

Derleme

Geçici Klip Bağlı İskemik Komplikasyonlar-Hangi Olgular? Vazospazm Olması Bunu Artırır mı? Kaç Dakika? Reperfüzyon İskemik Olayları Önler mi?

Ischemic Complications Induced by Temporary Clip. In Which Cases? Does Vasospasm Increase These? How Many Minutes? Does Reperfusion Prevent Ischemic Events?

Özhan UÇKUN¹, Hilmi Önder OKAY²

¹TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Ankara, Türkiye

²Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

ÖZ

Geçici klipler, zaman zaman intraoperatif anevrizma rüptürünü kontrol etmek için kullanılır, fakat daha sık olarak anevrizma diseksiyonu sonrası kalıcı klibe yer hazırlamak için kullanılır. Gergin ve pulsatil bir anevrizma sadece büyük kuvvetle manipüle edilirken, yumuşatılmış bir anevrizma ise kolayca hareket ettirilebilir. Geçici kliplemenin en önemli dezavantajı ise, derin diseksiyon sırasında anevrizma etrafındaki önemli serebral alanın beslenmesini bozabilmesidir. Serebral vazospazma bağlı gelişebilen, gecikmiş iskemik nörolojik defisitler (GiND'ler) ve / veya gecikmiş serebral enfarktüs (GSE), anevrizmal subaraknoid kanama (aSAK) sonrası oluşan en ciddi komplikasyonlardan biridir. SAK'yı takiben vazospazm oluşturan başlıca provokatif ajanlar, eritrositler ve oksiemoglobin gibi parçalanma ürünleri gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda, geçici klipleme sonrası; gecikmiş iskemik nörolojik defisit (GiND'ler) ve / veya gecikmiş serebral enfarktüs (GSE) gelişiminde, yüksek Fisher sınıfı ve düşük WFNS derecesi arasında bir ilişki bulunmuştur. Çalışmalar, güvenli bir geçici klipleme süresi için, elektif ve kurtarma amaçlı geçici klipleme arasında ayırım yapılmaksızın, 10 ila 20 dakika arasında değiştiğini göstermiştir. Ortalama geçici klipleme süresinin 19 dakika olarak uygulanmasının klinik sonuç üzerinde olumsuz bir etkisi olmamıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Anevrizma, Geçici klip, Vazospazm

ABSTRACT

Transient clips are sometimes used to control intraoperative aneurysm rupture, but more often to prepare for the permanent clip after aneurysm dissection. A pulsatile aneurysm can only be manipulated with great force, while a softened aneurysm can be easily moved. The most important disadvantage of transient clipping is that it may impair the feeding of the important cerebral area around the aneurysm during deep dissection. Delayed ischemic neurological deficits (DIND) and / or delayed cerebral infarction (DCI) due to cerebral vasospasm are one of the most serious complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). The main provocative agents that generate cerebral vasospasm following aSAH are erythrocytes and disintegration products such as oxiemoglobin. It was also showed that the time between 10 and 20 minutes was the safe transient clip-on time without distinction between elective and rescue temporary clip. The administration of the mean transient clipping time for 19 minutes did not have a negative effect on the clinical outcome.

KEYWORDS: Aneurysm, Transient clip, Vasospasm



Yazışma adresi: Özhan UÇKUN

E-posta: ozhanmerzuk@gmail.com

■ GİRİŞ

Her ne kadar subaraknoid kanamadan sonra, serebral vazospazm (SVS) ve gecikmiş iskemik nörolojik defisit (GİND) sık görülse de, kanamamış anevrizmalarda uygulanan geçici kliplemeden (elektif) sonra da nadir olarak görülebilir. Bu komplikasyonun başlangıcı değişkendir ve patofizyolojisi iyi anlaşılmamıştır. Serebral vazospazm (SVS) yaygın olarak subaraknoid kanamayı (SAK) takiben, hastaların 2 / 3'ünde meydana gelir. Kanamayı takiben 3-5 gün civarında başlar ve genellikle 14 gün civarında düzelmektedir (45).

