.
24. 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, discussion 866-7.
25. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Gupta AK, Pickard JD. 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.
26. Jödicke 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.
27. Arikian F, Vilalta J, Noguier M, Olive M, Vidal-Jorge M, Sahuquillo J. Intraoperative monitoring of brain tissue oxygenation during arteriovenous malformation resection. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014.
28. Forgey J, Legeay A, Massabuau JC. Is the resting rate of oxygen consumption of locomotor muscles in crustaceans limited by the low blood oxygenation strategy? *J Exp Biol*. 2001;204:933-40.
29. Massabuau JC. Primitive, and protective, our cellular oxygenation status? *Mech Ageing Dev*. 2003;124:857-63.
30. Kumaria A, Tolias CM. Normobaric hyperoxia therapy for traumatic brain injury and stroke: A review. *Br J Neurosurg*. 2009;23:576-84.
31. Vilalta A, Sahuquillo J, Rosell A, Poca mA, Riveiro M, Montaner J. Moderate and severe traumatic brain injury induce early overexpression of systemic and brain gelatinases. *Intensive Care Med*. 2008;34:1384-92.
32. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, Hoffman K, Bloom S, Yang W, et al. Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: A systematic review. *Crit Care Med*. 2009;37:2057-63.
33. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg*. 2005;103:805-11.
34. 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.
35. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteeger C, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery*. 2000;46:868-76, discussion 876-8.

**Rapid resolution of Brain Ischemic Hypoxia After
Cerebral Revascularization in Moyamoya Disease.**

**Arikan F, Vilalta J, Torne R, Noguer M, Lorenzo-Bosquet C,
Sahuquillo**

**Neurosurgery. In press. Accepted on October 27, 2014.
DOI: 10.1227/NEU.0000000000000609. PMID: 25584958.**

Rapid Resolution of Brain Ischemic Hypoxia After Cerebral Revascularization in Moyamoya Disease

Fuat Arikan, MD*

Jordi Vilalta, MD, PhD*

Ramon Torne, MD*

Montserrat Noguer, MD, PhD‡

Carles Lorenzo-Bosquet, MD§

Juan Sahuquillo, MD, PhD*

*Department of Neurosurgery and the Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN); †Departments of Anesthesiology and ‡Nuclear Medicine, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence:

Fuat Arikan, MD,
Department of Neurosurgery,
Vall d'Hebron University Hospital,
Paseo Vall d'Hebron 119-129,
Barcelona, Spain.
E-mail: farikan@vhebron.net

Received, August 6, 2014.

Accepted, October 20, 2014.

Copyright © 2015 by the
Congress of Neurological Surgeons.

BACKGROUND: In moyamoya disease (MMD), cerebral revascularization is recommended in patients with recurrent or progressive ischemic events and associated reduced cerebral perfusion reserve. Low-flow bypass with or without indirect revascularization is generally the standard surgical treatment. Intraoperative monitoring of cerebral partial pressure of oxygen (P_tO₂) with polarographic Clark-type probes in cerebral artery bypass surgery for MMD-induced chronic cerebral ischemia has not yet been described.

OBJECTIVE: To describe basal brain tissue oxygenation in MMD patients before revascularization as well as the immediate changes produced by the surgical procedure using intraoperative P_tO₂ monitoring.

METHODS: Between October 2011 and January 2013, all patients with a diagnosis of MMD were intraoperatively monitored. Cerebral oxygenation status was analyzed based on the P_tO₂/P_aO₂ ratio. Reference thresholds of P_tO₂/P_aO₂ had been previously defined as below 0.1 for the lower reference threshold (hypoxia) and above 0.35 for the upper reference threshold (hyperoxia).

RESULTS: Before STA-MCA bypass, all patients presented a situation of severe tissue hypoxia confirmed by a P_tO₂/P_aO₂ ratio <0.1. After bypass, all patients showed a rapid and sustained increase in P_tO₂, which reached normal values (P_tO₂/P_aO₂ ratio between 0.1 and 0.35). One patient showed an initial P_tO₂ improvement followed by a decrease due to bypass occlusion. After repeat anastomosis, the patient's P_tO₂ increased again and stabilized.

CONCLUSION: Direct anastomosis quickly improves cerebral oxygenation, immediately reducing the risk of ischemic stroke in both pediatric and adult patients. Intraoperative P_tO₂ monitoring is a very reliable tool to verify the effectiveness of this revascularization procedure.

KEY WORDS: Brain/diagnosis/*metabolism/surgery, Brain/*metabolism, Cerebrovascular circulation/*physiology, Hypoxia-ischemia, Intraoperative/*methods, Monitoring, Oximetry/*methods

Neurosurgery 00:1–10, 2015

DOI: 10.1227/NEU.0000000000000609

www.neurosurgery-online.com

Moyamoya disease (MMD) is a cerebrovascular disorder characterized by progressive occlusion of both terminal internal carotid arteries with consequent hypertrophy and proliferation of the lenticulostriate

arteries to form a collateral circulation network.^{1,2} The term MMD is reserved for cases of unknown etiology. In contrast, moyamoya syndrome is a similar condition with an underlying cause, such as arteriosclerosis, radiotherapy, Down syndrome, meningitis, and sickle cell disease, and induces a progressive unilateral or bilateral steno-occlusion with the associated compensatory development of a collateral network.^{3,4} Takeuchi and Shimizu⁵ were the first to describe this disease in the Japanese literature in 1957 in a patient with “hypoplasia of the bilateral internal carotid arteries.” The term moyamoya was first introduced in 1969 when

ABBREVIATIONS: CBF, cerebral blood flow; EMS, encephaloduroomyosynangiosis; F_{io}2, fraction of inspired oxygen; MMD, moyamoya disease; P_tO₂, cerebral partial pressure of oxygen; SBP, systolic arterial blood pressure; SPECT, single-photon emission computed tomography; STA-MCA, Superficial temporal artery to middle cerebral artery; Tc-99m, technetium-99m

Suzuki and Takaku⁶ used the Japanese expression *moyamoya* (“puff of smoke”) to describe the distinctive appearance, seen on the angiogram, of the collateral arteries that develop at the base of the brain in this disease.

MMD is more common in children, who usually present with ischemic symptoms. In adults, onset can be either ischemic or hemorrhagic stroke, with a higher incidence in the third and fourth decades of life.^{1,4,7} The efficacy of cerebral revascularization was validated recently in a prospective, randomized clinical trial for patients with hemorrhagic forms of MMD. However, despite the lack of robust evidence regarding its benefit in ischemic MMD, surgery is generally recommended—based on many large case series—for the treatment of patients with recurrent or progressive cerebral ischemic events and reduced cerebral perfusion reserve.⁸⁻¹⁵ Many different techniques have been described for revascularization of the ischemic brain, all with the main goal of increasing collateral blood flow to hypoperfused areas of the cortex. Superficial temporal artery to middle cerebral artery (STA-MCA) anastomosis with or without an indirect bypass is generally used as the standard surgical treatment for MMD.¹⁶⁻²¹

At our center, the management of symptomatic patients with MMD and a reduced cerebral perfusion reserve, in both adults and children, involves performing surgical revascularization using the dual approach first proposed by Matsushima et al,²² which consists of anastomosis of the superficial temporal artery to a cortical branch of the middle cerebral artery (STA-MCA direct arterial bypass) and simultaneous revascularization by encephaloduro-myosynangiosis (EMS).

Several monitoring techniques provide preoperative information on the status of cerebral perfusion and the presence of compensatory mechanisms and are able to predict future ischemic events before and after cerebral revascularization.²³⁻³⁵ However, only a few methods can directly or indirectly assess cerebral blood flow (CBF) and cerebral oxygenation intraoperatively. Monitoring of surface brain temperature,^{36,37} electroencephalography,³⁸ cortical oxygen saturation spectroscopy,^{39,40} and jugular bulb oxygen saturation⁴¹ are used during surgery. So far, however, the usefulness of intraoperative monitoring of cerebral partial pressure of oxygen (PtiO₂) with polarographic Clark-type probes in cerebral artery bypass surgery for chronic cerebral ischemia in MMD has not been described. These probes are very reliable in monitoring dissolved oxygen in the brain and have an excellent time resolution.⁴²⁻⁵⁰

The primary aim of this study was to describe basal brain tissue oxygenation values in MMD patients before revascularization and the immediate changes that the surgical procedure induces in the ischemic brain using intraoperative monitoring of PtiO₂. Our working hypothesis was that revascularization, when effective, rapidly improves cerebral oxygenation. A secondary aim was to use PtiO₂ monitoring as a tool to verify the effectiveness of the revascularization procedure and gain a better insight into the pathophysiology of brain ischemia in MMD.

METHODS

All patients included in the study had a diagnosis of MMD, underwent elective cerebral revascularization surgery between October 2011 and January 2013, and received routine intraoperative PtiO₂ monitoring. This prospective study received approval from the Vall d’Hebron University Research Ethics Committee (protocol number PR-AG-32/2009). All patients or relatives gave written informed consent. Intraoperative PtiO₂ monitoring was conducted with the placement of a polarographic Clark-type electrode (CC1.2 sensor; Integra Neurocare, Plainsboro, New Jersey) connected to a tissue oxygen pressure monitor (Licox CMP system; Integra Neurocare). Raw data obtained during the entire monitoring period and during intraoperative events (eg, hypotension, changes in ventilator settings, transfusion) were stored on a laptop and exported to a flat file for statistical analysis.

Preoperative Studies

In all cases, preoperative studies included (1) brain magnetic resonance imaging including T1-/T2-weighted, diffusion-weighted, and fluid-attenuated inversion recovery images to evaluate the brain parenchyma and identify ischemic and hemorrhagic lesions, (2) complete cerebral arteriography that included the study of both external carotid arteries to define the degree of to which they were affected and classify it according to the Suzuki stages,⁵¹ and (3) technetium-99m (Tc-99m) single-photon emission computed tomography (SPECT) before and after acetazolamide administration to assess the status of the cerebral vascular reserve.

Acetazolamide is a carbonic anhydrase inhibitor that penetrates the blood-brain barrier and acts as a cerebral vasodilator. Inhibition of carbonic anhydrase causes an increase in CBF. Acetazolamide is safe and generally well tolerated. Mean arterial blood pressure, heart and respiratory rates, arterial pH, PaCO₂, and cerebral metabolic rate of oxygen are not affected by this drug. Baseline brain SPECT was performed under sensory rest conditions. Patients received 740 MBq of Tc-99m ethyl cysteinate dimer, and the brain was analyzed using a double-head gamma camera (Siemens e.cam, Hoffman Estates, Illinois) with high-resolution and low-energy parallel collimators. SPECT acquisitions were performed using a 360° orbit, acquiring 1 image for every 3°, with a duration of 30 seconds. The SPECT reconstruction was performed using a filtered back-projection filter, Butterworth 5/0.25, without attenuation correction. The second part of the study was conducted 2 days later following the European Association of Nuclear Medicine Neuro-imaging Committee guidelines.⁵² A standard dose of 1000 mg given intravenously was used for the acetazolamide challenge. Peak CBF augmentation occurs at approximately 10 to 15 minutes after intravenous bolus administration. A 30% to 60% increase in CBF is usually achieved in healthy subjects. The criteria used to define an abnormal response to acetazolamide included an increase in absolute CBF of <10% and/or an absolute change <10 mL/100 g/min.⁵³ All patients with a compromised reserve were considered candidates for surgery.

Anesthesia Management

In all patients, anesthesia management was conducted by 1 of the authors participating in this study (M.N.). On arrival at the operating room, all patients underwent noninvasive monitoring, including electrocardiography, noninvasive blood pressure monitoring, and pulse oximetry. All patients were anesthetized with fentanyl (2.2 µg/kg), propofol (2 mg/kg), and atracurium besylate (0.5 mg/kg). After orotracheal

intubation, esophageal temperature, end-tidal CO₂, diuresis, and central venous pressure were routinely monitored. The left radial artery was catheterized for continuous blood pressure control. A Mayfield skull clamp was used to position patients after infiltration of the pin sites with equal volumes of 1% mepivacaine and 0.25% bupivacaine with epinephrine (1:200,000). After securing the head to the operating table, supplemental doses of fentanyl (5 µg/kg) and propofol (1 mg/kg) were administered. Anesthesia was maintained with intravenous remifentanyl (0.1-0.2 µg/kg/min), a 0.5 minimum alveolar concentration of desflurane, and atracurium besylate (0.3 mg/kg/h). Before craniotomy, each patient received 1600 mg sulfamethoxazole and 320 mg trimethoprim. Shortly after skin incision, 0.5 to 1 g/kg of 20% mannitol solution was administered via a central line. Fraction of inspired oxygen (FiO₂) was maintained at 50% throughout the entire surgical procedure, and arterial PCO₂ was maintained at 30 to 40 mm Hg. Crystalloids were given intravenously to maintain a central venous pressure of at least 5 mm Hg. Intraoperative systolic blood pressure (SBP) was strictly maintained at the level of the highest preoperative SBP ±20 mm Hg. Hypotensive anesthesia techniques and hyperosmotic drugs were avoided, and a normovolemic or mild hypervolemic state was maintained. If necessary, vasoactive drugs such as ephedrine (5-10 mg) and phenylephrine (0.5-1 µg/kg) were intermittently administered, or phenylephrine was continuously infused (0.1-0.5 µg/kg/min) to reach the SBP. Postoperatively, SBP was maintained at the level of the lowest preoperative SBP ±20 mm Hg. To avoid hypertension, adequate postoperative analgesia was administered, and, if necessary, urapidil or esmolol was intermittently administered or continuously infused to maintain pressure.

Surgical Technique for Revascularization

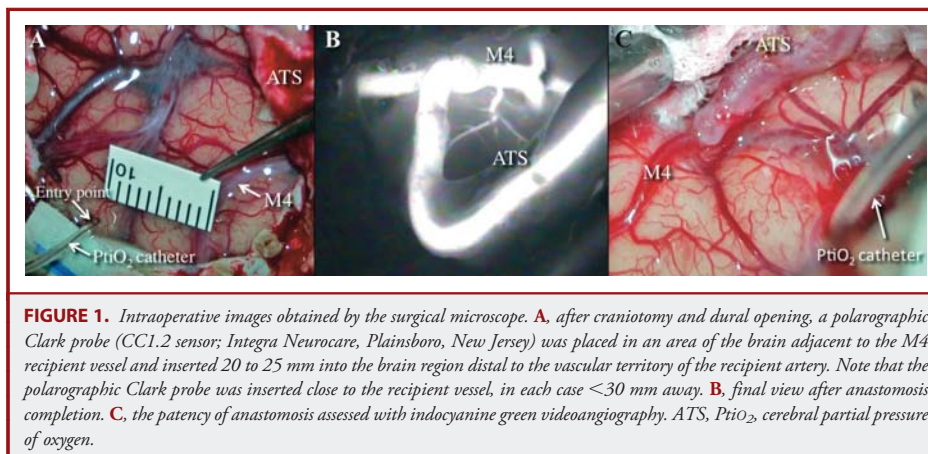
All patients were treated with a combination of direct revascularization (STA-MCA direct arterial bypass) and indirect revascularization (EMS) after direct revascularization was completed. In the preoperative period, all patients received antiplatelet treatment with aspirin (100 mg/d) for at least 1 week before surgery.

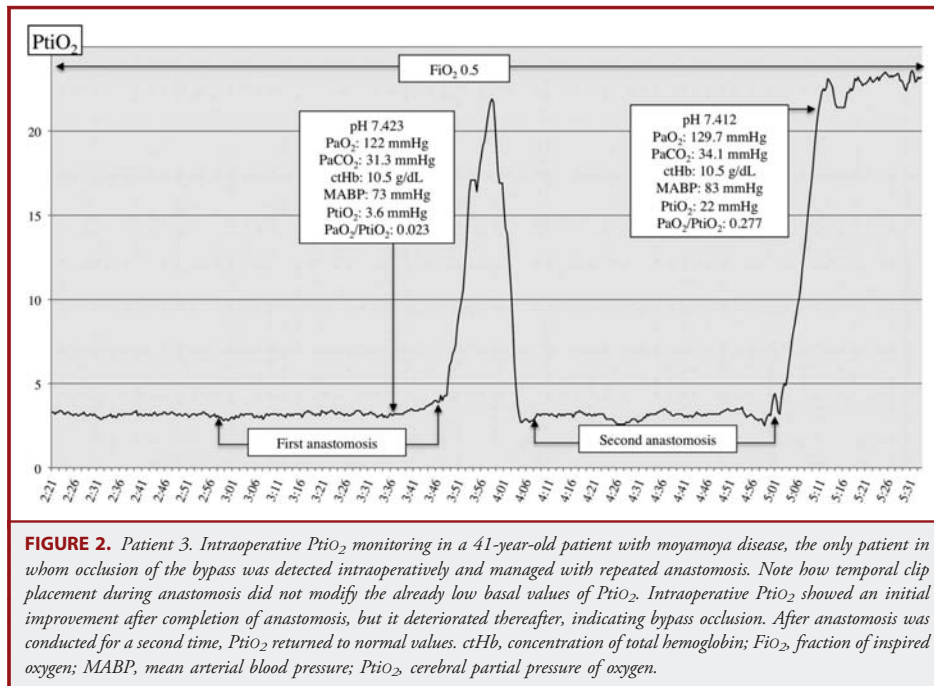
Surgery was conducted with the patient in a supine position and the head turned parallel to the floor and fixed using a Mayfield headholder. Doppler ultrasonography was then used to map the course of the donor branch of the STA. A linear incision was made over the identified vessel

from the zygoma to the superior temporal line. We used an operative microscope for this portion of the procedure to minimize the risk of STA damage. Once the artery was dissected, it was left preserved until completion of the bypass. A linear incision was then made in the temporalis muscle, which was elevated subperiosteally. The STA was mobilized out of the operative field to allow the craniotomy to be performed. The bone flap was centered on the sylvian fissure approximately 6 cm above the external auditory canal. The dura mater was carefully dissected from the bone and opened while trying to keep the middle meningeal artery intact because it often provides critical collaterals to the ischemic brain.