Anevrizmal SAK sonrası gelişen vazospazm ile ilişkili olan gecikmiş iskemik nörolojik defisitler (GİND) ve / veya gecikmiş serebral enfarktüs (GSE) ciddi komplikasyonlardan biridir ve olguların %38'inde ciddi sakatlık veya mortaliteye yol açarlar (2,11,17,35). Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ile kanıtlanan serebral vazospazm, aSAK geçiren hastaların %30-70'inde görülür (43,44).

Geçici Klip Uygulanması

Geçici klipler, zaman zaman intraoperatif anevrizma rüptürünü kontrol etmek için kullanılır, fakat daha sık olarak anevrizma diseksiyonu sonrası kalıcı klipe yer hazırlamak için kullanılır. Anevrizma diseksiyonundaki amaç; afferent arterleri kontrol etmek, efferent arterleri bulmak ve anevrizma boynunu rüptüre etmeden düzenli bir şekilde ilerlemektir. Cerrahi kör noktaları ortaya koymak veya anevrizmanın manipülasyonu gibi potansiyel olarak tehlikeli hareketlerin kontrolü için de geçici klip kullanılabilir. Gergin ve pulsatil bir anevrizma, sadece büyük bir kuvvet gerektiren manüplasyon ile hareket ettirilirken, geçici klip ile yumuşatılmış bir anevrizma ise kolayca hareket ettirilebilir. Geçici kliplenmenin bazı dezavantajları da vardır; derin diseksiyon ile anevrizma etrafındaki önemli serebral alanların beslenmesini bozabilir. Böylece kan akışının kesilmesi, geçici kliplenmenin ve kollateral dolaşımın derecesine bağlı olarak beyin iskemisine neden olabilir. Bu durumda somatosensoryel veya motorla uyarılmış potansiyellerde nörofizyolojik değişiklikler gözlenebilir. Geçici klip uygulaması sonrası oluşan anevrizma yumuşaması ile beyin iskemisi arasında doğrudan bir ilişki olabilir (28).

Erken anevrizma rüptüründe, ana damarın geçici olarak kliplenmesi, arteriyel kanamayı kontrol altına almak ve başarılı anevrizma kliplenmesinin ön koşuludur. Ana damarın anevrizma rüptürü olmaksızın (elektif amaçlı) geçici olarak kliplenmesi, anevrizma-arter kompleksinin güvenli bir şekilde ortaya konmasını sağlar. Dahası, geçici klipleme daha büyük anevrizmaların yumuşamasını ve gizlenmiş yapıların görülmesini kolaylaştırır (8). Deneysel çalışmalarda, geçici klipleme; endotele bağlı vazodilatasyon cevabını ve tunica mediadaki transformasyonu azaltmıştır (22,25). Ek olarak, geçici klipleme sonrası, kollateral kan akışının boyutuna bağlı olarak doku perfüzyonunda önemli bir azalma olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Anevrizma cerrahisi sırasında geçici klipleme, serebral vasküler yapıda vazospazma karşı savunmasızlığı daha da artırabilir.

Transkraniyal Doppler Sonografi

Serebral vazospazm tanısı sıklıkla, transkraniyal doppler (TKD)

sonografi ile ortaya konulur ve orta serebral arterde ortalama 120 cm / sn'lik kan akım hızı artışı ile tanımlanır (1,2,6). TKD sonografi ölçümleri aSAK'dan en az 14. güne kadar günlük olarak yapılmalıdır.

aSAK sonrası her CT ile kanıtlanmış yeni iskemik lezyon, anevrizma tedavisi ile ilişkili olmayabilir ve aSAK'ya bağlı serebral enfarktüs genellikle 4. ve 14. günler arasında meydana gelmelidir (11).

Hangi Olgular

Çok merkezli yapılan bir çalışmada, 778 anevrizma hastasının 338'inde (%43,4) anevrizma ameliyatı sırasında geçici olarak kliplenme uygulanmış. Geçici klipleme uygulanması ve yüksek Fisher sınıfı ile düşük WFNS derecesi arasında bir ilişki bulunmuştur. Ancak, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada, geçici klipleme, anterior sirkülasyon anevrizması olgularında, posterior sirkülasyon anevrizmasından daha fazla uygulanmıştır. Olguların TKD sonografi ile saptanan vazospazm oranı % 47,6, Geçici iskemik nörolojik defisit (GİND) %15,8 ve geç serebral enfarktüs (GSE) %12,5 oranında saptanmıştır. Yüksek Fisher derecesi, TKD sonografi ile saptanan vazospazmın bir öngörücüsü olarak bulunmuştur. Geçici olarak kliplenmiş hastaların %12'sinde ve geçici olarak kliplenmeyenlerin %18'inde GİND geliştiği görülmüştür. Fisher derecesi GİND'nin bir belirleyicisi olarak bulunmuştur. GSE geçici klipli hastaların %9'unda ve geçici olarak kliplenmeyenlerin %15'inde ortaya çıkmıştır. GSE belirleyicileri olarak Fisher derecesi ve WFNS derecesi olarak bulunmuştur (41).

Geçici Klip Sonrası Oluşan Vazospazm ve İskeminin Patofizyolojisi

Anevrizmal SAK'yı takiben vazospazm insidansı, subaraknoid boşluktaki kan miktarı ile yakından ilişkilidir (10,23). Anevrizmal SAK sonrası vazospazm gelişen hastaların, yaklaşık üçte birinde gecikmiş iskemik nörolojik defisit (GİND) geliştiği gösterilmiştir (4,5,19). GİND'ler aSAK'lı tüm hastaların yaklaşık %25-30'unu etkilemektedir ve bu hastaların %3-7'sinde vazospazm kaynaklı gecikmiş serebral enfarktüs (GSE) gelişmektedir (14,38). Anevrizmal SAK sonrası gecikmiş serebral enfarktüs (GSE) patogenezinin çok faktörlü bir yapı olduğu varsayılmaktadır. Çalışmalarda aSAK'yı takiben gecikmiş serebral enfarktüs (GSE)'ün subaraknoid boşluktaki pıhtı parçalanmasıyla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (3,39,40). Burada parçalanmış kırmızı kan hücrelerinden salınan vazospastik mediatörlerin rolü olduğu ifade edilmektedir (32-34). GSE ve GİND'in altında yatan mekanizmalar ağırlıklı olarak aSAK bağlamında incelenmiştir. SAK'yı takiben başlıca provokatif ajanlar, eritrosit ve oksiemoglobin gibi parçalanma ürünleri gibi görünmektedir (21,24). Bunlar, reaktif oksijen türleri (ROS) üretirek ve her ikisi de düz kas kasılmasına neden olduğu bilinen Rho kinaz ve protein kinaz C yollarını aktive ederek spazmojenler olarak etki yapabilir (24,46). Ayrıca, hem ROS hem de serbest hemoglobin nitrik oksit sentazını inhibe edebilir, böylece arteriyel düz kas kasılması üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu ve bölgesel serebral kan akışının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilen nitrik oksit (NO) seviyesini azaltabilir (12). Bu mekanizmaların, GSE derecesinin genellikle başlangıçta subaraknoid boşlukta bulunan kan hacmiyle orantılı olduğu gözlemlenmiştir (27).