Once the dura mater was opened, the largest visible vessel in the cortical surface was selected as a recipient artery. In our experience, anastomosis is usually possible in arteries with a diameter of at least 0.70 mm. After the dural opening, a polarographic Clark probe (CC1.2 sensor; Integra Neurocare) was inserted 20 to 25 mm deep in the brain area adjacent to the M4 recipient vessel (Figure 1B). The distance between the recipient vessel and the entry point of the catheter was always <30 mm.

The donor artery was then prepared by removing the connective tissue and adventitia from the distal portion of the STA. The arachnoid was opened, and a 1.5- to 2-cm segment of the artery was dissected free. Small collateral branches were coagulated and ligated or occluded with temporary miniclips. A temporary clip was placed across the proximal STA, which was then sharply incised at an angle and spatulated using microscissors, creating an opening that was approximately 3 times the diameter of the recipient vessel. Atraumatic clips were then applied to both ends of the recipient artery, a longitudinal arteriotomy was performed, and the lumen was irrigated with heparinized saline solution. A 10-0 monofilament suture was then used to conduct anastomosis. The anchor sutures were then continued using a running technique: sutures were placed under little or no tension and then tightened after ensuring that they do not capture the back wall of the vessel. Last, the distal MCA clip was removed, followed by the proximal MCA clip, and finally the temporary clip on the STA. The patency of the anastomosis was routinely assessed with Doppler ultrasonography and indocyanine green videoangiography (Figure 1A). Once the bypass was completed (Figure 1B), the dura was left open, and the brain surface was covered with the temporal muscle. The bone flap was fashioned to prevent compression or kinking of the graft and fixed with 3 titanium miniplates. Before closing, the PtiO₂ sensor was removed. Postoperatively, aspirin (100 mg/d) was administered, normal





blood pressure was maintained, and graft patency was serially assessed with Doppler ultrasonography. In addition, a vascular study (computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, or digital subtraction angiography) was performed before patient discharge.

Clinical and Monitoring Data

A Microsoft Excel database (Version 2000; Microsoft Corporation, Redmond, Washington) was designed specifically for this study. Clinical data (eg, age, sex, clinical presentation) and monitoring information, including PtiO₂, core temperature, systolic and diastolic arterial blood pressure, heart rate, inspiratory volume, FiO₂, PaO₂, PaCO₂, hematocrit level, and the total hemoglobin concentration, were collected both at baseline and periodically during the surgical procedure. To study the differences between cerebral oxygenation at baseline and after cerebral revascularization, the PtiO₂/PaO₂ ratio was calculated by obtaining in all patients a minimum of 2 arterial blood gas samples, 1 at baseline after steady-state PtiO₂ readings were reached (at least 45 minutes after probe implantation) and the second 45 minutes after completing STA-MCA anastomosis. Both PtiO₂ and PaO₂ values correspond to the same point in time.

Statistical Analysis

Data were analyzed and summarized using the SPSS for Mac program (Version 20, SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Because most of the variables followed a nonnormal distribution, data were summarized with the median, minimum, and maximum.

Cerebral oxygenation at baseline and after cerebral revascularization was analyzed using the PtiO₂/PaO₂ ratio. In a previous study by our group, we showed that the PtiO₂/PaO₂ ratio is a better index than

absolute PtiO₂ to detect hypoxia when absolute values are artifactually high due to increased PaO₂ (eg, when patients are under mechanical ventilation).⁴³ In our study, we obtained reference intervals for the PtiO₂/PaO₂ ratio in a control group of 16 patients who underwent microsurgical clipping of incidentally found aneurysms and intraoperative monitoring using the same Licox CMP system and CC1.2 sensor (Integra Neurocare). Based on the distribution-free “robust method” described in the National Committee for Clinical Laboratory Standards and Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines, C28-A2 and C28-A3, for estimating percentiles and their 90% confidence intervals, we defined lower and upper thresholds for the PtiO₂/PaO₂ ratio as 0.10 and 0.35, respectively.⁵⁴⁻⁵⁶ Thus, a PtiO₂/PaO₂ ratio <0.10 was defined as the lower reference threshold, and a ratio >0.35 was the upper reference range. The PtiO₂/PaO₂ values before and after anastomosis were compared using nonparametric tests. We used the Wilcoxon rank sum test for 2 dependent samples. Statistical significance was defined as $P \leq .05$.

RESULTS

A consecutive series of 3 pediatric and 7 adult patients were included in the study. During the study period, no patients with MMD who underwent surgery were excluded. The median age was 31.9 years (minimum, 4; maximum, 49). There were 7 male patients 3 female patients. In all cases, MMD was diagnosed by the onset of an ischemic stroke, and the indication for surgery was the presence of a compromised vascular reserve after the acetazolamide test. At the time of completing the bypass procedure in 1 patient, Doppler intraoperative evaluation showed an occlusion of the

bypass that was managed by a second anastomosis at the same surgical time. In this patient, the intraoperative PtiO₂ recording showed a rapid significant improvement after the completion of anastomosis, which deteriorated again 7 minutes later, indicating a bypass occlusion. After the second anastomosis was conducted, PtiO₂ returned to normal values. The CTA showed postoperative patency of the anastomosis (Figure 2).

Intraoperative Monitoring of Brain Oxygen and Hypoxic Thresholds

A PtiO₂ threshold of 15 mm Hg has been commonly used since the publication of the pivotal paper by Jödicke et al,³⁷ in which receiver-operating characteristic analysis was used to determine that this value is the most sensitive threshold and has the highest positive predictive value for detecting intraoperative ischemia causing irreversible brain damage. In recent work by our group, a PtiO₂/PaO₂ ratio ≤ 0.10 was defined as the threshold to indicate intraoperative hypoxia and avoid artifactually high PtiO₂ in the presence of high PaO₂ in mechanically ventilated patients.⁴³ Thus, we considered a hypoxic pattern to be present when PtiO₂ was ≤ 15 mm Hg and/or the PtiO₂/PaO₂ ratio was ≤ 0.10 .

Basal Oxygenation Parameters

At baseline and before starting the STA-MCA bypass, a median baseline PaO₂ of 181 mm Hg (minimum, 122; maximum, 283) was obtained. All but 1 patient (Figure 3) had a PtiO₂ < 15 mm Hg (median, 7.9; minimum, 1.5; maximum, 20.5). The PtiO₂/PaO₂

ratio confirmed in all cases the presence of tissue hypoxia. All baseline relevant variables are summarized in Table.

Post-Bypass Oxygenation Parameters

PtiO₂ increased after bypass in all cases. The median PtiO₂ was 34.7 mm Hg (minimum, 13.5; maximum, 85.4), and the median PaO₂ was 178.7 mm Hg (minimum, 128; maximum, 314). When the PtiO₂/PaO₂ ratio was analyzed, all values reflected normoxia (PtiO₂/PaO₂ ratios between 0.10 and 0.35). The median PtiO₂/PaO₂ ratio was 0.19 (minimum, 0.12; maximum, 0.28). No patient showed a hyperoxic pattern after bypass completion (PtiO₂/PaO₂ > 0.35). The Table summarizes the post-bypass variables at 50% FiO₂. The differences between the PtiO₂/PaO₂ ratio before and after bypass were statistically significant (Wilcoxon signed rank test, $P = .001$) (Figure 4).

Oxygenation Parameter Changes

The differences between the PtiO₂/PaO₂ ratio before and after bypass were statistically significant (Wilcoxon signed rank test, $P = .005$) (Figure 4, Table). The differences between PtiO₂ before and after bypass were also statistically significant (Wilcoxon signed rank test, $P = .005$) (Figure 5). When we analyzed other variables, we only found statistically significant differences in total hemoglobin concentration before and after bypass (Wilcoxon signed rank test, $P = .012$). No statistical differences were found in other intraoperative variables when we compared basal and post-bypass measurements. The basal median core temperature was 35.8°C (minimum, 35.2°C; maximum, 36.2°C) before

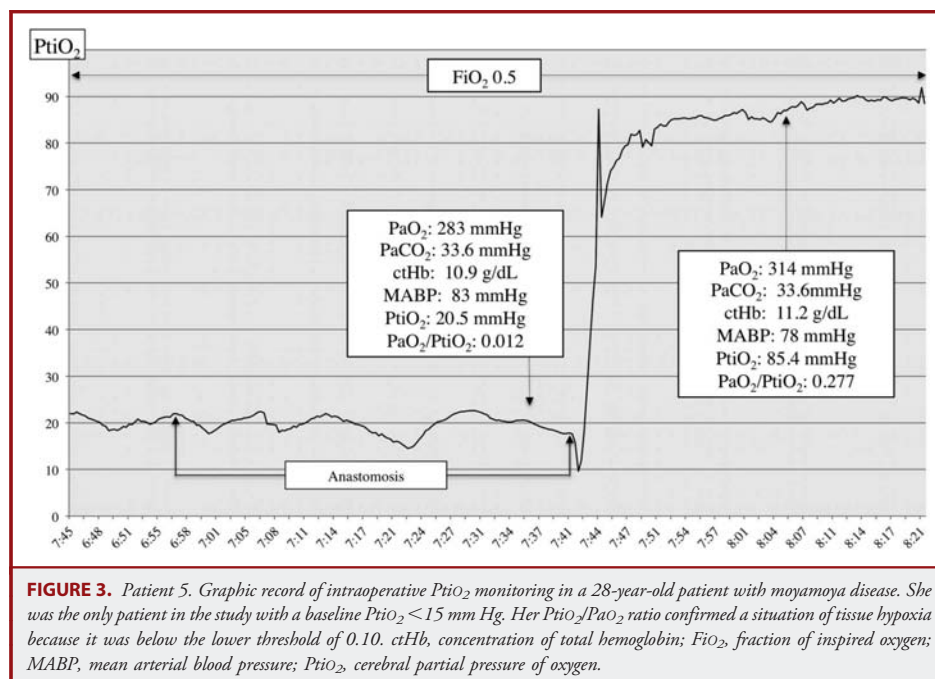


TABLE: Oxygenation Parameters Obtained at Baseline and After Bypass Completion With F_{iO_2} at 50% in Both Cases^a

Patient	Baseline						Post-Bypass						
	SBP/DBP (mm Hg)	ctHb (g/dL)	Temperature (°C)	P _{aO₂} (mm Hg)	P _{aCO₂} (mm Hg)	P _{tIO₂} /P _{aO₂}	SBP/DBP (mm Hg)	ctHb (g/dL)	Temperature (°C)	P _{aO₂} (mm Hg)	P _{aCO₂} (mm Hg)	P _{tIO₂} (mm Hg)	P _{tIO₂} /P _{aO₂}
1	98/51	7.5	35.4	169.5	31.2	8.3	95/50	6.8	35.7	183.5	30	30.3	0.165
2	135/74	10.4	35.9	166.3	34.1	7.1	129/72	10.2	35.7	166.4	37.2	28.7	0.173
3	118/51	10.5	36.1	122	31.3	3.65	126/62	10.5	36.3	129.7	34.1	22	0.170
4	95/51	11.2	35.8	216.7	30.4	1.5	110/56	10.2	36	186.4	36.5	44	0.236
5	122/64	10.9	36.2	283	33.3	20.45	118/59	11.2	35.9	314	33.6	85.4	0.277
6	102/48	11.6	35.2	165	36.3	4	104/44	11.6	35.5	165	36.3	38	0.230
7	112/60	11.9	35.9	145	35.2	5.05	116/64	11.7	36.1	138	34.6	20.5	0.148
8	99/55	12	35.8	125.8	33.2	7.1	96/49	11.9	35.6	128	34.1	13.45	0.105
9	126/61	12.2	35.3	220.6	38	7.3	125/60	10.2	35.7	216.3	36.4	23.1	0.107
10	128/73	10.9	35.7	191.9	30.9	14.7	123/67	9.9	36	159.7	30.8	42	0.263

^aSBP, systolic arterial blood pressure; DBP, diastolic arterial blood pressure; ctHb, total hemoglobin concentration; P_{tIO₂}, cerebral partial pressure of oxygen; P_{tIO₂}/P_{aO₂}, ratio of cerebral partial pressure of oxygen to partial pressure of arterial oxygen.

bypass and 35.8°C (minimum, 35.5°C; maximum, 36.3°C) after bypass completion (Wilcoxon signed rank test, $P = .145$). The basal median P_{CO₂} was 33.25 mm Hg (minimum, 30.4; maximum, 38) before bypass and 34.35 (minimum, 30; maximum, 37.2) after bypass completion (Wilcoxon signed rank test, $P = .374$). The basal median SBP was 115 mm Hg (minimum, 95 mm Hg; maximum, 135 mm Hg) before bypass and 117 mm Hg (minimum, 95 mm Hg; maximum, 129 mm Hg) after bypass completion (Wilcoxon signed rank test, $P = .919$). The basal median DBP was 57.5 mm Hg (minimum, 48 mm Hg; maximum, 73 mm Hg) before bypass and 59.5 mm Hg (minimum, 44 mm Hg; maximum, 72 mm Hg) after bypass completion (Wilcoxon signed rank test, $P = .507$).

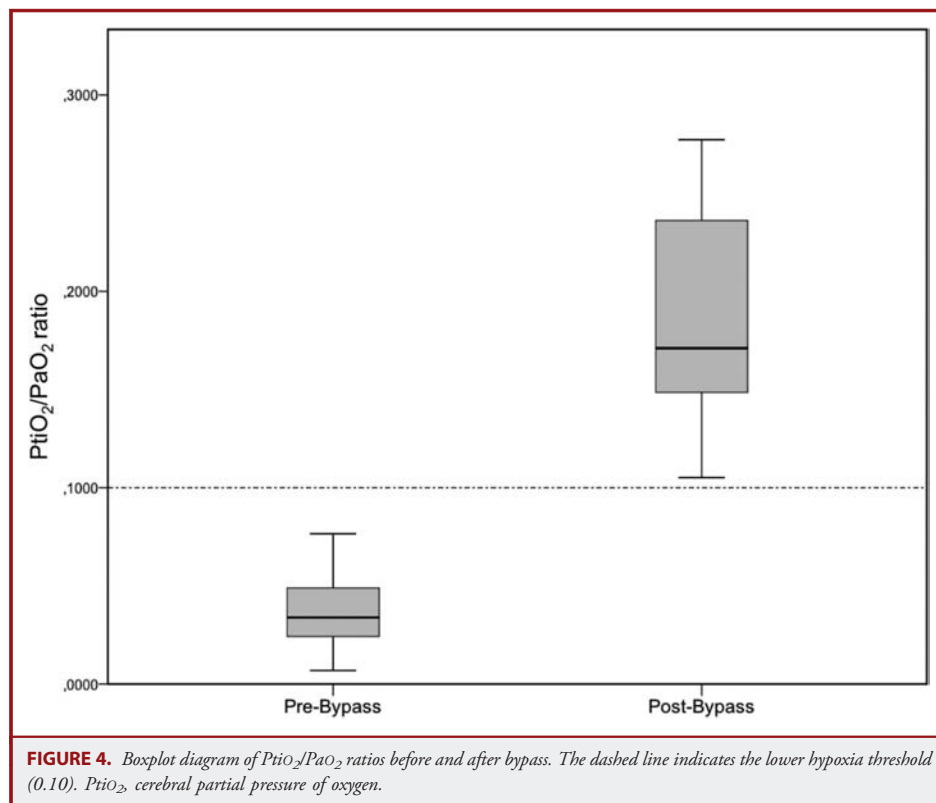
DISCUSSION

There is a wealth of data from neuroradiological studies that document severe hemodynamic impairment in MMD.^{14,23,24,27,29-31,33,58-61} However, the usefulness of continuous intraoperative monitoring of P_{tIO₂} with polarographic Clark-type probes in cerebral artery bypass surgery for chronic cerebral ischemia in MMD had not yet been described. These probes are a very reliable method for intraoperative monitoring of the ischemic brain, have an excellent time resolution, and allow monitoring of the P_{O₂} that is in equilibrium with the oxygen bound to hemoglobin. We must also consider that intraoperative P_{tIO₂} monitoring is a very safe method with a low complication rate. In our series, although aspirin involves an additional potential risk, no patient had any hemorrhagic complications related to catheter insertion. In this regard, another study by our group on the first 84 tissue oximetry sensors implanted in 76 patients with severe or moderate traumatic brain injury did not detect any infectious complications attributable to monitoring, and only 2 of the 76 patients (2.6%) had a small collection of blood (<2 mL) around the catheter tip.⁶² In our series, the placement of the probe under direct visualization probably minimized the risk of this procedure.

Hypoxic Thresholds

Continuous monitoring of intraoperative P_{tIO₂} can be used to predict how oxygenation will be affected by reductions in CBF and detect ischemic and nonischemic causes of brain hypoxia, such as low extractivity hypoxia, shunt hypoxia, and dysperfusion hypoxia.^{42,43,63-65}

One drawback of P_{tIO₂} monitoring is that normal or reference values from the healthy brain are not yet well established, nor are the modification patterns in situations in which P_{aO₂} varies significantly, such as mechanical ventilation of anesthetized patients, clearly defined. In a previous study by our group, we studied the P_{tIO₂}/P_{aO₂} ratio in a group of 16 patients who underwent microsurgical clipping of incidentally found aneurysms following the same anesthesia protocol.⁴³ In this study, we were able to define the lower and upper thresholds for the P_{tIO₂}/P_{aO₂} ratio, which were 0.10 and 0.35, respectively.⁴³ Thus, a P_{tIO₂}/P_{aO₂}



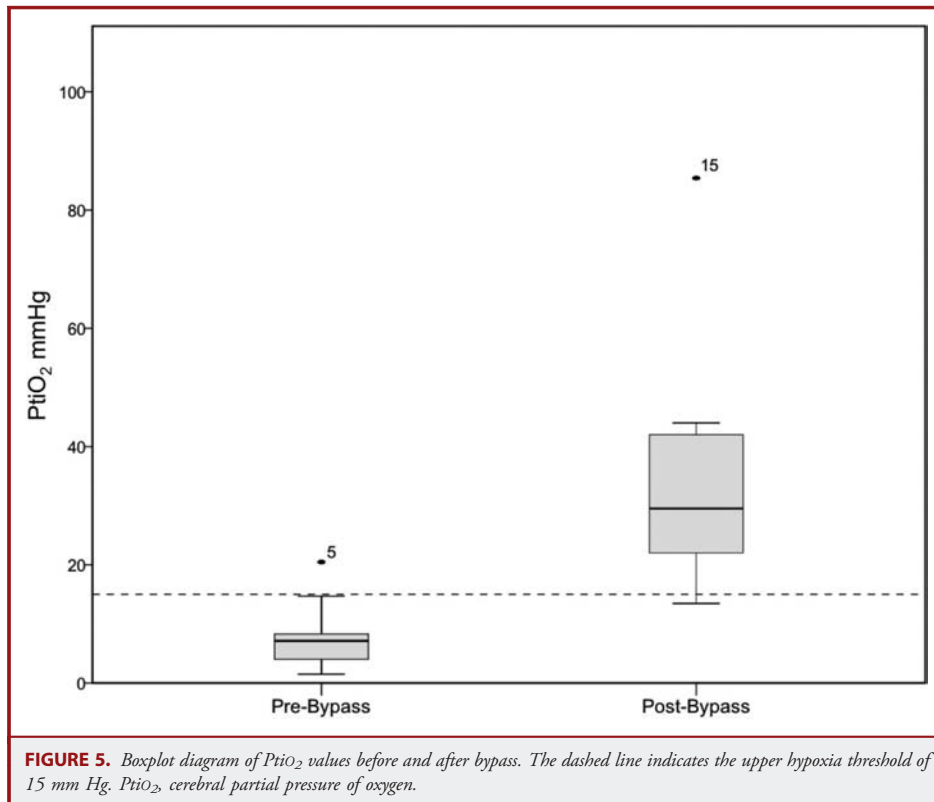
ratio <0.10 was defined as the lower reference threshold and a ratio >0.35 the upper limit. In the absence of hypoxemia (low PaO_2) and at a constant cerebral metabolic rate of oxygen, ratios <0.10 indicate covert hypoxia and a deficient delivery of oxygen to the brain. A $PtiO_2/PaO_2$ ratio >0.35 indicates a relative hyperoxic status.

Intraoperative Monitoring of $PtiO_2$ in MMD

Before starting the STA-MCA bypass, all patients presented a situation of tissue hypoxia confirmed by a $PtiO_2/PaO_2$ ratio below 0.1. Furthermore, all patients except 1 (Figure 3) presented pre-bypass $PtiO_2$ levels below the hypoxic threshold of 15 mm Hg. In this remaining patient, the hypoxic pattern was disclosed by the $PtiO_2/PaO_2$ ratio. Unlike findings in acute cerebral ischemia, our results indicate that in most patients, this chronic ischemia is very well compensated because it is asymptomatic or only present in clinical situations requiring an increase in oxygen demand. In the most widely studied areas, such as severe head trauma, values <10 mm Hg are usually associated with poor neurological outcome and hypodense lesions on computed tomography.^{50,66-68} The explanation for why such low $PtiO_2$ levels in patients with MMD do not lead to the development of ischemic lesions may be found in the chronic nature of the condition and the existence of

compensatory mechanisms. This includes an initial phase of autoregulation, in which CBF is maintained despite a cerebral perfusion pressure reduction due to a reduction in resistance by arteriolar vasodilation. When the disease progresses and reduced CBF cannot be compensated by vasodilation, the oxygen extraction fraction increases to maintain cerebral oxygen metabolism and tissue function up to a point.⁶⁹ These stages were originally defined using positron emission tomography in patients with severe atherosclerotic carotid artery stenosis or occlusion and were subsequently extended to other human cerebrovascular diseases.^{70,71} Thereafter, other techniques such a Tc-99m SPECT before and after acetazolamide administration can also be used to define the status of cerebral perfusion and the presence of these compensatory mechanisms.^{13,28,29,35,53}

In our series, all post-bypass patients showed a rapid and sustained increase in $PtiO_2$ except in the patient shown in Figure 2, who showed an initial $PtiO_2$ improvement after anastomosis completion, but $PtiO_2$ decreased again due to bypass occlusion. After repeat anastomosis, $PtiO_2$ levels rose and were maintained. This is an important point to be considered in intraoperative monitoring of $PtiO_2$. In addition to other techniques such as those based on flow measurement, $PtiO_2$ monitoring in cerebral revascularization allows us not only to assess the state of oxygenation, but also the degree of success in performing the bypass and quickly detecting early



occlusion.^{44,72,73} In all cases, a successful STA-MCA bypass improved PtiO₂/PaO₂ ratio values and kept them in the normoxic range (0.10-0.35).

Several lines of evidence indicate that not only ischemia but also symptomatic cerebral hyperperfusion are potential complications of this procedure in the postoperative acute stage; some series reported an incidence as high as 38.5% of surgeries.^{37,74-76} In this study, and in contrast with our experience in other types of revascularization (unpublished results) such as carotid occlusion for chronic cerebral ischemia in which the incidence of complications is not negligible, no patient showed an intraoperative hyperoxic pattern after bypass completion (PtiO₂/PaO₂ >0.35) or transient postoperative neurological deterioration. We hypothesize that our strict postoperative control of arterial blood pressure, which is considered mandatory in this type of surgery, minimizes the risk of these complications.⁷⁴ However, our limited sample size does not allow us to draw any conclusion in this regard.

STA-MCA Bypass

There are several studies in the literature that support the role of surgical management in MMD, and surgery is generally recommended for the treatment of patients with recurrent or progressive cerebral ischemic events and associated reduced cerebral perfusion

reserve.^{1,3,8-13,16,19,20,22,40,77-81} Many different operative techniques have been described. They can generally be divided into direct and indirect types, all with the main goal of preventing further ischemic injury by increasing collateral blood flow to hypoperfused areas of the cortex using external carotid circulation as the donor supply.^{8,16,19-22,78,80-83}

Our results, in accordance with those of other authors,^{20,22,81,82} show that one of the advantages of direct vs indirect revascularization is that direct anastomosis procedures provide a quick improvement in regional cerebral hemodynamics, thereby immediately reducing the incidence of subsequent ischemic stroke in both pediatric and adult patients. The major disadvantage of STA-MCA bypass is that this type of revascularization may be difficult to perform in pediatric patients. At our institution, our patency rate is >95%, with the minimum MCA diameter permitting STA-MCA bypass to be performed being 0.7 mm. Furthermore, we always combine direct and indirect revascularization, which allows us to combine the benefits of a rapid revascularization with the delayed but sustained revascularization of EMS.^{20,22,81,82}

CONCLUSION

Intraoperative monitoring of PtiO₂ during cerebral revascularization in chronic cerebral ischemia is a reasonable intraoperative

monitoring method to assess the state of oxygenation and evaluate bypass patency in patients with MMD.

Our results confirm that a situation of tissue hypoxia, confirmed by a PtiO₂/PaO₂ ratio <0.1, is a frequent finding in patients with MMD who undergo cerebral revascularization surgery. Direct STA-MCA bypass revascularization reverts this scenario and produces a rapid and sustained increase in PtiO₂. The monitored tissue in our series reached a PtiO₂/PaO₂ ratio, consistent with normoxia.

Disclosure

This work was supported in part by the Fondo de Investigación Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III) with grants PI08/0480 and FIS PI11/00700, which were cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF) and awarded to Dr J. Sahuquillo. The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

REFERENCES

- Burke GM, Burke AM, Sherma AK, Hurley MC, Batjer HH, Bendok BR. Moyamoya disease: a summary. *Neurosurg Focus*. 2009;26(4):E11.
- Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K. Moyamoya disease. *Neuropathology*. 2000;20(suppl):S61-S64.
- Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ("moyamoya" disease). Research committee on spontaneous occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99(suppl 2):S238-S240.
- Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(12):1226-1237.
- Takeuchi K, Shimizu K. Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries. *No To Shinkei*. 1957;9:37-43.
- Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*. 1969;20(3):288-299.
- Kraemer M, Heienbrok W, Berlitz P. Moyamoya disease in Europeans. *Stroke*. 2008;39(12):3193-3200.
- Arias EJ, Derdeyn CP, Dacey RG Jr, Zipfel GJ. Advances and surgical considerations in the treatment of moyamoya disease. *Neurosurgery*. 2014;74(suppl 1):S116-S125.
- Imaizumi T, Hayashi K, Saito K, Osawa M, Fukuyama Y. Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol*. 1998;18(4):321-325.
- Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, Abe H. Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke*. 1997;28(6):1170-1173.
- Isono M, Ishii K, Kamida T, Inoue R, Fujiki M, Kobayashi H. Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease treated by encephalo-duro-arteriography. *Pediatr Neurosurg*. 2002;36(1):14-21.
- Karasawa J, Touho H, Ohnishi H, Miyamoto S, Kikuchi H. Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. *J Neurosurg*. 1992;77(1):84-89.
- Mesiwala AH, Svirni G, Fatemi N, Britz GW, Newell DW. Long-term outcome of superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for patients with moyamoya disease in the US. *Neurosurg Focus*. 2008;24(2):E15.
- Zipfel GJ, Sagar J, Miller JP, et al. Cerebral hemodynamics as a predictor of stroke in adult patients with moyamoya disease: a prospective observational study. *Neurosurg Focus*. 2009;26(4):E6.
- Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, et al. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke*. 2014;45(5):1415-1421.
- Baaj AA, Agazzi S, Sayed ZA, Toledo M, Spetzler RF, van Loveren H. Surgical management of moyamoya disease: a review. *Neurosurg Focus*. 2009;26(4):E7.
- Czabanka M, Vajkoczy P, Schmiedek P, Horn P. Age-dependent revascularization patterns in the treatment of moyamoya disease in a European patient population. *Neurosurg Focus*. 2009;26(4):E9.
- Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Kawamura J, Sakaki T. Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. *J Neurosurg*. 1978;49(5):679-688.
- Smith ER, Scott RM. Surgical management of moyamoya syndrome. *Skull Base*. 2005;15(1):15-26.
- Starke RM, Komotar RJ, Connolly ES. Optimal surgical treatment for moyamoya disease in adults: direct versus indirect bypass. *Neurosurg Focus*. 2009;26(4):E8.
- Zipfel GJ, Fox DJ Jr, River DJ. Moyamoya disease in adults: the role of cerebral revascularization. *Skull Base*. 2005;15(1):27-41.
- Matsushima T, Inoue T, Ikezaki K, et al. Multiple combined indirect procedure for the surgical treatment of children with moyamoya disease. A comparison with single indirect anastomosis and direct anastomosis. *Neurosurg Focus*. 1998;5(5):e4.
- Ikezaki K, Matsushima T, Kuwabara Y, Suzuki SO, Nomura T, Fukui M. Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: a perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg*. 1994;81(6):843-850.
- Iwama T, Akiyama Y, Morimoto M, Kojima A, Hayashida K. Comparison of positron emission tomography study results of cerebral hemodynamics in patients with bleeding- and ischemic-type moyamoya disease. *Neurosurg Focus*. 1998;5(5):e3.
- Kohno K, Oka Y, Kohno S, Ohta S, Kumon Y, Sakaki S. Cerebral blood flow measurement as an indicator for an indirect revascularization procedure for adult patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*. 1998;42(4):752-757; discussion 757-758.
- Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, et al. Cerebral blood flow in children with spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease): comparison with healthy children and evaluation of annual changes. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1993;33(7):434-438.
- Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, et al. Cerebral hemodynamics and metabolism in moyamoya disease—a positron emission tomography study. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99(suppl 2):S74-S78.
- Matheja P, Weckesser M, Debus O, et al. Moyamoya syndrome: impaired hemodynamics on ECD SPECT after EEG controlled hyperventilation. *Nuklearmedizin*. 2002;41(1):42-46.
- Mikulis DJ, Krolczyk G, Desal H, et al. Preoperative and postoperative mapping of cerebrovascular reactivity in moyamoya disease by using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2005;103(2):347-355.
- Nariai T, Matsushima Y, Imae S, et al. Severe haemodynamic stress in selected subtypes of patients with moyamoya disease: a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005;76(5):663-669.
- Ogawa A, Nakamura N, Yoshimoto T, Suzuki J. Cerebral blood flow in moyamoya disease. Part 2: autoregulation and CO₂ response. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;105(3-4):107-111.
- Piao R, Oku N, Kitagawa K, et al. Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: comparison of angiographic collateral circulation. *Ann Nucl Med*. 2004;18(2):115-121.
- Sato H, Sato N, Tamaki N, Matsumoto S. Chronic low-perfusion state in children with moyamoya disease following revascularization. *Childs Nerv Syst*. 1990;6(3):166-171.
- Tanaka Y, Nariai T, Nagaoka T, et al. Quantitative evaluation of cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging-comparison with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(2):291-300.
- Togao O, Mihara F, Yoshiura T, et al. Cerebral hemodynamics in Moyamoya disease: correlation between perfusion-weighted MR imaging and cerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):391-397.
- Nakao K, Yamada K, Hayakawa T, et al. Intraoperative measurement of cortical blood flow and its CO₂ response in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery*. 1987;21(4):509-514.
- Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Sakuma I, Tominaga T. Clinical implications of intraoperative infrared brain surface monitoring during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg*. 2009;111(6):1158-1164.
- Vendrame M, Kaleyias J, Loddenkemper T, et al. Electroencephalogram monitoring during intracranial surgery for moyamoya disease. *Pediatr Neurol*. 2011;44(6):427-432.
- Hoshino T, Katayama Y, Sakatani K, Kano T, Murata Y. Intraoperative monitoring of cerebral blood oxygenation and hemodynamics during extracranial-intracranial bypass surgery by a newly developed visible light spectroscopy system. *Surg Neurol*. 2006;65(6):569-576; discussion 576.
- Hoshino T, Sakatani K, Kano T, Murata Y, Katayama Y. Cerebral blood oxygenation changes induced by bypass blood flow in moyamoya disease and