Ayrıca daha önce bahsedilen vazoaaktif ajanlar, anevrizmanın içinden kliplene sonrası yayılabilir (7). Yapılan çalışmalarda, geçici klip uygulanmasının ardından geliştiği bildirilen vazospazmın anevrizma bölgesi yakınında meydana geldiği gösterilmiştir. Ameliyat sırasında damar duvarının agresif manipülasyonunun, tedavi edilen anevrizma boynundaki lokal klip basıncının olduğu gibi endotele zarar verebileceği bilinmektedir. Bu durum, NO üretimi üzerindeki etkilerin yanı sıra, endotel hasarı, endotelin-1, lipid peroksidaz ajanları ve vazoaaktif sitokinler gibi vazoaaktif ajanları serbest bırakır (18,30,36).

Anevrizmal SAK vazospazm hastalarının sadece %20-40'ında GİND gelişir (4,5,19). Gecikmiş serebral enfarktüs (GSE) ve GİND, aSAK sonrası yaygın olmasına rağmen; kanamamış ve klipe edilmiş anevrizma tedavisini takiben oldukça nadir görülür. Serebral damarlarının trigeminal innervasyonunun da GSE patofizyolojisinde rolü olduğu öne sürülmüştür. İntrakraniyal damar ve meninkslere, özellikle de dura'nın, trigeminal innervasyona sahip olduğu gösterilmiştir (13,42).

■ TARTIŞMA

Anevrizmaya maruz kalan aSAK hastalarında cerrahi manipülasyonun gecikmiş vazospazm ve GSE'e katkısının ne derecede olduğu tartışma konusu olmaya devam etmektedir (9). Anevrizma cerrahisinin zamanlaması ile ilgili uluslararası ortak çalışmaları takiben, vazospazm oluşumunun pik periyodu, erken yapılan cerrahi sırasında, muhtemelen ana damarların ve dallarının manipülasyonu sonrası ve daha önceden var olan vazospazmın alevlenmesi nedeniyle önemli ölçüde daha kötü sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (19,20). Akut anjiyografik vazospazm, anevrizma ameliyatı geçiren hastaların yaklaşık %11'inde, aSAK sonrası vazospazmayla ilişkili semptomların ve kötü sonuçların ortaya çıkmasıyla ilişkili olarak bildirilmiştir. Vazospazm, aSAK olan olgularda, kanamamış anevrizma olgularına göre daha sıktır. Bu durum, aSAK'a bağlı artmış damar reaktivitesi veya kanamış anevrizmalar için erken cerrahi sırasında artmış damar manipülasyonu ile açıklanabilir. Başka bir açıklama, rüptüre anevrizma olan hastalarda erken var olan vazospazmın cerrahi ile tetiklenen bir baskısı olabilir (31).

Kanamamış anevrizmalarda uygulanan geçici kliplene, anevrizmanın cerrahi diseksiyonunu kolaylaştırır ve intraoperatif anevrizma rüptürü insidansını azaltır, bu da cerrahi sonrasında daha iyi bir nörolojik sonuca yol açar. Prematüre anevrizma rüptüründe, geçici kliplene, intraoperatif durumun daha iyi kontrol edilmesi için bir kurtarma adımı için ön şarttır. Literatüre göre, cerrahi sırasında prematüre anevrizma rüptür oranı %6,6 ile %35 arasındadır (35,37). Kanamış veya kanamamış anevrizmalarda uygulanan geçici kliplene, damar duvarındaki değişiklikleri indüklediği deneysel olarak kanıtlanmıştır (22,25). Geçici kliplene süresinin, ilgili damar bölgesinde hipoperfüzyon yapmasına rağmen, anevrizma kliplene maruz kalan aSAK hastalarında, geçici kliplene süresinin uzunluğunun GSE insidansındaki rolü hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda, güvenli bir geçici kliplene süresi için kliplene değerleri, elektif ve kurtarma amaçlı

geçici kliplene arasında ayırım yapılmaksızın, 10 ila 20 dakika arasında değişmiştir (26,29,47). Ortalama geçici kliplene süresinin 19 dakikaya kadar klinik sonuç üzerinde olumsuz bir etkisi olmamıştır (15,16).