- non-moyamoya cerebral ischaemic disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(5):551-557; discussion 557.
41. Oshima H, Katayama Y, Hirayama T, Koshinaga M, Yamamoto T. Intraoperative monitoring of jugular bulb oxygen saturation in patients with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99(suppl 2):S106-S109.
 42. Arikán 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 [in Spanish]. *Neurocirugía (Astur)*. 2008;19(2):113-120.
 43. Arikán F, Vilalta J, Noguer M, Olive M, Vidal-Jorge M, Sahuquillo J. Intraoperative monitoring of brain tissue oxygenation during arteriovenous malformation resection. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014;26(4):328-341.
 44. Arikán F, Vilalta J, Torne R, Chocron I, Rodriguez-Tesouro A, Sahuquillo J. Intraoperative monitoring of oxygen tissue pressure: applications in vascular neurosurgery [in Spanish]. *Neurocirugía (Astur)*. 2014. Epub ahead of print.
 45. Dengl M, Jaeger M, Renner C, Meixensberger J. Comparing brain tissue oxygen measurements and derived autoregulation parameters from different probes (Licox vs. Raumedic). *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:165-168.
 46. Dengler J, Frenzel C, Vajkoczy P, Wolf S, Horn P. Cerebral tissue oxygenation measured by two different probes: challenges and interpretation. *Intensive Care Med*. 2011;37(11):1809-1815.
 47. Haitsma I, Rosenthal G, Morabito D, Rollins M, Maas AI, Manley GT. In vitro comparison of two generations of Licox and Neurotrend catheters. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;102:197-202.
 48. Ibáñez J, Vilalta A, Mena MP, et al. Intraoperative detection of ischemic brain hypoxia using oxygen tissue pressure microprobes [in Spanish]. *Neurocirugía (Astur)*. 2003;14(6):483-489.
 49. Morgalla MH, Haas R, Grözinger G, et al. Experimental comparison of the measurement accuracy of the Licox (®) and Raumedic (®) Neurovent-PTO brain tissue oxygen monitors. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:169-172.
 50. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery*. 2000;46(4):868-876; discussion 876-878.
 51. Takahashi A, Fujiwara S, Suzuki J. Long-term follow-up angiography of moyamoya disease-cases followed from childhood to adolescence [in Japanese]. *No Shinkei Geka*. 1986;14(1):23-29.
 52. Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):2093-2102.
 53. Vagal AS, Leach JL, Fernandez-Ulloa M, Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(5):876-884.
 54. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. Reference interval computation using robust vs parametric and nonparametric analyses. *Clin Chem*. 1999;45(12):2284-2285.
 55. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clin Chem*. 1998;44(3):622-631.
 56. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clin Chim Acta*. 2003;334(1-2):5-23.
 57. Jödicke A, Hübner F, Böker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: prediction of procedure-related ischemic events. *J Neurosurg*. 2003;98(3):515-523.
 58. Bacigaluppi S, Dehdashti AR, Agid R, Krings T, Tymianski M, Mikulis DJ. The contribution of imaging in diagnosis, preoperative assessment, and follow-up of moyamoya disease: a review. *Neurosurg Focus*. 2009;26(4):E3.
 59. Heyn C, Poubanc J, Crawley A, et al. Quantification of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging and correlation with conventional angiography in patients with Moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(5):862-867.
 60. Lee M, Zaharchuk G, Guzman R, Achrol A, Bell-Stephens T, Steinberg GK. Quantitative hemodynamic studies in moyamoya disease: a review. *Neurosurg Focus*. 2009;26(4):E5.
 61. Taki W, Yonekawa Y, Kobayashi A, et al. Cerebral circulation and oxygen metabolism in moyamoya disease of ischemic type in children. *Childs Nerv Syst*. 1988;4(5):259-262.
 62. Poca MA, Sahuquillo J, Mena MP, Vilalta A, Riveiro M. Recent advances in regional cerebral monitoring in the neurocritical patient: brain tissue oxygen pressure monitoring, cerebral microdialysis and near-infrared spectroscopy [in Spanish]. *Neurocirugía (Astur)*. 2005;16(5):385-410.
 63. Sahuquillo J, Amorós S, Poca MA, et al. Coexistence of regional cerebral hypoxia with normal or hyperemic brain detected by global monitoring methods. Analysis of apparently contradictory findings based on the Siggaard-Andersen model of tissue hypoxia. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;81:303-305.
 64. Sahuquillo J, Poca MA, Amorós S. Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe head injury. *Curr Pharm Des*. 2001;7(15):1475-1503.
 65. Siggaard-Andersen O, Ulrich A, Gøthgen IH. Classes of tissue hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1995;107:137-142.
 66. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, et al. Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2057-2063.
 67. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg*. 2005;103(5):805-811.
 68. 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(9):1576-1581.
 69. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002;125(pt 3):595-607.
 70. Baron JC, Frackowiak RS, Herholz K, et al. Use of PET methods for measurement of cerebral energy metabolism and hemodynamics in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989;9(6):723-742.
 71. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 1991;29(3):231-240.
 72. Amin-Hanjani S, Charbel FT. Flow-assisted surgical technique in cerebrovascular surgery. *Surg Neurol*. 2007;68(suppl 1):S4-S11.
 73. Amin-Hanjani S, Du X, Mlinarevich N, Meglio G, Zhao M, Charbel FT. The cut flow index: an intraoperative predictor of the success of extracranial-intracranial bypass for occlusive cerebrovascular disease. *Neurosurgery*. 2005;56(1 suppl):75-85; discussion 75-85.
 74. Fujimura M, Kaneta T, Mugikura S, Shimizu H, Tominaga T. Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. *Surg Neurol*. 2007;67(3):273-282.
 75. Fujimura M, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T. Symptomatic hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a child with moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*. 2007;23(10):1195-1198.
 76. Ogasawara K, Komoriyayashi N, Kobayashi M, et al. Neural damage caused by cerebral hyperperfusion after arterial bypass surgery in a patient with moyamoya disease: case report. *Neurosurgery*. 2005;56(6):E1380; discussion E1380.
 77. Amin-Hanjani S, Charbel FT. Is extracranial-intracranial bypass surgery effective in certain patients? *Neurol Clin*. 2006;24(4):729-743.
 78. Guzman R, Lee M, Achrol A, et al. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111(5):927-935.
 79. Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T. Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg*. 2000;93(3):397-401.
 80. Srinivasan J, Britz GW, Newell DW. Cerebral revascularization for moyamoya disease in adults. *Neurosurg Clin N Am*. 2001;12(3):585-594, ix.
 81. Veeravagu A, Guzman R, Patil CG, Hou LC, Lee M, Steinberg GK. Moyamoya disease in pediatric patients: outcomes of neurosurgical interventions. *Neurosurg Focus*. 2008;24(2):E16.
 82. Matsushima T, Inoue T, Suzuki SO, Fujii K, Fukui M, Hasuo K. Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients-comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery*. 1992;31(3):401-405.
 83. Mendelowitsch A, Sekhar LN, Clemente R, Shuaib A. EC-IC bypass improves chronic ischemia in a patient with moyamoya disease secondary to sickle cell disease: an in vivo microdialysis study. *Neurol Res*. 1997;19(1):66-70.

Acknowledgment

The authors thank Sabrina Voss for editorial assistance with the manuscript and gratefully acknowledge the contributions of the neurosurgical residents and neurosurgical nurses.

3. Resultados y discusión

En la neurocirugía vascular, minimizar el riesgo de aparición de lesiones isquémicas relacionadas con la técnica quirúrgica es uno de los retos a los que se enfrentan tanto el neurocirujano como el anestesiólogo. Durante el procedimiento quirúrgico el factor más importante que puede acabar ocasionando la aparición de una lesión isquémica es la reducción accidental del FSCr ²⁵. Es por tanto altamente recomendable disponer durante estas cirugías de sistemas de monitorización continuos y fiables que permitan la detección —a ser posible en tiempo real—, de compromisos del flujo que ocasionen situaciones de isquemia cerebral regional.

Existen diferentes métodos con diferente sensibilidad, especificidad y valor predictivo para detectar de forma precoz estas alteraciones y su reversibilidad. La arteriografía cerebral, a pesar de considerarse como patrón oro (*Gold standard*) para el diagnóstico de una reducción significativa del FSCr, no puede ser realizada de forma intraoperatoria en la mayoría de centros neuroquirúrgicos de nuestro entorno por falta de medios técnicos. Además, aunque diferentes autores han demostrado la utilidad de la arteriografía para el diagnóstico y la corrección intraoperatoria en el mismo acto quirúrgico el tiempo necesario para implementar esta técnica diagnóstica no permite un resultado inmediato, y por lo tanto su utilidad para evitar la aparición de lesiones isquémicas intraoperatorias es cuestionable ^{2,15,23,26,27,31,63,95,96,105}.

Por todas estas razones, nuestro grupo inició la utilización rutinaria de la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ mediante la colocación de uno o dos electrodos polarográficos tipo Clark en los procedimientos quirúrgicos vasculares. Este método tiene la ventaja, tal y como hemos reportado, de permitir monitorizar *in vivo*, de forma directa y a tiempo real, el oxígeno disuelto en el intersticio que está en equilibrio con el oxígeno unido a la hemoglobina (Hb) ^{8,16,47}.

Tal y como hemos demostrado en los trabajos que componen esta memoria, la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ permite detectar con una alta sensibilidad, y de una manera fiable y precoz, episodios de hipoxia tisular isquémica o no isquémica (anemia, hipoxemia, etc.) que pueden culminar en un infarto de la zona monitorizada. Por lo tanto, este método resulta una herramienta útil y de fácil interpretación para la detección en tiempo real de fenómenos isquémicos durante la intervención quirúrgica. La PtiO₂ es un excelente indicador de la concentración de oxígeno libre disponible, y del equilibrio existente entre el aporte de oxígeno y su consumo. Así mismo, debemos considerar que la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ constituye un método muy seguro con un bajo índice de complicaciones relacionadas y un coste aceptable.

En un estudio de nuestro grupo observamos como en 84 sensores de oximetría tisular implantados en 76 pacientes con un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave o moderado, no se detectó ninguna complicación infecciosa atribuible a la monitorización. Únicamente reportamos que en dos de los 76 pacientes (2,6 %) apareció una pequeña colección hemática (< 2 cc de volumen) alrededor de la punta del catéter sin relevancia clínica para el resultado de los pacientes ⁹⁸. En ninguna de las series presentadas en los trabajos que componen esta memoria aparecieron complicaciones hemorrágicas o infecciosas. Probablemente, la colocación intraoperatoria del sensor bajo visualización directa, minimiza todavía más el riesgo de este procedimiento.

El principal inconveniente de la monitorización de la PtiO₂ es que es un sistema de monitorización regional, y por lo tanto no permite detectar alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en otros territorios vasculares. Es por lo tanto esencial en este tipo de monitorización —donde el objetivo es detectar situaciones de isquemia inducidos por la técnica quirúrgica—, la correcta selección del territorio o territorios vasculares

a monitorizar. La monitorización de un territorio diferente al de la arteria comprometida, podría inducir a falsos negativos ^{8,36,47,60,98}.

3.1. MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DE LA PRESIÓN TISULAR DE OXÍGENO Y UMBARLES DE HIPOXIA TISULAR

Uno de los principales inconvenientes que se nos planteó al inicio de la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ es que los valores de normalidad o de referencia para el cerebro sano aún no estaban establecidos, así como sus modificaciones en situaciones en las que se varía de forma significativa la PaO₂ como ocurre durante la ventilación mecánica de los pacientes anestesiados. Hasta la presentación de nuestros estudios, esta información sólo estaba disponible en modelos experimentales en mamíferos.

Jödicke et al. en un estudio de 2003 determinaron mediante un análisis ROC (*Receiver Operating Characteristic*) el umbral de 15 mmHg como el valor más sensible y con mayor valor predictivo positivo para la detección de isquemia intraoperatoria ⁵⁴. Así mismo, este umbral de 15 mmHg ha sido propuesto por otros autores en el paciente neurocrítico ^{2,23,26,95}. Algunos autores diferencian entre una hipoxia tisular moderada (10-15 mmHg) ^{95,96} o grave (por debajo de los 10 mmHg) ^{23,26,95,96}. A pesar de los hallazgos de estos autores, el significado pronóstico de las lecturas bajas de PtiO₂ debe considerarse con cautela, puesto que la mayoría de estos estudios están realizados en el contexto del TCE grave, y por tanto su extrapolación al paciente neurovascular es cuestionable. Además, muchos de los pacientes con patología crónica —MAVs o con isquemia cerebral crónica—, pueden tolerar cifras de PtiO₂ muy inferiores a estos umbrales sin ninguna repercusión clínica.

3.1.1. GRUPO CONTROL

Tal como demostramos en nuestros trabajos sobre MAV y EMM, el umbral de 15 mmHg. propuesto por Jödicke et al. puede desestimar situaciones de hipoxia tisular enmascaradas por un aporte incrementado de oxígeno ⁹. Por este motivo, hemos propuesto el ratio P_{tiO_2}/P_{aO_2} como un índice más robusto que los valores de P_{tiO_2} absolutos para la detección de la hipoxia cerebral en las situaciones en las que los valores de la P_{aO_2} son artificialmente altos. Los valores de referencia del ratio P_{tiO_2}/P_{aO_2} fueron obtenidos a partir del estudio de un grupo control.

El propósito del grupo control fue estudiar la respuesta del cerebro normal a la hiperoxia y establecer un rango de referencia para el ratio P_{tiO_2}/P_{aO_2} .

Nuestro grupo control publicado en el artículo del *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* ⁹, consistió en 16 pacientes sometidos a clipaje de un aneurisma incidental bajo monitorización intraoperatoria de la P_{tiO_2} . Ninguno de los pacientes de este grupo tenía antecedentes de enfermedad cerebrovascular o cualquier otro trastorno neurológico concomitante. En todos los pacientes se mantuvo durante todo el procedimiento una F_{iO_2} del 50%, excepto durante la realización de un test de hiperoxia, en donde aumentábamos la F_{iO_2} temporalmente al 100%. La PCO_2 arterial se mantuvo entre 30-40 mmHg durante todo el procedimiento quirúrgico.

Dieciséis pacientes (6 hombres y 10 mujeres) con una edad media de $48,8 \pm 9,6$ años (mediana de 49,5, min. 33, máx. 68) fueron incluidos en el grupo control. Todos los pacientes tenían un aneurisma asintomático y carecían de antecedentes médicos de hemorragia cerebral u otra enfermedad neurológica. El diagnóstico de aneurisma incidental se hizo en 2 pacientes por sus antecedentes familiares de

enfermedad aneurismática, en otro paciente por sospecha de enfermedad de Cushing, y en el resto de pacientes por cefalea inespecífica que motivó la indicación clínica de la resonancia magnética (RM). En todos los casos d las RM cerebrales fueron estrictamente normales con la excepción del hallazgo del aneurisma incidental. Seis pacientes tenían un aneurisma de la arteria ACM izquierda, 7 mostraron un aneurisma de la ACM derecha, uno presentó un aneurisma de la arteria comunicante anterior (ACoA), uno tenía un aneurisma de la porción oftálmica (OFT) de la CI izquierda, y otro un aneurisma de la arteria OFT de la CI derecha.

La técnica de monitorización en estos pacientes fue siempre la misma. Después de la craneotomía y la apertura dural, el catéter PtiO₂ se colocó a nivel del lóbulo frontal mediante visualización directa, correspondiendo al territorio vascular de la rama superior de la ACM. La mediana obtenidas de PaO₂ fue de 210 mmHg (min. 131.6, máx. 385.3), de PtiO₂ de 46 mm Hg (min. 20.3, máx. 105,87), y el ratio PtiO₂/PaO₂ al inicio del estudio de 0,23 (min. 0.15, máx. 0,45). Todos los parámetros hemodinámicos se mantuvieron estables durante toda la operación (**Tabla 1**).

3.1.1.1. TEST DE HIPEROXIA

Todos los pacientes en el grupo control fueron sometidos a un test de hiperoxia, aunque en seis casos los resultados del test fueron excluidos del análisis debido a complicaciones durante el procedimiento quirúrgico. En 4 pacientes el aneurisma se rompió durante la cirugía requiriendo la colocación de un clip transitorio que ocasionó una disminución en PtiO₂ que no se recuperó después de su retirada. En los otros 2 pacientes se produjo una oclusión inadvertida de una arteria relacionada con el aneurisma que causó una disminución en la PtiO₂,

Paciente	Basal							Test de Hiperoxia						
	PAM (mmHg)	ctHB (g/dL)	Temperatura (°C)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PtiO ₂ (mmHg)	PtiO ₂ / PaO ₂	PAM (mmHg)	ctHB (g/dL)	Temperatura (°C)	PaCO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	PtiO ₂ (mmHg)	PtiO ₂ / PaO ₂
1	80,0	10,2	34,8	254,6	35,3	96,3	0,3782	74,7	11,7	34,9	35,3	533,7	105,09	0,1969
2	75,3	10,2	35,1	327,8	36,2	100,78	0,3074	79,3	9,9	35,1	36,2	540,1	113,56	0,2103
3	75,7	13,4	34,7	132,1	35,4	59,46	0,4501	75,3	12,7	34,4	36,1	349,3	114,77	0,3286
4	83,0	10,9	35,8	385,3	31,7	105,87	0,2748	86,7	9,4	36	33,3	446,5	119,49	0,2676
5	64,3	9,9	34,1	186,4	30,1	28,57	0,1533	64,7	9,1	34,3	33,9	499,4	107,61	0,2155
6	79,7	9,5	35,2	175,1	35,0	48,28	0,2757	86,3	8,8	35	34,8	457,1	87,54	0,1915
7	72,3	9,8	34,6	202,7	34,5	33,98	0,1676	74,0	9,2	34,8	32,7	456,8	104,90	0,2297
8	85,0	9,7	34,9	159,7	37,6	31,46	0,1970							
9	91,0	12,0	35,4	226,0	34,7	35,75	0,1582							
10	81,3	12,6	35,2	233,1	33,7	50,27	0,2157							
11	74,0	9,4	35,7	257,6	29,3	77,48	0,3008	82,3	9,3	35,4	33	578,1	104,86	0,1814
12	74,0	9,2	35,0	239,0	36,6	43,79	0,1832							
13	83,3	12,0	35,5	134,5	31,3	37,35	0,2777							
14	82,0	9,9	34,9	152,3	43,7	27,52	0,1807							
15	73,7	11,6	35,9	217,2	36,0	52,00	0,2378	79,7	11,6	36,1	35,3	474,9	109,68	0,2310
16	75,3	9,9	35,4	131,6	31,9	20,30	0,1549	76,7	10,5	35,2	30,6	314,0	70,49	0,2245

Tabla 1. Datos demográficos y de oxigenación obtenidos en el grupo control al inicio del estudio con FiO₂ al 50% y durante el test de hiperoxia (FiO₂ al 100%)

confirmándose en la TC postoperatoria un infarto cerebral. Los datos válidos obtenidos durante el test de hiperoxia se representan en la **Tabla 1**.

3.1.1.2. RATIO PtiO₂/PaO₂.

Demostramos la existencia de una relación lineal entre la PaO₂ y la PtiO₂, siendo la ecuación que resume el modelo lineal de $PtiO_2 = 9.48 + 0.20 * PaO_2$ (**Figura 5**). El valor de PaO₂ predijo significativamente el valor de PtiO₂ (R² ajustado = 0,74, P < 0,0001). Debemos destacar que en ningún paciente a pesar de aumentar la FiO₂ al 100% se superó el umbral de 120 mmHg.

Para establecer los intervalos de referencia utilizamos el ratio PtiO₂/PaO₂. Tras excluir a los 6 test de hiperoxia, se incluyeron 26 parejas válidas de valores de PtiO₂ y PaO₂. Dieciséis correspondían a los valores basales (FiO₂ 50%), y los 10 restantes se obtuvieron a partir de los resultados del test de hiperoxia. Para calcular los intervalos de confianza del ratio PtiO₂/PaO₂ utilizamos el método sugerido por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)* y *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* para la estimación de percentiles y sus intervalos de confianza usando el programa MedCalc version 12.2 (MedCalc Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium) ⁴³⁻⁴⁵.

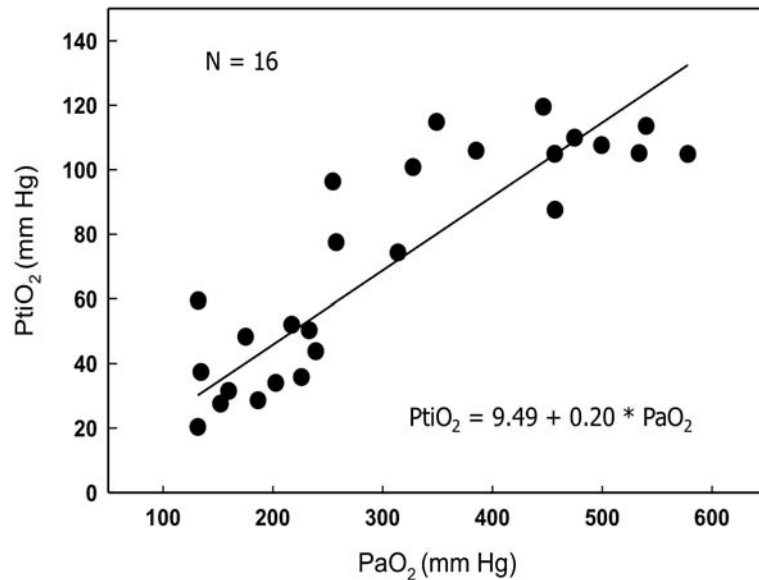


Figura 5. Representación de la relación lineal entre la PaO₂ y la PtiO₂. La ecuación que resume el modelo lineal es $PtiO_2 = 9.48 + 0.20 * PaO_2$ (R² ajustado = 0,74, P <0,0001)

Los intervalos obtenidos definen los umbrales inferior y superior para el ratio PtiO₂/PaO₂ de 0,10 y 0,35 respectivamente. Por lo tanto, un ratio PtiO₂/PaO₂ igual o por debajo de 0,10 define el umbral de referencia inferior de hipoxia y un ratio por encima de 0,35 el límite superior para definir la hiperoxia.

Otro punto a destacar es que nuestros resultados obtenidos en el grupo control ⁹ respaldan lo que otros autores han propuesto y es que el oxígeno del cerebro sano está regulado dentro de unos márgenes estrictos en los que el ratio entre la PaO₂ y PtiO₂ del cerebro normal llega a alcanzar una meseta similar a una distribución logarítmica que

hacen que se alcance un punto en el que aumentos de la PaO₂ no suponen más aumento de PtiO₂. Estos mecanismos formarían parte de un mecanismo evolutivo filogenético detectado en los vertebrados dirigido a proteger a los órganos de la potencial toxicidad del oxígeno y de los radicales libres ^{30,72,73}.

En nuestro grupo control, observamos una relación lineal entre la PaO₂ y la PtiO₂, pero a su vez en el intervalo estudiado la PtiO₂ jamás superaba los 120 mm Hg, a pesar de alcanzarse PaO₂ de hasta 578 mmH₂O. Debemos destacar que en situaciones patológicas como en el TCE, niveles crecientes de FiO₂ si inducen un aumento lineal en PtiO₂ hasta niveles muy elevados (PtiO₂ > 160 mmHg con PaO₂ > 0,5) indicando una pérdida de la regulación del oxígeno tisular. Estas anomalías han motivado que algunos estudios sugieran que la hiperoxia normobárica (100% FiO₂, 1 ATA), podría ser utilizada como un potencial tratamiento para mejorar la oxigenación cerebral y por lo tanto reducir la disfunción metabólica causada por el TCE ^{64,130}.

3.2. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

El estudio incluyó a pacientes con MAVs supratentoriales corticales tratados con cirugía electiva entre julio de 2000 y enero de 2010. Todos los pacientes siguieron el mismo protocolo intraoperatorio de monitorización de la PtiO₂. Se excluyeron aquellos pacientes en los que se produjo algún problema técnico con la monitorización, situaciones de hipoxia tisular aguda secundaria a causas atribuibles a la intervención quirúrgica, o cuando se detectaron en la tomografía computarizada de control postoperatoria nuevas lesiones hipodensas. Veinticuatro pacientes con MAV supratentoriales se incluyeron inicialmente pero 2 fueron finalmente excluidos debido a problemas técnicos relacionados con la monitorización de la PtiO₂ en un caso y en otro a la aparición de

lesiones hipodensas en la tomografía de control realizada en el postoperatorio.

La edad media de los 22 pacientes (8 mujeres y 14 hombres) fue $38,6 \pm 14,6$ años (mediana 34, min. 16, máx. 61). Siete pacientes fueron diagnosticados de forma incidental, 8 pacientes presentaron convulsiones y otros 7 pacientes presentaron un hematoma intracerebral (HIC). En los pacientes con HIC incluidos en el estudio, la cirugía electiva se realizó de 2 a 3 semanas después de la hemorragia y en todos los casos los pacientes tenían una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 15 y no presentaban ningún déficit neurológico en el momento de la cirugía. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento endovascular o radiocirugía antes de la cirugía.

Dos pacientes (9%) tuvieron complicaciones postoperatorias con empeoramiento neurológico. El primero de ellos presentó una hemorragia intracraneal postoperatoria sin evidencia de restos de MAV en el estudio angiográfico postoperatorio realizado. El segundo paciente presentó un edema cerebral masivo postoperatorio que le ocasionó el éxitus.

3.2.1. PARÁMETROS DE OXIGENACIÓN EN EL ÁREA DE RIESGO

Consideramos un patrón de hipoxia tisular una $P_{tiO_2} \leq 15$ mmHg y/o un ratio $P_{tiO_2}/P_{aO_2} \leq 0,10$. El umbral de P_{tiO_2} de 15 mmHg fue establecido por Jödicke et al. y es el más ampliamente aceptado para definir la hipoxia tisular ⁵⁴.

Antes de comenzar la disección de la MAV, la P_{aO_2} basal media obtenida fue de $224,7 \pm 62,1$ mmHg. En 14 de los 22 pacientes (63,6%) existía una hipoxia tisular en área de riesgo. En 12 (54,5%) de estos

casos de hipoxia la Pt_iO_2 estaba por debajo del umbral inferior de 15 mmHg. El ratio Pt_iO_2/PaO_2 identificó los otros dos pacientes, siendo en los 14 el $Pt_iO_2/PaO_2 \leq 0,10$. Dos pacientes (9%) presentaron un patrón de hiperoxia ($Pt_iO_2/PaO_2 > 0,35$).

La mediana del ratio Pt_iO_2/PaO_2 del área de riesgo fue de 0,045 y fue significativamente inferior al de 0,22 obtenido en el grupo control (U de Mann-Whitney, $P < 0,001$).

No encontramos ninguna correlación lineal o no lineal entre el tamaño del *nidus* y el ratio Pt_iO_2/PaO_2 ($R^2 = 0,16$).

De los 7 pacientes que fueron diagnosticados por una HIC, 4 presentaban un patrón hipóxico. La mediana del ratio en el grupo hemorrágico fue de 0,042 y en el no hemorrágico de 0,049. No se encontraron diferencias estadísticas entre estos 2 grupos (U de Mann-Whitney, $P = 0,891$).

El ratio Pt_iO_2/PaO_2 aumentó de 0,045 al inicio de la cirugía hasta una mediana de 0,11 después de la resección de la MAV. A pesar de esta tendencia positiva, la diferencia no alcanzó significación estadística (Wilcoxon Signed Rank Test, $P = 0,229$) **(Figura 6)**.

Al seleccionar sólo el subgrupo de 14 pacientes con patrón de hipoxia tisular, el ratio Pt_iO_2/PaO_2 mostró un aumento con significación estadística al pasar de una mediana de 0,04 antes de la resección a 0,11 después de completar la resección de la MAV (Wilcoxon Signed Rank Test, $P < 0,001$) **(Figura 7)**.

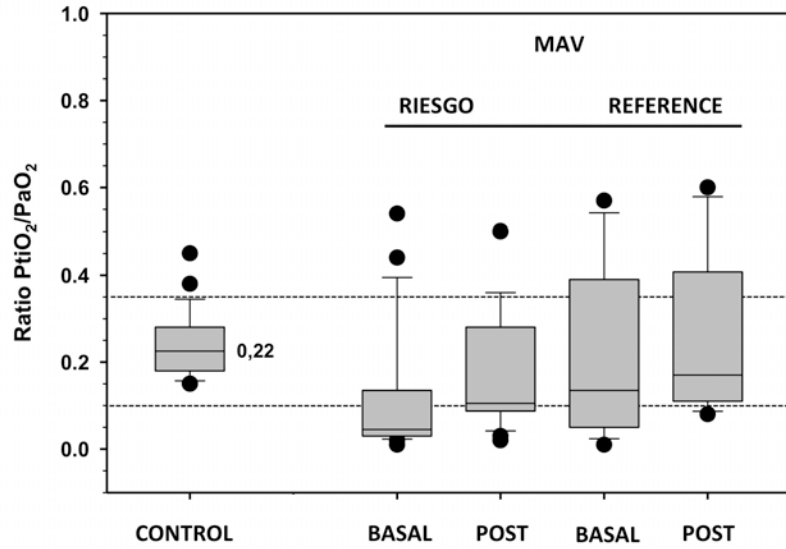


Figura 6. Diagrama de cajas que muestra los ratios $PtiO_2/PaO_2$ en los pacientes con MAV tanto del área de riesgo como del área de referencia. Las líneas discontinuas indican los umbrales de hipoxia (0.10) y de hiperoxia (0.35)

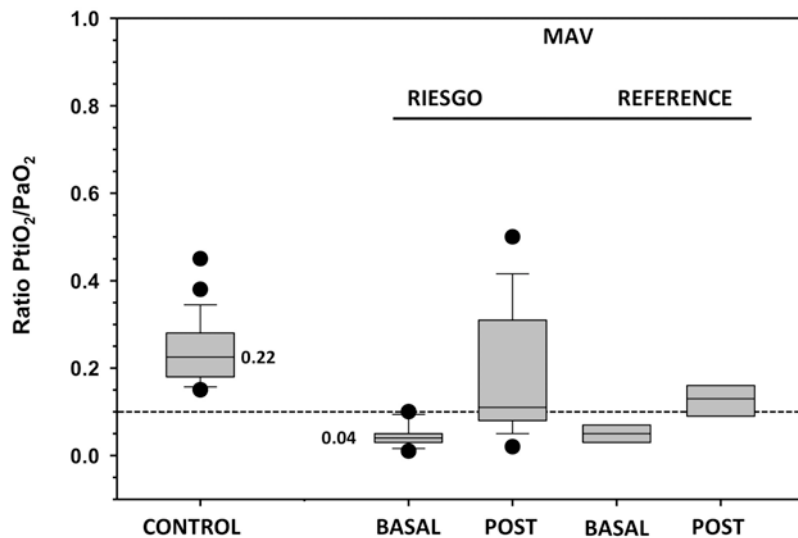


Figura 7. Diagrama de cajas mostrando los ratios $PtiO_2/PaO_2$ en los pacientes del grupo MAV con un patrón de hipoxia al inicio de la cirugía tanto del área de riesgo como del área de referencia. Las líneas discontinuas indican el umbral de hipoxia (0.10)

3.2.2. PARÁMETROS DE OXIGENACIÓN EN EL ÁREA DE REFERENCIA

En 16 de los 22 pacientes fue posible colocar un sensor de oximetría tisular en el área de referencia. Utilizando el mismo criterio que el utilizado para el área de riesgo, antes de comenzar la disección de la MAV obtuvimos una PaO₂ basal media de 211,6 ± 56,4 mmHg. Siete de los 16 pacientes (43,8%) presentaron un patrón de hipoxia cerebral en el área seleccionada como referencia. Seis de estos pacientes fueron identificados por presentar una PtiO₂ por debajo del umbral de 15 mmHg. El ratio PtiO₂/PaO₂ detectó un paciente adicional en los que la PtiO₂ estaba por encima del umbral hipóxico aceptado.

Cinco pacientes (31%) presentaron un patrón de hiperoxia (ratio PtiO₂/PaO₂ > 0,35). La mediana de la PtiO₂ en esta área fue de 0,13, siendo ésta inferior a la mediana del grupo control aunque no alcanzó significación estadística (U de Mann-Whitney, P = 0,325). La mediana del ratio PtiO₂/PaO₂ aumentó de 0,13 al inicio a 0,17 después de la resección MAV. A pesar de esta tendencia positiva, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el subgrupo de 7 pacientes con patrón de hipoxia, el PtiO₂/PaO₂ aumentó de 0,05 antes de la resección a 0,13 después de la resección completa de la MAV (Wilcoxon Signed Rank Test, P = 0,016).

3.2.3. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y PRESIÓN TISULAR DE OXÍGENO

Dos pacientes presentaron un deterioro neurológico en el postoperatorio. En el primer caso (paciente 12), el ratio PtiO₂/PaO₂ del

área de riesgo fue de 0,44 (PaO₂ de 271 mmHg, PtiO₂ 119,7 mmHg), lo que indicaba un patrón inicial de hiperoxia. Después de la resección de la MAV el ratio se normalizó a 0,32. La TC postoperatoria mostró un área extensa de infarto que afectaba a todo el hemisferio con un importante efecto de masa. A pesar de la realización urgente de una craniectomía descompresiva, el paciente fue éxitus. En el segundo caso (paciente 19) presentó un ratio en el área de riesgo de 0,29 (PaO₂ 309 mmHg, PtiO₂ 91,2 mmHg) y progresó hasta un patrón de hipoxia al final de la cirugía. La TC de control reveló un gran hematoma frontotemporal con efecto de masa y desplazamiento de la línea media. Se realizó una angiografía que descartó la presencia de restos de malformación. Tras la resolución del hematoma y después de casi 3 meses de hospitalización, la paciente finalmente alcanzó una puntuación de 1 en la escala de Rankin modificada ¹⁷.

3.2.4. DISCUSIÓN

En presencia de una MAV, la sangre oxigenada pasa directamente de las arterias que nutren la malformación a las venas de drenaje sin que intervenga un lecho capilar en el que se produzca un intercambio gaseoso. El cerebro que rodea la MAV puede verse afectado por los fenómenos fisiopatológicos resultantes de esta derivación de sangre a través de los canales de baja resistencia de la malformación. Alteraciones de la microcirculación, vasodilatación crónica, alteraciones en la autorregulación, y de la permeabilidad de la BHE pueden conllevar a la formación de edema, aparición de hemorragias, convulsiones e hipoxia ^{19,28,29,86,87,114,115}. Este tipo de hipoxia tisular que se produce en las MAV, correspondiente al subtipo de hipoxia descrito por Siggaard-Andersen como de "hipoxia por *shunt*" ¹⁰⁸, ha sido ampliamente estudiado en otros tejidos. En la hipoxia por *shunt* la

sangre arterial está bien oxigenada, pero la Hb es incapaz de liberar el oxígeno a los tejidos. El resultado es una sangre venosa muy saturada que confiere el aspecto característico de "venas rojas o arterializadas" observadas en la cirugía de las MAV.

3.2.4.1 MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN TISULAR DE OXÍGENO Y UMBRALES DE HIPOXIA.

El cerebro de los mamíferos es un órgano altamente aeróbico que requiere un suministro suficiente de O₂ en las mitocondrias para mantener una producción de adenosín trifosfato (ATP) adecuada. En condiciones normales de oxigenación, a nivel cerebral los 2 factores más importantes que influyen en la entrega de O₂ son la concentración total de Hb y el flujo sanguíneo cerebral (FSC) ²⁵. Los catéteres polarográficos tipo Clark permiten monitorizar *in vivo*, de forma directa y en tiempo real, la presión parcial de oxígeno que está en equilibrio con el oxígeno unido a la Hb ^{8,16,47}.

En los artículos que componen esta memoria hemos demostrado que la monitorización continua de la PtiO₂ es una herramienta muy útil para predecir cómo la oxigenación se ve afectada por la reducción de FSCr, así como la existencia de hipoxia cerebral por *shunt* en las MAV ^{7-10,102,103,108,109}. Jödicke et al. en un estudio de 2003 determinaron mediante un análisis ROC el umbral de 15 mmHg como el valor más sensible y con mayor valor predictivo positivo para la detección de isquemia intraoperatoria ⁵⁴. Este umbral de 15 mmHg ha sido también propuesto por otros autores para el paciente neurocrítico en general ^{2,23,26,95}. Incluso, algunos autores diferencian entre una hipoxia tisular moderada (10-15 mmHg) ^{95,96} o grave (por debajo de los 10 mmHg) ^{23,26,95,96}. A pesar de los hallazgos de estos autores, el significado pronóstico de las lecturas bajas de PtiO₂ deben considerarse con

cautela, puesto que la mayoría de estos estudios están realizados en el contexto del TCE grave, y por tanto su extrapolación al paciente neurovascular es cuestionable. En este escenario, los datos disponibles están además contaminados por los fenómenos propios de la lesión cerebral traumática en los que el aumento de los niveles de FiO_2 inducen un aumento lineal en $PtiO_2$ ^{64,68,79,80,101,123,129,130}. Sin embargo, a pesar de la falta de datos disponibles en humanos, varios estudios experimentales han demostrado que el O_2 está estrechamente regulado en el cerebro de los mamíferos. La creciente evidencia muestra que la $PtiO_2$ se mantiene a un nivel casi constante en los órganos de los mamíferos, independientemente de los cambios marcados en la PaO_2 ^{30,72,73}.

Nuestros datos apoyan esta hipótesis de que el oxígeno cerebral está regulado dentro de unos márgenes aún mal definidos. Aunque nuestros datos en el grupo control mostraron una relación lineal entre la PaO_2 y $PtiO_2$, dentro del rango estudiado no encontramos nunca ningún valor de $PtiO_2$ que excediera de 120 mmHg. Se postula que la relación entre la PaO_2 y $PtiO_2$ en el cerebro normal alcanza una meseta similar a la de una distribución logarítmica. Por lo tanto, el aumento muy significativo de los niveles de $PtiO_2$ que se encuentran en algunos pacientes después de un TCE grave (> 160 mmHg o $PtiO_2/PaO_2 > 0,5$) indican mecanismos de regulación del oxígeno deteriorados o perdidos. Esta hipótesis no puede ser verificada o refutada en nuestros estudios debido a las limitaciones del tamaño muestral. Sin embargo, si podemos afirmar que la meseta de 120 mmHg es coherente tanto con esta teoría y como con lo que Massabuau califica de “*low blood PaO₂ strategy*”, un mecanismo evolutivo filogenético dirigido a proteger a los órganos de la toxicidad potencial del oxígeno ⁷². Este comportamiento también fue descrito por Manley et al., que estudió la $PtiO_2$ cerebral durante el shock hemorrágico y tras la reanimación en un modelo experimental porcino ⁷⁰. El aumento de la FiO_2 ocasionó un aumento de los valores $PtiO_2$ en todos los casos. Cuando los animales fueron ventilados con aire

ambiente ($FiO_2 = 21\%$), la $PtiO_2$ fue de 15 ± 2 mmHg, correspondiente a una PaO_2 de 84 ± 10 mm Hg. El aumento de la FiO_2 del 21 al 100% resultó en el aumento de $PtiO_2$ a un nivel de 36 ± 11 mmHg.