■ SONUÇ

Her ne kadar GSE ve GİND anevrizmal SAK sonrasında sıkça karşılaşırsa da, komplike olmayan elektif cerrahi sonrası ve kanamamış anevrizmalar için nadiren görülür. Bununla birlikte GSE ve GİND'in etiyojisi çok faktörlü ve tam olarak anlaşılmasına rağmen, ikisi de potansiyel olarak tedavi edilebilir ve bunların gecikmiş tanı ve tedavilerinde sonuç katastrofik olabilir. Bu nedenle, klinisyenlere, kanamamış anevrizmaların tedavisini takiben nörolojik bozulma yaşayan herhangi bir hastada GSE'nün nadir durumunu düşünmeleri önerilir.

■ KAYNAKLAR

1. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, et al: Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30:1402-1408, 1999
2. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA: Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm-literature review. *J Med Life* 6:120-125, 2013
3. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: The Fisher scale revisited. *Stroke* 32:2012-2020, 2001
4. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43:1711-1737, 2012
5. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, et al: Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 42:919-923, 2011
6. Deb S, Gogos AJ, Drummond KJ, Teddy PJ: The role of transcranial Doppler ultrasound monitoring in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci* 19:950-955, 2012
7. DeLong WB: Severe vasospasm with an unruptured aneurysm: Case report. *Neurosurgery* 6:92-95, 1980
8. Dhandapani S, Pal SS, Gupta SK, Mohindra S, Chhabra R, Malhotra SK: Does the impact of elective temporary clipping on intraoperative rupture really influence neurological outcome after surgery for ruptured anterior circulation aneurysms? A prospective multivariate study. *Acta Neurochir (Wien)* 155:237-246, 2013
9. Findlay JM, Macdonald RL, Weir BK, Grace MG: Surgical manipulation of primate cerebral arteries in established vasospasm. *J Neurosurg* 75:425-432, 1991
10. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6:1-9, 1980

11. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al: Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: What is the most clinically relevant definition? *Stroke* 40:1963–1968, 2009
12. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, et al: The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment—from bench to bedside. *Exp Neurol* 263:235–243, 2015
13. Goadsby PJ: Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med* 13:39–44, 2007
14. Greenberg ED, Gobin YP, Riina H, Johnson CE, Tsiouris AJ, Comunale J, et al: Role of CT perfusion imaging in the diagnosis and treatment of vasospasm. *Imaging Med* 3:287–297, 2011
15. Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, Mortazavi MM, Falola M, Tubbs RS, et al: The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: Part I. Patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 82:140–148, 2014
16. Griessenauer CJ, Poston TL, Shoja MM, Mortazavi MM, Falola M, Tubbs RS, et al: The impact of temporary artery occlusion during intracranial aneurysm surgery on long-term clinical outcome: Part II. The patient who undergoes elective clipping. *World Neurosurg* 82:402–408, 2014
17. Grunwald IQ, Kühn AL, Schmitt AJ, Balami JS: Aneurysmal SAH: Current management and complications associated with treatment and disease. *J Invasive Cardiol* 26:30–37, 2014
18. Hubschmann OR, Kornhauser D: Cerebral arterial spasm. *J Neurosurg* 53:732–733, 1980
19. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 73:18–36, 1990
20. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 73:37–47, 1990
21. Kasuya H, Weir BK, White DM, et al: Mechanism of oxyhemoglobin-induced release of endothelin-1 from cultured vascular endothelial cells and smooth muscle cells. *J Neurosurg* 79:892–898, 1993
22. Keskil S, Ceviker N, Baykaner K, Uluoğlu O, Ercan ZS: Early phase alterations in endothelium dependent vasorelaxation responses due to aneurysm clip application and related manipulations. *Acta Neurochir (Wien)* 139:71–76, 1997
23. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, et al: The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: A prospective study. *Neurology* 33:424–436, 1983
24. Kokkoris S, Andrews P, Webb DJ: Role of calcitonin gene-related peptide in cerebral vasospasm, and as a therapeutic approach to subarachnoid hemorrhage. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3:135, 2012
25. Kühnel TS, Müller GH: Experimental animal studies of clipinduced microvascular trauma. *Microsurgery* 24:241–247, 2004
26. Lavine SD, Masri LS, Levy ML, Giannotta SL: Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: Time limitation and advantage of brain protection. *J Neurosurg* 87:817–824, 1997
27. Mayberg MR, Okada T, Bark DH: The role of hemoglobin in arterial narrowing after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 72:634–640, 1990
28. Michael T: Lawton, Seven Aneurysm, Tenets and techniques for clipping, section I, 14–15)
29. Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, Rich C, Crowell RM: Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: Risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *J Neurosurg* 84:785–791, 1996
30. Ohta T, Kajikawa H, Funatsu N, et al: Cerebral vasospasm and its relaxation responses to vasodilators: Pathological study of severe prolonged vasospasm. In: RW (ed). *Cerebral Arterial Spasm*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980:132–139
31. Pennings FA, Bouma GJ, Ince C: Direct observation of the human cerebral microcirculation during aneurysm surgery reveals increased arteriolar contractility. *Stroke* 35:1284–1288, 2004
32. Pluta RM, Thompson BG, Dawson TM, et al: Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 84:648–654, 1996
33. Pluta RM: Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: Review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther* 105:23–56, 2005
34. Pluta RM: Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. *Neurol Res* 28:730–737, 2006
35. Sanelli PC, Jou A, Gold R, Reichman M, Greenberg E, John M, et al: Using CT perfusion during the early baseline period in aneurysmal subarachnoid hemorrhage to assess for development of vasospasm. *Neuroradiology* 53:425–434, 2011
36. Sercombe R, Dinh YR, Gomis P: Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 88:227–249, 2002
37. Sheth SA, Hausrath D, Numis AL, Lawton MT, Josephson SA: Intraoperative rerupture during surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage is not associated with an increased risk of vasospasm. *J Neurosurg* 120:409–414, 2014
38. Suzuki H, Taki W: Effect of aneurysm treatment modalities on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 115:99–105, 2013
39. Trojanowski T: Early effects of experimental arterial subarachnoid haemorrhage on the cerebral circulation. Part I: Experimental subarachnoid haemorrhage in cat and its pathophysiological effects. Methods of regional cerebral blood flow measurement and evaluation of microcirculation. *Acta Neurochir (Wien)* 72:79–94, 1984
40. Trojanowski T: Early effects of experimental arterial subarachnoid haemorrhage on the cerebral circulation. Part II: regional cerebral blood flow and cerebral microcirculation after experimental subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 72:241–255, 1984

41. Tsyben A, Paldor I, Laidlaw J: Cerebral vasospasm and delayed ischaemic deficit following elective aneurysm clipping. *J Clin Neurosci* 34:33-38, 2016
42. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, et al: Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: Trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 62:131-136, 1985
43. Wachter D, Hans F, Kreitschmann-Andermahr I, Rohde V: Lower incidence of transcranial Doppler and symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and aneurysm clipping in the elderly patient? *Neurosurgery* 69:261-267, 2011
44. Wachter D, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM, Rohde V: Early surgery of multiple versus single aneurysms after subarachnoid hemorrhage: An increased risk for cerebral vasospasm? *J Neurosurg* 114:935-941, 2011
45. Weir B, Grace M, Hansen J, et al: Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48:173-178, 1978
46. Wickman G, Lan C, Vollrath B: Functional roles of the rho/rho kinase pathway and protein kinase C in the regulation of cerebrovascular constriction mediated by hemoglobin: Relevance to subarachnoid hemorrhage and vasospasm. *Circ Res* 92:809-816, 2003
47. Woertgen C, Rothoerl RD, Albert R, Schebesch KM, Ullrich OW: Effects of temporary clipping during aneurysm surgery. *Neurol Res* 30:542-546, 2008