El mayor reto que se nos planteó en el uso de la monitorización intraoperatoria de la $PtiO_2$ era la correcta interpretación de los valores de $PtiO_2$ por las modificaciones significativas que se producen en la PaO_2 durante la ventilación mecánica en los procedimientos anestésicos. Además, muchos de los pacientes con patología crónica — MAV o con isquemia cerebral crónica— pueden tolerar cifras de $PtiO_2$ muy inferiores al umbral de 15 mmHg sin ninguna repercusión clínica. Tal y como demostramos en los trabajos que componen esta memoria ⁷⁻¹⁰, este umbral puede desestimar situaciones de hipoxia tisular que se encuentran enmascaradas por un aporte incrementado de oxígeno. Por este motivo, hemos indicado que la relación $PtiO_2/PaO_2$ es un índice más robusto que los valores absolutos de $PtiO_2$ para detectar la hipoxia cerebral cuando los valores absolutos son artificialmente altos debido al aumento de la PaO_2 .

3.2.4.2 OXIGENACIÓN CEREBRAL EN EL ÁREA DE RIESGO

A partir de los umbrales definidos ($ratio\ PtiO_2/PaO_2 \leq 0,10$ y $PtiO_2 \leq 15$ mmHg), encontramos que el 64% de los pacientes presentaron un patrón de hipoxia en el cerebro alrededor de la MAV. El ratio $PtiO_2/PaO_2$ permitió identificar dos pacientes adicionales, en los que las lecturas de $PtiO_2$ se encontraban por encima del umbral de 15 mmHg. En el 36% restante de los pacientes, la oxigenación del área mostraba un patrón normal o incluso de hiperoxia moderada ($PtiO_2/PaO_2 > 0.35$). Es importante señalar que el ratio $PtiO_2/PaO_2$ es superior a la $PtiO_2$ absoluta, permitiendo detectar patrones de hipoxia en situaciones en

los que los valores absolutos de PtiO₂ son artificialmente altos por aumentos de la PaO₂.

Nuestros datos son consistentes con el patrón de la hipoxia tisular perimalformativa descrito por otros autores ^{11,19,71,82,106}. Barnett et al., mostraron que el tejido más afectado por el efecto robo de la malformación se situaba entre los 2 y los 4 cm de distancia del *nidus* malformativo ¹⁴ y Charbel et al. observaron una disminución significativa de la PtiO₂ en el cerebro adyacente a la MAV que mejora tras la resección quirúrgica de la misma ¹⁹.

Un hecho interesante de nuestro estudio fue que no encontramos ninguna relación entre el tamaño del *nidus* y la gravedad de la hipoxia. MAV pequeñas (por ejemplo *nidus*: 14 mm, ratio PtiO₂/PaO₂: 0,02) inducían una hipoxia perinidal similar a la observada en MAV grandes (por ejemplo *nidus*: 40 mm, ratio PtiO₂/PaO₂: 0,03). Sin embargo, dado el tamaño de nuestra serie no poseemos el poder estadístico suficiente para obtener conclusiones firmes en este aspecto, siendo necesarios más estudios con un tamaño muestral superior antes de concluir cualquier relación entre el tamaño de la MAV y el grado de hipoxia inducido.

Aunque se han descrito cambios en el FSC después de una hemorragia cerebral ¹⁰⁰, nuestra serie no encontró ninguna relación en cuanto al ratio PtiO₂/PaO₂ entre los pacientes que debutaron con una hemorragia y los que no lo hicieron. Esto se debe probablemente al hecho de que estos pacientes fueron operados de manera diferida una vez su estado neurológico y FSCr habían mejorado.

Otro hecho destacable de nuestro estudio es que de los 14 pacientes con hipoxia cerebral detectada intraoperatoriamente ninguno presentara síntomas neurológicos o lesiones radiológicas preoperatorias atribuibles a isquemia, incluso en los 10 pacientes en los que la PtiO₂ mostraban niveles por debajo de los 10 mmHg. Este hecho entra en

contradicción con los hallazgos en TCE graves en los que valores por debajo de 10 mmHg se asocian con un peor pronóstico neurológico y suelen estar relacionados con la aparición de lesiones hipodensas en la TC cerebral ^{69,116,126,127}. La explicación mas plausible de por qué estos niveles de PtiO₂ baja en pacientes con MAV no provocan lesiones isquémicas puede encontrarse en la naturaleza crónica de la enfermedad y en la existencia de mecanismos de compensación. Meyer et al. sugirieron la presencia de un reclutamiento capilar en los márgenes de la MAV que mantendría un FSCr suficiente para proteger al encéfalo de la hipoperfusión cerebral crónica, y haría que pocos pacientes con MAV presenten alteraciones hemodinámicas e isquémicas ⁸³. Sin embargo, si este fuera el mecanismo responsable, la PtiO₂ se mantendría dentro del rango normal y no por debajo como hemos observado en nuestra serie.

Aunque los mecanismos exactos involucrados en la tolerancia a la hipoxia del cerebro perilesional aún se desconocen, es probable que tanto cambios adaptativos genéticos y moleculares estén involucrados. La hipoxia crónica puede inducir la sobreexpresión del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), que desempeña un papel central en la homeostasis de oxígeno. HIF-1 induce la expresión de genes implicados en la angiogénesis vascular, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su familia de receptores de la tirosina quinasa ⁹⁰.

La prueba de oro para evaluar el FSCr y el metabolismo cerebral es la tomografía por emisión de positrones (PET) marcada con oxígeno-15. Los pocos estudios que han utilizado PET en MAV han demostrado que el consumo metabólico regional de oxígeno (rCMRO₂) se conserva en el cerebro hipoperfundido alrededor de la MAV a expensas de un incremento significativo en la extracción cerebral de oxígeno ⁵³.

3.2.4.3. OXIGENACIÓN EN EL ÁREA DE REFERENCIA IPSILATERAL A LA MAV

Las MAV pueden inducir cambios en la oxigenación y en el metabolismo no sólo del área perilesional sino también en áreas distales del hemisferio ipsilateral. Con la colocación de un segundo sensor detectamos una situación de hipoxia cerebral en el área distante en 7 de los 16 pacientes (43,8%), mostrando por lo tanto que la hipoxia por *shunt* puede afectar a otras áreas alejadas de la MAV.

Nuestros resultados concuerdan con estudios de medicina nuclear realizados en pacientes con MAV en los que se identificó un aumento del volumen sanguíneo cerebral regional (VSCr) tanto a nivel del área perimalformativa como también del hemisferio ipsilateral, así como incluso también en el hemisferio contralateral ^{53,124}. En nuestro estudio, incluso la MAV más pequeña inducía alteraciones de oxigenación en el área distante monitorizada, un hecho que concuerda con los estudios de PET de De Reuck et al. ²¹.

Planteamos que la causa más probable de este trastorno sea la hipoxia por *shunt* que ocasiona la MAV más que los fenómenos de diasquisis puesto que en esta el FSCr está por definición acoplado al $rCMRO_2$ y por lo tanto la $PtiO_2$ debería estar dentro del rango normal y no por debajo, tal y como hemos observado en nuestros pacientes.

Sin embargo, es cierto también que esta hipoxia observada en el cerebro distante pueda verse facilitada por la hipotensión moderada intraoperatoria utilizada en estos pacientes durante la resección quirúrgica de la MAV. En pacientes con una reserva vascular alterada, el cerebro no es capaz de responder a la hipotensión mediante una vasodilatación arteriolar de modo que se reduciría así el FSCr, con la consiguiente hipoxia isquémica que empeoraría la moderada hipoxia por *shunt* observada en el área del cerebro ipsilateral a la MAV.

3.2.4.4. EL EFECTO QUIRÚRGICO DE LA RESECCIÓN DE LA MAV

El cierre brusco secundario a la extirpación de la MAV puede causar una normalización rápida del FSCr y a su vez de la oxigenación tisular en el tejido crónicamente hipoperfundido. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes con un patrón hipóxico alrededor de la MAV y/o del cerebro alejado mejoraron la oxigenación después de la cirugía. En algunos pacientes observamos incluso una hiperoxia moderada (ratio $P_{tiO_2}/P_{aO_2} > 0,35$).

Nuestros datos confirman que la resección quirúrgica de la MAV mejora significativamente la oxigenación del tejido cerebral en los márgenes del *nidus*. Sin embargo, ha sido aceptado tradicionalmente que durante la resección quirúrgica de una MAV, la restauración de la perfusión del tejido normal aumenta FSCr y puede producir complicaciones de hiperperfusión secundaria descritas por Spetzler et al. como “*normal perfusion pressure breakthrough*”¹¹¹. A pesar de ello, de nuestros estudios, no podemos concluir que la respuesta hiperóxica y la sobrecarga hidrostática sobre la microcirculación sean la causa de los casos de empeoramiento neurológico.

De los 2 pacientes de nuestra serie que presentaron complicaciones hemorrágicas postoperatorias, el primero mostró niveles de P_{tiO_2} normales al final de la cirugía y el segundo presentó una hipoxia grave que probablemente fue la causa de la disrupción en la BHE y la hemorragia. Por tanto, en base a los datos obtenidos de estos 2 pacientes, no podemos extraer ninguna conclusión a favor o en contra de la teoría del NPPB.

3.3. ENFERMEDAD DE MOYAMOYA

3.3.1. PROTOCOLO QUIRÚRGICO DE REVASCULARIZACIÓN CEREBRAL EN LA ENFERMEDAD DE MOYAMOYA

De una forma rutinaria, la cirugía se lleva a cabo con el paciente antiagregado. Mediante una sonda de doppler se identifica el curso de la ATS. Tras la preparación del campo y bajo visualización microscópica, se realiza una incisión lineal siguiendo el trayecto de la ATS la cual se expone desde el malar a la línea temporal superior. La duramadre es cuidadosamente disecada del hueso de la craneotomía y se abre intentado preservar intacta la arteria meníngea media, ya que a menudo proporciona colaterales críticas para el cerebro isquémico.

Una vez abierta la duramadre, se identifica la arteria cortical de mayor calibre, la cual será utilizada como arteria receptora de la anastomosis. A continuación, la arteria donante es preparada y la aracnoides se abre para exponer aproximadamente 1,5 - 2 cm de arteria receptora. Se realiza la anastomosis termino-lateral entre la ATS y la porción cortical M4 de la ACM mediante suturas monofilamento de 10-0. Para ello se realizan dos puntos de anclaje en cada extremo que permitan en cada lado la realización de una sutura continua prestando especial atención en que las caras de ambas íntimas queden correctamente sobrepuestas. La permeabilidad de la anastomosis se evalúa de forma rutinaria mediante microdoppler o/y videoangiografía usando verde de indocianina (ICG). La duramadre se deja abierta y se sobrepone el músculo temporal a la superficie del cerebro expuesta. El tamaño de la craneotomía es adaptado para permitir una ventana de entrada del músculo y la ATS, prestando especial atención en que esta no comprima la ATS.

3.3.2. ESTUDIOS PREOPERATORIOS

En todos los casos, los estudios preoperatorios incluyen 1) una resonancia magnética cerebral incluyendo secuencias potenciadas en T1 y T2, de difusión y FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) para evaluar el estado del parénquima cerebral e identificar lesiones isquémicas y hemorrágicas; 2) una arteriografía cerebral completa (incluidas ambas carótidas externas) para definir el grado de afectación y clasificar la enfermedad de acuerdo con los estadios propuestos por Suzuki ¹¹⁸; y 3) una tomografía computarizada por emisión de positrones simple (SPECT) con tecnecio 99m (Tc-99m) basal y después de la administración de acetazolamida para evaluar el estado de la reserva vascular cerebral ⁵⁶.

La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que penetra la barrera hematoencefálica y actúa como un vasodilatador cerebral. La inhibición de la anhidrasa carbónica provoca en situaciones de normalidad un aumento en FSC.

Los criterios utilizados para definir una respuesta anormal a la acetazolamida incluyen un aumento absoluto en el flujo sanguíneo cerebral por debajo de 10% y/o un cambio absoluto por debajo de 10 ml/100 g/ min ¹²⁵.

3.3.3. RESULTADOS

El estudio presentado en esta memoria incluye una serie consecutiva de 3 pacientes pediátricos y 7 adultos diagnosticados de EMM sometidos a

cirugía de revascularización bajo monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ entre octubre de 2011 y enero de 2013.

La edad media de la serie fue de 31,9 años. (min: 4, máx: 49). Siete pacientes fueron varones y 3 mujeres. En todos los casos, la EMM fue diagnosticada por un accidente cerebrovascular isquémico y la indicación para la cirugía fue la presencia de una reserva vascular comprometida diagnosticada mediante SPECT con Tc-99m en condiciones basales y tras la administración de acetazolamida.

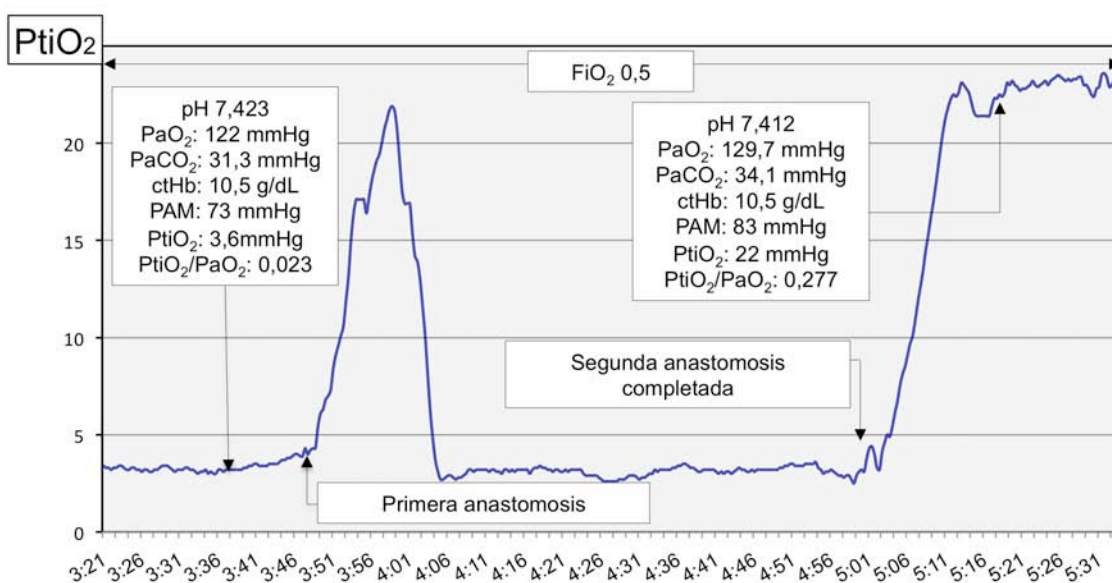


Figura 8. Registro de la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ en un paciente de 41 años de edad con EMM. Es único paciente de la serie en el que se detectó intraoperatoriamente una oclusión de la anastomosis. Nótese cómo la PtiO₂ mostró un ascenso inicial después de la finalización de la anastomosis que no se mantuvo, indicando la oclusión de la misma. Tras repetirse, la PtiO₂ asciende manteniendo una meseta.

Tras completar la anastomosis en un paciente, el doppler intraoperatorio mostró la desaparición del flujo a través del *bypass* realizado unos minutos después, por lo que se debió repetir la

anastomosis. En este mismo paciente, la monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ mostró un claro ascenso después de la finalización de la anastomosis. Sin embargo, el ascenso no se mantuvo en el tiempo, produciéndose un descenso brusco de la PtiO₂ hasta alcanzar los niveles basales indicando la oclusión de la anastomosis realizada. Tras completarse la segunda anastomosis, la PtiO₂ volvió a ascender alcanzado ya una meseta estable (**Figura 8**).

3.3.3.1. MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DE LA PRESIÓN TISULAR DE OXÍGENO Y UMBRALES DE HIPOXIA

Al igual que para el estudio de las MAV consideramos un patrón de hipoxia tisular una PtiO₂ ≤ 15 mmHg y/o un ratio PtiO₂/PaO₂ ≤ 0,10.

3.3.3.1.1. PARÁMETROS DE OXIGENACIÓN BASALES

Al inicio del estudio y antes de iniciar la anastomosis se obtuvo una PaO₂ basal de 181 mm Hg (122 min, máx 283). Todos menos un paciente presentó una PtiO₂ basal por debajo de 15 mmHg (mediana 7,9, min: 1,5, máx: 20,5). El ratio PtiO₂/PaO₂ confirmó en todos los casos un patrón de hipoxia tisular.

3.3.3.1.2. PARÁMETROS DE OXIGENACIÓN TRAS COMPLETARSE LA ANASTOMOSIS.

La PtiO₂ aumentó después del *bypass* en todos los casos. La PtiO₂ mediana fue 34,7 mmHg (min: 13.5, máx: 85.4) y PaO₂ media fue de 178,7 mmHg (min: 128, máx: 314). Cuando se analizó el ratio PtiO₂/PaO₂, todos los pacientes mostraban una situación de normoxia (ratio PtiO₂/PaO₂ entre 0,10 y 0,35). La mediana del ratio PtiO₂/PaO₂ fue de 0,19 (min: 0,12, máximo: 0,28). Ningún paciente mostró un patrón de hiperoxia después de la finalización del *bypass* (PtiO₂/PaO₂ > 0,35). Las diferencias del ratio PtiO₂/PaO₂ antes y después de la anastomosis fueron estadísticamente significativas (Wilcoxon Signed Rank Test, P = 0,001)

3.3.3.1.3. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS DE OXIGENACIÓN

Las diferencias del ratio PtiO₂/PaO₂ antes y después de la anastomosis fueron estadísticamente significativas (Wilcoxon Signed Rank Test, P = 0,005). Las diferencias entre PtiO₂ antes y después de *bypass* también fueron estadísticamente significativas (Wilcoxon Signed Rank Test, P = 0,005).

Cuando analizamos otras variables, sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la ctHb antes y después de la anastomosis (Wilcoxon Signed Rank Test, P = 0,012). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otras variables intraoperatorias cuando comparamos las mediciones basales y post-*bypass*.

3.3.4. DISCUSIÓN

Varios estudios han demostrado la existencia de un deterioro hemodinámico grave en la EMM ^{13,41,48,52,66,67,84,89,93,104,120,137}. Sin embargo, la utilidad de la monitorización intraoperatoria continua de la PtiO₂ mediante el uso de catéteres polarográficos en la cirugía de revascularización cerebral no había sido descrito hasta la fecha.

3.3.4.1. MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA EN LA EMM

Antes de iniciar el bypass entre la ATS y la ACM todos los pacientes presentaban una situación de hipoxia tisular confirmada por un ratio PtiO₂/PaO₂ inferior a 0,10. Además, todos los pacientes excepto uno presentaban valores de PtiO₂ basales por debajo del umbral hipóxico de 15 mmHg. A diferencia de los hallazgos obtenidos en la isquemia cerebral aguda, nuestros resultados indican que en la mayoría de los pacientes, la isquemia crónica está muy bien compensada, ya que la mayoría de ellos se encuentran asintomáticos o sólo presentan clínica en situaciones en las que existe un aumento de la demanda de oxígeno. La explicación del por qué niveles tan bajos PtiO₂ en pacientes con EMM se toleran y no conducen al desarrollo de lesiones isquémicas puede encontrarse en la naturaleza crónica de la enfermedad y en la existencia de mecanismos de compensación. Estos mecanismos se discuten en el trabajo publicado en el *Neurosurgery* de este compendio ⁷.

En nuestra serie, todos los pacientes después de la finalización del bypass mostraron un aumento rápido y sostenido de la PtiO₂ excepto en el paciente que presentó la oclusión del mismo. Este es un punto

importante a tener en cuenta en la monitorización intraoperatoria de la $PtiO_2$, puesto que no sólo nos permite evaluar el estado de oxigenación cerebral, sino también las repercusiones en la oxigenación que ocasiona el *bypass* así como la detección temprana y la oclusión del mismo ^{3,5,10}. En todos los casos, la anastomosis ATS-ACM mejoró el ratio $PtiO_2/PaO_2$ situando los valores en el rango de normoxia (0,10 a 0,35).

Varias líneas de evidencia indican que no sólo la isquemia sino también la hiperperfusión cerebral reactiva son las posibles complicaciones de este procedimiento en la fase aguda postoperatoria, alcanzando en alguna serie una incidencia de hasta el 38,5% ^{32,33,88,91}. En nuestro estudio, y en contraste con nuestra experiencia en la cirugía de revascularización de la isquemia por oclusión carotídea (resultados no publicados), ningún paciente de la serie de EMM mostró un patrón de hiperoxia intraoperatoria después de la finalización de la cirugía (ratio $PtiO_2/PaO_2$) o del deterioro neurológico postoperatorio atribuibles a hiperperfusión. Nuestra hipótesis es que el estricto control postoperatorio de la presión arterial, esencial en este tipo de cirugía, reduce al mínimo el riesgo de estas complicaciones ³². Sin embargo, nuestro tamaño muestral no nos permite sacar ninguna conclusión al respecto.

3.3.4.2. REVASCULARIZACIÓN DIRECTA: ANASTOMOSIS ARTERIA TEMPORAL SUPERFICIAL – ARTERIA CEREBRAL MEDIA

Varios estudios en la literatura apoyan el papel de la cirugía en la EMM, recomendándose para aquellos pacientes con síntomas isquémicos recurrentes o progresivos asociados a una reserva vascular agotada ^{4,6,12,18,34,39,46,49-51,58,59,76,81,110,112,113,128}. Existen múltiples técnicas quirúrgicas descritas que tienen como objetivo principal aumentar el

flujo sanguíneo colateral en las áreas hipoperfundidas del córtex cerebral mediante la circulación procedente de la carótida externa. Generalmente, estas técnicas se dividen en dos tipos según si ofrecen una revascularización directa o indirecta ^{6,12,39,76-78,110,112,113,128,136}.

Nuestros resultados, de acuerdo con otros autores ^{76,77,113,128}, muestran como una de las principales ventajas de la revascularización directa frente a la indirecta es que proporcionan una mejora rápida en la hemodinámica cerebral, lo que reduce inmediatamente la incidencia de accidentes cerebrovasculares isquémicos tanto en pacientes pediátricos como en adultos. La principal desventaja de la revascularización directa mediante la anastomosis de la ATS-ACM es que puede ser difícil de realizar en pacientes pediátricos. En nuestra experiencia tasa de permeabilidad de este tipo de *bypass* cerebral es superior al 95%, siendo el diámetro mínimo de la ACM que permite realizar la anastomosis de 0,7 mm. La asociación de revascularización directa y la indirecta, permite combinar las ventajas de una rápida revascularización con la revascularización tardía pero sostenida de la EDMS ^{76,77,113,128}.

Conclusiones

1. La monitorización de la PtiO₂ permite detectar de una forma inmediata y fiable las situaciones intraoperatorias de hipoxia cerebral isquémica, permitiendo definir estrategias para la resolución de la misma.
2. En el diagnóstico de la hipoxia tisular, la relación PtiO₂ /PaO₂ es un índice más fiable que los valores absolutos de PtiO₂ ya que permite su detección en situaciones en donde los valores absolutos de PtiO₂ son artificialmente altos debido al aumento de la PaO₂, tal como sucede en pacientes bajo ventilación mecánica. El umbral de referencia inferior indicativo de hipoxia tisular para la relación PtiO₂ /PaO₂ es de 0,10 y el umbral de referencia superior para definir hiperoxia tisular es de 0,35.
3. La relación PtiO₂ /PaO₂ obtenida en sujetos sanos demuestran que el oxígeno en el cerebro está muy regulado y que la relación entre la PaO₂ y la PtiO₂ en el cerebro normal acaba alcanzando una meseta.
4. La mayoría de los pacientes con MAVs presentan una hipoxia tisular clínicamente bien tolerada en el cerebro de alrededor del *nidus* malformativo. La MAV puede inducir también cambios en la oxigenación y el metabolismo en regiones alejadas a la MAV en el hemisferio ipsilateral. Estos cambios mejoran después de la resección de la MAV.
5. La monitorización intraoperatoria de la PtiO₂ es un método fiable y seguro para evaluar el estado de oxigenación y permeabilidad del *bypass* en pacientes sometidos a cirugía de revascularización cerebral.
6. La situación de hipoxia tisular es el estándar en pacientes tributarios de cirugía de revascularización con EMM y reducción de la reserva de perfusión cerebral. La revascularización directa mediante la realización de un *bypass* entre la ATS y la ACM produce un aumento rápido y

sostenido de la P_{tiO_2} , y permite alcanzar unos valores de normoxia tisular.

Bibliografia

1. Alexander MD, Connolly ES, Meyers PM: Revisiting normal perfusion pressure breakthrough in light of hemorrhage-induced vasospasm. **World J Radiol** **2**:230-232
2. Alexander TD, Macdonald RL, Weir B, Kowalczyk A: Intraoperative angiography in cerebral aneurysm surgery: a prospective study of 100 craniotomies. **Neurosurgery** **39**:10-17, 1996
3. Amin-Hanjani S, Charbel FT: Flow-assisted surgical technique in cerebrovascular surgery. **Surg Neurol** **68 Suppl 1**:S4-11, 2007
4. Amin-Hanjani S, Charbel FT: Is extracranial-intracranial bypass surgery effective in certain patients? **Neurol.Clin.** **24**:729-743, 2006
5. Amin-Hanjani S, Du X, Mlinarevich N, Meglio G, Zhao M, Charbel FT: The cut flow index: an intraoperative predictor of the success of extracranial-intracranial bypass for occlusive cerebrovascular disease. **Neurosurgery** **56**:75-85; discussion 75-85, 2005
6. Arias EJ, Derdeyn CP, Dacey RG, Jr., Zipfel GJ: Advances and surgical considerations in the treatment of moyamoya disease. **Neurosurgery** **74 Suppl 1**:S116-125, 2014
7. Arian F, Vilalta J, Torne R, Noguer M, Lorenzo-Bosquet C, Sahuquillo J. Rapid resolution of Brain Ischemic Hypoxia After Cerebral Revascularization in Moyamoya Disease. *Neurosurgery*. In press. Accepted on October 27, 2014. DOI: 10.1227 / NEU.0000000000000609.
8. Arian F, Vilalta J, Minoves T, Moncho D, Vilalta A, Noguer 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)** **19**:113-120, 2008
9. Arian F, Vilalta J, Noguer M, Olive M, Vidal-Jorge M, Sahuquillo J: Intraoperative monitoring of brain tissue oxygenation during

- arteriovenous malformation resection. **J Neurosurg Anesthesiol** **26**:328-341, 2014
10. Arikan F, Vilalta J, Torne R, Chocron I, Rodriguez-Tesouro A, Sahuquillo J: [Intraoperative monitoring of oxygen tissue pressure: Applications in vascular neurosurgery.]. **Neurocirugia (Astur)**, 2014
 11. Asgari S, Rohrborn HJ, Engelhorn T, Fauser B, Stolke D: Intraoperative measurement of cortical oxygen saturation and blood volume adjacent to cerebral arteriovenous malformations using near-infrared spectroscopy. **Neurosurgery** **52**:1298-1304; discussion 1304-1296, 2003
 12. Baaj AA, Agazzi S, Sayed ZA, Toledo M, Spetzler RF, van Loveren H: Surgical management of moyamoya disease: a review. **Neurosurg Focus** **26**:E7, 2009
 13. Bacigaluppi S, Dehdashti AR, Agid R, Krings T, Tymianski M, Mikulis DJ: The contribution of imaging in diagnosis, preoperative assessment, and follow-up of moyamoya disease: a review. **Neurosurg Focus** **26**:E3, 2009
 14. Barnett GH, Little JR, Ebrahim ZY, Jones SC, Friel HT: Cerebral circulation during arteriovenous malformation operation. **Neurosurgery** **20**:836-842, 1987
 15. Barrow DL, Boyer KL, Joseph GJ: Intraoperative angiography in the management of neurovascular disorders. **Neurosurgery** **30**:153-159, 1992
 16. Beynon C, Kiening KL, Orakcioglu B, Unterberg AW, Sakowitz OW: Brain tissue oxygen monitoring and hyperoxic treatment in patients with traumatic brain injury. **J Neurotrauma** **29**:2109-2123, 2012
 17. Bonita R, Beaglehole R: Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. **Stroke** **19**:1497-1500, 1988
 18. Burke GM, Burke AM, Sherma AK, Hurley MC, Batjer HH, Bendok BR: Moyamoya disease: a summary. **Neurosurg Focus** **26**:E11, 2009

19. Charbel FT, Hoffman WE, Misra M, Ausman JI: Increased brain tissue oxygenation during arteriovenous malformation resection. **Neurol Med Chir (Tokyo) 38 Suppl**:171-176, 1998
20. Czabanka M, Vajkoczy P, Schmiedek P, Horn P: Age-dependent revascularization patterns in the treatment of moyamoya disease in a European patient population. **Neurosurg Focus 26**:E9, 2009
21. De Reuck J, Van Aken J, Van Landegem W, Vakaet A: Positron emission tomography studies of changes in cerebral blood flow and oxygen metabolism in arteriovenous malformation of the brain. **Eur Neurol 29**:294-297, 1989
22. De Salles AA, Manchola I: CO₂ reactivity in arteriovenous malformations of the brain: a transcranial Doppler ultrasound study. **J Neurosurg 80**:624-630, 1994
23. Derdeyn CP, Moran CJ, Cross DT, 3rd, Sherburn EW, Dacey RG, Jr.: Intracranial aneurysm: anatomic factors that predict the usefulness of intraoperative angiography. **Radiology 205**:335-339, 1997
24. Diehl RR, Henkes H, Nahser HC, Kuhne D, Berlit P: Blood flow velocity and vasomotor reactivity in patients with arteriovenous malformations. A transcranial Doppler study. **Stroke 25**:1574-1580, 1994
25. Diringer MN: Hyperoxia: good or bad for the injured brain? **Curr Opin Crit Care 14**:167-171, 2008
26. Fagundes-Pereyra WJ, Hoffman WE, Misra M, Charbel FT: Clip readjustment in aneurysm surgery after flow evaluation using the ultrasonic perivascular probe: case report. **Arq Neuropsiquiatr 63**:339-344, 2005
27. Fandino M, Macdonald K, Singh D, Whyne C, Witterick I: Determining the best graft-sealant combination for skull base repair using a soft tissue in vitro porcine model. **Int Forum Allergy Rhinol 3**:212-216, 2013
28. Feindel W, Yamamoto YL, Hodge CP: Red cerebral veins and the cerebral steal syndrome. Evidence from fluorescein angiography

- and microregional blood flow by radioisotopes during excision of an angioma. **J Neurosurg** **35**:167-179, 1971
29. Fogarty-Mack P, Pile-Spellman J, Haccin-Bey L, Osipov A, DeMeritt J, Jackson EC, et al: The effect of arteriovenous malformations on the distribution of intracerebral arterial pressures. **AJNR Am J Neuroradiol** **17**:1443-1449, 1996
 30. Forgue J, Legeay A, Massabuau JC: Is the resting rate of oxygen consumption of locomotor muscles in crustaceans limited by the low blood oxygenation strategy? **J Exp Biol** **204**:933-940, 2001
 31. Friedman JA, Kumar R: Intraoperative angiography should be standard in cerebral aneurysm surgery. **BMC Surg** **9**:7, 2009
 32. Fujimura M, Kaneta T, Mugikura S, Shimizu H, Tominaga T: Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. **Surg Neurol** **67**:273-282, 2007
 33. Fujimura M, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T: Symptomatic hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a child with moyamoya disease. **Childs Nerv Syst** **23**:1195-1198, 2007
 34. Fukui M: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. **Clin Neurol Neurosurg** **99 Suppl 2**:S238-240, 1997
 35. Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K: Moyamoya disease. **Neuropathology** **20 Suppl**:S61-64, 2000
 36. Gelabert-Gonzalez M, Fernandez-Villa JM, Ginesta-Galan V: Intra-operative monitoring of brain tissue O₂ (PtiO₂) during aneurysm surgery. **Acta Neurochir (Wien)** **144**:863-866; discussion 866-867, 2002
 37. Grozinger G, Schenk M, Thiel C, Thiel K, Morgalla MH, Schuhmann MU: Is P(br)O₂ pressure reactivity index (ORx)

- dependent on the type of oxygen probe? An in vivo study. **Acta Neurochir Suppl 114**:173-176, 2012
38. Gupta AK, Hutchinson PJ, Fryer T, Al-Rawi PG, Parry DA, Minhas PS, et al: Measurement of brain tissue oxygenation performed using positron emission tomography scanning to validate a novel monitoring method. **J Neurosurg 96**:263-268, 2002
 39. Guzman R, Lee M, Achrol A, Bell-Stephens T, Kelly M, Do HM, et al: Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article. **J Neurosurg 111**:927-935, 2009
 40. Haitsma I, Rosenthal G, Morabito D, Rollins M, Maas AI, Manley GT: In vitro comparison of two generations of Licox and Neurotrend catheters. **Acta Neurochir Suppl 102**:197-202, 2008
 41. Heyn C, Poublanc J, Crawley A, Mandell D, Han JS, Tymianski M, et al: Quantification of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging and correlation with conventional angiography in patients with Moyamoya disease. **AJNR Am J Neuroradiol 31**:862-867, 2010
 42. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI: Brain tissue oxygenation in patients with cerebral occlusive disease and arteriovenous malformations. **Br J Anaesth 78**:169-171, 1997
 43. Horn PS, Pesce AJ: Reference intervals: an update. **Clin Chim Acta 334**:5-23, 2003
 44. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE: Reference interval computation using robust vs parametric and nonparametric analyses. **Clin Chem 45**:2284-2285, 1999
 45. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE: A robust approach to reference interval estimation and evaluation. **Clin Chem 44**:622-631, 1998
 46. Hoshino T, Sakatani K, Kano T, Murata Y, Katayama Y: Cerebral blood oxygenation changes induced by bypass blood flow in moyamoya disease and non-moyamoya cerebral ischaemic disease. **Acta Neurochir (Wien) 148**:551-557; discussion 557, 2006

47. Ibanez J, Vilalta A, Mena MP, Vilalta J, Topczewski T, Noguer M, et al: [Intraoperative detection of ischemic brain hypoxia using oxygen tissue pressure microprobes]. **Neurocirugia.(Astur.)** **14**:483-489, 2003
48. Ikezaki K, Matsushima T, Kuwabara Y, Suzuki SO, Nomura T, Fukui M: Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: a perioperative positron emission tomography study. **J Neurosurg** **81**:843-850, 1994
49. Imaizumi T, Hayashi K, Saito K, Osawa M, Fukuyama Y: Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. **Pediatr Neurol** **18**:321-325, 1998
50. Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, Abe H: Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. **Stroke** **28**:1170-1173, 1997
51. Isono M, Ishii K, Kamida T, Inoue R, Fujiki M, Kobayashi H: Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease treated by encephalo-duro-arterio-synangiosis. **Pediatr Neurosurg** **36**:14-21, 2002
52. Iwama T, Akiyama Y, Morimoto M, Kojima A, Hayashida K: Comparison of positron emission tomography study results of cerebral hemodynamics in patients with bleeding- and ischemic-type moyamoya disease. **Neurosurg Focus** **5**:e3, 1998
53. Iwama T, Hayashida K, Takahashi JC, Nagata I, Hashimoto N: Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with cerebral arteriovenous malformations: an evaluation using positron emission tomography scanning. **J Neurosurg** **97**:1314-1321, 2002
54. Jodicke A, Hubner F, Boker DK: Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: prediction of procedure-related ischemic events. **J Neurosurg** **98**:515-523, 2003
55. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, Coleman MR, Coles JP, Al-Rawi PG, et al: Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. **Br J Anaesth** **91**:781-786, 2003

56. Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booij J, Vander Borght T, Nagren K, et al: EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** **36**:2093-2102, 2009
57. Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Kawamura J, Sakaki T: Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. **J Neurosurg** **49**:679-688, 1978
58. Karasawa J, Touho H, Ohnishi H, Miyamoto S, Kikuchi H: Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. **J Neurosurg** **77**:84-89, 1992
59. Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T: Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. **J Neurosurg** **93**:397-401, 2000
60. 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** **96**:1013-1019, 2002
61. Kohno K, Oka Y, Kohno S, Ohta S, Kumon Y, Sakaki S: Cerebral blood flow measurement as an indicator for an indirect revascularization procedure for adult patients with moyamoya disease. **Neurosurgery** **42**:752-757; discussion 757-758, 1998
62. Kraemer M, Heienbrok W, Berlit P: Moyamoya disease in Europeans. **Stroke** **39**:3193-3200, 2008
63. Kumar R, Friedman JA: Intraoperative angiography during cerebral aneurysm surgery. **Neurocrit Care** **11**:299-302, 2009
64. Kumaria A, Tolia CM: Normobaric hyperoxia therapy for traumatic brain injury and stroke: a review. **Br J Neurosurg** **23**:576-584, 2009
65. Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, Yamauchi T, Kohama Y, Houkin K, et al: Cerebral blood flow in children with spontaneous

- occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease): comparison with healthy children and evaluation of annual changes. **Neurol Med Chir (Tokyo)** **33**:434-438, 1993
66. Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, Yoshida T, Masuda K, Ikezaki K, et al: Cerebral hemodynamics and metabolism in moyamoya disease--a positron emission tomography study. **Clin Neurol Neurosurg** **99 Suppl 2**:S74-78, 1997
67. Lee M, Zaharchuk G, Guzman R, Achrol A, Bell-Stephens T, Steinberg GK: Quantitative hemodynamic studies in moyamoya disease: a review. **Neurosurg Focus** **26**:E5, 2009
68. Magnoni S, Ghisoni L, Locatelli M, Caimi M, Colombo A, Valeriani V, et al: Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: a microdialysis study. **J Neurosurg** **98**:952-958, 2003
69. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, Hoffman K, Bloom S, Yang W, et al: Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. **Crit Care Med** **37**:2057-2063, 2009
70. Manley GT, Pitts LH, Morabito D, Doyle CA, Gibson J, Gimbel M, et al: Brain tissue oxygenation during hemorrhagic shock, resuscitation, and alterations in ventilation. **J Trauma** **46**:261-267, 1999
71. Marks MP, O'Donahue J, Fabricant JI, Frankel KA, Phillips MH, DeLaPaz RL, et al: Cerebral blood flow evaluation of arteriovenous malformations with stable xenon CT. **AJNR Am J Neuroradiol** **9**:1169-1175, 1988
72. Massabuau JC: From low arterial- to low tissue-oxygenation strategy. An evolutionary theory. **Respir Physiol** **128**:249-261, 2001
73. Massabuau JC: Primitive, and protective, our cellular oxygenation status? **Mech Ageing Dev** **124**:857-863, 2003
74. Massaro AR, Young WL, Kader A, Ostapkovich N, Tatemichi TK, Stein BM, et al: Characterization of arteriovenous malformation

- feeding vessels by carbon dioxide reactivity. **AJNR Am J Neuroradiol** **15**:55-61, 1994
75. Matheja P, Weckesser M, Debus O, Franzius C, Lottgen J, Schober O, et al: Moyamoya syndrome: impaired hemodynamics on ECD SPECT after EEG controlled hyperventilation. **Nuklearmedizin** **41**:42-46, 2002
76. Matsushima T, Inoue T, Ikezaki K, Matsukado K, Natori Y, Inamura T, et al: Multiple combined indirect procedure for the surgical treatment of children with moyamoya disease. A comparison with single indirect anastomosis and direct anastomosis. **Neurosurg Focus** **5**:e4, 1998
77. Matsushima T, Inoue T, Suzuki SO, Fujii K, Fukui M, Hasuo K: Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients--comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. **Neurosurgery** **31**:401-405, 1992
78. Mendelowitsch A, Sekhar LN, Clemente R, Shuaib A: EC-IC bypass improves chronic ischemia in a patient with moyamoya disease secondary to sickle cell disease: an in vivo microdialysis study. **Neurol Res** **19**:66-70, 1997
79. Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Clausen T, et al: Cerebral oxygenation in patients after severe head injury: monitoring and effects of arterial hyperoxia on cerebral blood flow, metabolism and intracranial pressure. **J.Neurosurg.Anesthesiol.** **11**:240-251, 1999
80. Menzel M, Roth S, Rieger A, Soukup J, Furka I, Miko I, et al: Comparison between continuous brain tissue measurement and cerebrovenous measurement of pO₂, pCO₂ and pH in a porcine intracranial pressure model. **Acta Chir Hung** **36**:226-229, 1997
81. Mesiwala AH, Sviri G, Fatemi N, Britz GW, Newell DW: Long-term outcome of superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for patients with moyamoya disease in the US. **Neurosurg Focus** **24**:E15, 2008

82. Meyer B, Schaller C, Frenkel C, Ebeling B, Schramm J: Distributions of local oxygen saturation and its response to changes of mean arterial blood pressure in the cerebral cortex adjacent to arteriovenous malformations. **Stroke** **30**:2623-2630, 1999
83. Meyer B, Schaller C, Frenkel C, Schramm J: Physiological steal around AVMs of the brain is not equivalent to cortical ischemia. **Neurol Res** **20 Suppl 1**:S13-17, 1998
84. Mikulis DJ, Krolczyk G, Desal H, Logan W, Deveber G, Dirks P, et al: Preoperative and postoperative mapping of cerebrovascular reactivity in moyamoya disease by using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. **J Neurosurg** **103**:347-355, 2005
85. Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, et al: Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. **Stroke** **45**:1415-1421, 2014
86. Morgan MK, Johnston IH, Hallinan JM, Weber NC: Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain. **J Neurosurg** **78**:176-182, 1993
87. Mullan S, Brown FD, Patronas NJ: Hyperemic and ischemic problems of surgical treatment of arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **51**:757-764, 1979
88. Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Sakuma I, Tominaga T: Clinical implications of intraoperative infrared brain surface monitoring during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. **J Neurosurg** **111**:1158-1164, 2009
89. Nariai T, Matsushima Y, Imae S, Tanaka Y, Ishii K, Senda M, et al: Severe haemodynamic stress in selected subtypes of patients with moyamoya disease: a positron emission tomography study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **76**:663-669, 2005

90. Ng I, Tan WL, Ng PY, Lim J: Hypoxia inducible factor-1alpha and expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in cerebral arteriovenous malformations. **J Clin Neurosci** **12**:794-799, 2005
91. Ogasawara K, Komoribayashi N, Kobayashi M, Fukuda T, Inoue T, Yamadate K, et al: Neural damage caused by cerebral hyperperfusion after arterial bypass surgery in a patient with moyamoya disease: case report. **Neurosurgery** **56**:E1380; discussion E1380, 2005
92. Ogasawara K, Yoshida K, Otawara Y, Kobayashi M, Yasuda S, Doi M, et al: Cerebral blood flow imaging in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough. **Surg Neurol** **56**:380-384, 2001
93. Ogawa A, Nakamura N, Yoshimoto T, Suzuki J: Cerebral blood flow in moyamoya disease. Part 2: Autoregulation and CO2 response. **Acta Neurochir (Wien)** **105**:107-111, 1990
94. Orakcioglu B, Sakowitz OW, Neumann JO, Kentar MM, Unterberg A, Kiening KL: Evaluation of a novel brain tissue oxygenation probe in an experimental swine model. **Neurosurgery** **67**:1716-1722; discussion 1722-1713, 2010
95. Origitano TC, Schwartz K, Anderson D, Azar-Kia B, Reichman OH: Optimal clip application and intraoperative angiography for intracranial aneurysms. **Surg Neurol** **51**:117-124; discussion 124-118, 1999
96. Payner TD, Horner TG, Leipzig TJ, Scott JA, Gilmore RL, DeNardo AJ: Role of intraoperative angiography in the surgical treatment of cerebral aneurysms. **J Neurosurg** **88**:441-448, 1998
97. Piao R, Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Matsushita K, Yoshikawa T, et al: Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: comparison of angiographic collateral circulation. **Ann Nucl Med** **18**:115-121, 2004
98. Poca MA, Sahuquillo J, Mena MP, Vilalta A, Riveiro M: [Recent advances in regional cerebral monitoring in the neurocritical

- patient: brain tissue oxygen pressure monitoring, cerebral microdialysis and near-infrared spectroscopy.]. **Neurocirugia.(Astur.)** **16**:385-410, 2005
99. Purins K, Enblad P, Sandhagen B, Lewen A: Brain tissue oxygen monitoring: a study of in vitro accuracy and stability of Neurovent-PTO and Licox sensors. **Acta Neurochir (Wien)** **152**:681-688, 2010
 100. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF: Spontaneous intracerebral hemorrhage. **N Engl J Med** **344**:1450-1460, 2001
 101. Reinert M, Barth A, Rothen HU, Schaller B, Takala J, Seiler RW: Effects of cerebral perfusion pressure and increased fraction of inspired oxygen on brain tissue oxygen, lactate and glucose in patients with severe head injury. **Acta Neurochir (Wien)** **145**:341-349; discussion 349-350, 2003
 102. Sahuquillo J, Amoros S, Poca MA, Mena MP, Ibanez J, Baguena M, et al: Coexistence of regional cerebral hypoxia with normal or hyperemic brain detected by global monitoring methods. Analysis of apparently contradictory findings based on the Siggaard-Andersen model of tissue hypoxia. **Acta Neurochir Suppl** **81**:303-305, 2002
 103. Sahuquillo J, Poca MA, Amoros S: Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe head injury. **Curr.Pharm.Des** **7**:1475-1503, 2001
 104. Sato H, Sato N, Tamaki N, Matsumoto S: Chronic low-perfusion state in children with moyamoya disease following revascularization. **Childs Nerv Syst** **6**:166-171, 1990
 105. Schaller K, Kotowski M, Pereira V, Rufenacht D, Bijlenga P: From intraoperative angiography to advanced intraoperative imaging: the geneva experience. **Acta Neurochir Suppl** **109**:111-115, 2011
 106. Schultheiss R, Leuwer R, Leniger-Follert E, Wassmann H, Wullenweber R: Tissue pO₂ of human brain cortex--method,

- basic results and effects of pentoxifylline. **Angiology** **38**:221-225, 1987
107. Scott RM, Smith ER: Moyamoya disease and moyamoya syndrome. **N Engl J Med** **360**:1226-1237, 2009
 108. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gothgen IH, Larsen VH: Oxygen status of arterial and mixed venous blood. **Crit Care Med** **23**:1284-1293, 1995
 109. Siggaard-Andersen O, Ulrich A, Gothgen IH: Classes of tissue hypoxia. **Acta Anaesthesiol Scand Suppl** **107**:137-142, 1995
 110. Smith ER, Scott RM: Surgical management of moyamoya syndrome. **Skull.Base.** **15**:15-26, 2005
 111. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J, Telles D: Normal perfusion pressure breakthrough theory. **Clin Neurosurg** **25**:651-672, 1978
 112. Srinivasan J, Britz GW, Newell DW: Cerebral revascularization for moyamoya disease in adults. **Neurosurg Clin N Am** **12**:585-594, ix, 2001
 113. Starke RM, Komotar RJ, Connolly ES: Optimal surgical treatment for moyamoya disease in adults: direct versus indirect bypass. **Neurosurg Focus** **26**:E8, 2009
 114. Stein BM, Wolpert SM: Arteriovenous malformations of the brain. I: Current concepts and treatment. **Arch Neurol** **37**:1-5, 1980
 115. Stein BM, Wolpert SM: Arteriovenous malformations of the brain. II: Current concepts and treatment. **Arch Neurol** **37**:69-75, 1980
 116. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, et al: Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. **J Neurosurg** **103**:805-811, 2005
 117. Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. **Arch Neurol** **20**:288-299, 1969

118. Takahashi A, Fujiwara S, Suzuki J: [Long-term follow-up angiography of moyamoya disease--cases followed from childhood to adolescence]. **No Shinkei Geka** **14**:23-29, 1986
119. Takeuchi K, Shimizu K: Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries. **No To Shinkei** **9**:37-43, 1957
120. Taki W, Yonekawa Y, Kobayashi A, Ishikawa M, Kikuchi H, Nishizawa S, et al: Cerebral circulation and oxygen metabolism in moyamoya disease of ischemic type in children. **Childs Nerv Syst** **4**:259-262, 1988
121. Tanaka Y, Nariai T, Nagaoka T, Akimoto H, Ishiwata K, Ishii K, et al: Quantitative evaluation of cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging--comparison with positron emission tomography. **J Cereb Blood Flow Metab** **26**:291-300, 2006
122. Togao O, Mihara F, Yoshiura T, Tanaka A, Noguchi T, Kuwabara Y, et al: Cerebral hemodynamics in Moyamoya disease: correlation between perfusion-weighted MR imaging and cerebral angiography. **AJNR Am J Neuroradiol** **27**:391-397, 2006
123. Tolias CM, Reinert M, Seiler R, Gilman C, Scharf A, Bullock MR: Normobaric hyperoxia--induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. **J Neurosurg** **101**:435-444, 2004
124. Tyler JL, Leblanc R, Meyer E, Dagher A, Yamamoto YL, Diksic M, et al: Hemodynamic and metabolic effects of cerebral arteriovenous malformations studied by positron emission tomography. **Stroke** **20**:890-898, 1989
125. Vagal AS, Leach JL, Fernandez-Ulloa M, Zuccarello M: The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. **AJNR Am J Neuroradiol** **30**:876-884, 2009

126. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS: Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. **Crit Care Med** **26**:1576-1581, 1998
127. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteegeer C, et al: Brain oxygen tension in severe head injury. **Neurosurgery** **46**:868-876; discussion 876-868, 2000
128. Veeravagu A, Guzman R, Patil CG, Hou LC, Lee M, Steinberg GK: Moyamoya disease in pediatric patients: outcomes of neurosurgical interventions. **Neurosurg Focus** **24**:E16, 2008
129. Vilalta A, Sahuquillo J, Merino MA, Poca MA, Garnacho A, Martinez-Valverde T, et al: Normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: does brain metabolic state influence the response to hyperoxic challenge? **J Neurotrauma** **28**:1139-1148, 2011
130. Vilalta A, Sahuquillo J, Rosell A, Poca MA, Riveiro M, Montaner J: Moderate and severe traumatic brain injury induce early overexpression of systemic and brain gelatinases. **Intensive Care Med** **34**:1384-1392, 2008
131. Wolf S, Horn P, Frenzel C, Schurer L, Vajkoczy P, Dengler J: Comparison of a new brain tissue oxygenation probe with the established standard. **Acta Neurochir Suppl** **114**:161-164, 2012
132. Young WL, Kader A, Ornstein E, Baker KZ, Ostapkovich N, Pile-Spellman J, et al: Cerebral hyperemia after arteriovenous malformation resection is related to "breakthrough" complications but not to feeding artery pressure. The Columbia University Arteriovenous Malformation Study Project. **Neurosurgery** **38**:1085-1093; discussion 1093-1085, 1996
133. Young WL, Pile-Spellman J, Prohovnik I, Kader A, Stein BM: Evidence for adaptive autoregulatory displacement in hypotensive cortical territories adjacent to arteriovenous malformations. Columbia University AVM Study Project. **Neurosurgery** **34**:601-610; discussion 610-611, 1994

134. Young WL, Prohovnik I, Ornstein E, Ostapkovich N, Sisti MB, Solomon RA, et al: The effect of arteriovenous malformation resection on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide. **Neurosurgery** **27**:257-266; discussion 266-257, 1990
135. Young WL, Solomon RA, Prohovnik I, Ornstein E, Weinstein J, Stein BM: ¹³³Xe blood flow monitoring during arteriovenous malformation resection: a case of intraoperative hyperperfusion with subsequent brain swelling. **Neurosurgery** **22**:765-769, 1988
136. Zipfel GJ, Fox DJ, Jr., Rivet DJ: Moyamoya disease in adults: the role of cerebral revascularization. **Skull.Base.** **15**:27-41, 2005
137. Zipfel GJ, Sagar J, Miller JP, Videen TO, Grubb RL, Jr., Dacey RG, Jr., et al: Cerebral hemodynamics as a predictor of stroke in adult patients with moyamoya disease: a prospective observational study. **Neurosurg Focus** **26**:E6, 2009

