

小剂量荧光素钠引导脑胶质瘤切除术临床效果的Meta分析

宋钰辉¹, 王忠²

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院神经外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月16日

摘要

目的: 使用Cochrance官网的RevMan 5.4软件对小剂量荧光素钠注射液引导脑胶质瘤切除术的临床效果进行系统评价。方法: 通过对Pubmed、GeenMedical、CNKI、google学术、万方等数据库进行检索, 收集文献内容为术中使用荧光素钠引导显微镜对脑胶质瘤进行切除的文献, 检索时限为从建库至2022年10月为止。对收集的文献按照荧光素钠使用剂量等标准进行筛选, 对符合标准的文献进行数据统计后使用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果: 此Meta分析共包含16篇队列研究, 包括1338例患者, 其中观察组623例, 对照组715例。观察组患者采用术中静脉注射小剂量荧光素钠引导显微镜进行肿瘤切除, 对照组采用术中常规显微镜进行肿瘤切除。结果: Meta分析显示, 观察组患者在肿瘤全切除率[95% CI (2.67~4.52), OR = 3.48, P < 0.00001]、术后1个月KPS评分[95% CI (1.67~5.92), OR = 3.15, P = 0.0004]、术后并发症(颅内感染、颅内血肿、脑积水等)发生率[95% CI (0.25~0.61), OR = 0.39, P < 0.0001]的差异具有统计学意义, 而术后3个月肿瘤复发率[95% CI (0.10~1.31), OR = 0.36, P = 0.12]、术中出血量[95% CI (-208.73~51.35), MD = -78.69, P = 0.24]、手术时间[95% CI (-18.49~1.01), MD = -8.74, P = 0.08]的差异不具有统计学意义。结论: 相对于传统显微手术, 在脑胶质瘤切除过程中使用小剂量荧光素钠仍能显著提高肿瘤全切除率, 提高患者术后生存质量, 减少术后并发症的发生。

关键词

小剂量荧光素钠, 胶质瘤, Meta分析

Meta-Analysis of Clinical Effect of Low-Dose Sodium Fluorescein Guided Resection of Brain Glioma

Yuhui Song¹, Zhong Wang²

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Neurosurgery, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: May 13th, 2023; accepted: Jun. 7th, 2023; published: Jun. 16th, 2023

Abstract

Objective: To systematically evaluate the clinical effect of glioma resection guided by low-dose fluorescein sodium injection by using RevMan 5.4 software of Cochrance official website. **Methods:** By searching Pubmed, GeenMedical, CNKI, google and Wanfang databases, the literature content was collected for glioma resection with fluorescein sodium guided microscope during operation, and the search time was from the establishment of the database to October 2022. The collected literatures were screened according to the standards such as the dosage of fluorescein sodium, and the data of the literatures meeting the standards were counted and meta-analyzed by RevMan 5.4 software. **Results:** This meta-analysis consisted of 16 cohort studies, including 1338 patients, including 623 patients in the observation group and 715 patients in the control group. Patients in the observation group underwent tumor resection by intravenous injection of small dose of fluorescein sodium guided microscope during operation, while those in the control group underwent tumor resection by conventional microscope during operation. **Results:** Meta-analysis showed that the total resection rate [95% CI (2.67~4.52), OR = 3.48, P < 0.00001], KPS score 1 month postoperatively [95% CI (1.67~5.92), OR = 3.15, P = 0.0004], incidence of postoperative complications (intracranial infection, intracranial hematoma, hydrocephalus, etc.) [95% CI (0.25~0.61), OR = 0.39, P < 0.0001], Tumor recurrence rate 3 months after surgery [95% CI (0.10~1.31), OR = 0.36, P = 0.12], intraoperative hemorrhage [95% CI (-208.73~51.35), MD = -78.69, P = 0.24], and operative time [95% CI (-18.49~1.01), MD = -8.74, P = 0.08]. The difference was not statistically significant. **Conclusion:** Compared with the traditional microsurgery, the intraoperative use of low-dose fluorescein sodium guided microscope for glioma resection can significantly improve the total resection rate, improve the quality of life of patients after operation, and reduce the occurrence of postoperative complications.

Keywords

Low-Dose Sodium Fluorescein, Glioma, Meta-Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胶质瘤是成人最常见的颅内原发性肿瘤, 占颅内恶性肿瘤的 80%, 具有高死亡率、高复发率、低治愈率的特征。由于不同级别胶质瘤细胞分裂、坏死、血管增生情况不同, 世界卫生组织(WHO)将胶质瘤分为 I 级(如毛细胞星形细胞瘤)至 IV 级(如胶质母细胞瘤); 根据胶质瘤的恶性程度, WHO 将 III 级~IV 级的胶质瘤称为高级别胶质瘤(highgrade glioma, HGG)。研究表明, III 级胶质瘤的中位生存期约为 2 年, 5 年生存率约为 30%; IV 级胶质瘤的中位生存期约为 1 年, 5 年生存率约为 5% [1]。目前胶质瘤的治疗方法主要是以外科手术切除肿瘤后给予放、化疗或靶向治疗结合的综合治疗, 其中手术切除肿瘤是治疗过程中最关键的步骤[2]。有学者在对行脑胶质瘤切除术后复发患者的调查中发现, 超过四分之三的复发

灶出现在距离原发灶旁 3 cm 以内, 在距离原发病灶 3 cm 以外的复发灶较为少见[3]。因此在术中能够准确判断肿瘤边界并完整切除肿瘤, 对患者的治疗效果和生存质量有着深远影响。大量研究表明在胶质瘤手术过程中使用荧光素钠可以清楚地显示肿瘤边界, 提高了肿瘤切除率, 并且荧光素钠相较于其他荧光剂价格更便宜、更易储存、研究前景较好。目前大部分临床工作者将 5 mg/kg 以上中大剂量荧光素钠应用于胶质瘤手术中, 但有相关文献表明大剂量使用荧光素钠可能会引起不良反应。本文通过检索荧光素钠引导显微镜进行脑胶质瘤切除的相关文献, 对小剂量荧光素钠引导显微镜进行脑胶质瘤切除进行系统评价。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象及干预措施

研究对象: 术前 CT 及 MRI 诊断为胶质瘤的患者, 性别、年龄不限。干预措施: 观察组患者在术前进行荧光素钠过敏实验, 确定皮试结果为阴性后静脉给予小剂量荧光素钠, 手术过程中由术者自由切换自然光源或黄荧光模式对肿瘤边界进行判断, 从而完全切除肿瘤。对照组在常规显微镜下进行手术。

2.2. 文献检索步骤

检索 Pubmed、GeenMedical、Embase、万方、中国知网等数据库。中文检索关键词为“黄荧光”、“荧光素钠”、“胶质瘤”, 英文检索关键词为“Yellow fluorescence”、“Sodium fluorescein”、“glioma”。

2.3. 结局指标

肿瘤全切除率、术后 1 个月 KPS 评分、术后并发症发生率、术后 3 个月肿瘤复发率、术中出血量及手术时间。

2.4. 文献评价

文献偏倚风险评估: 由 2 名人员使用 Cochrance 5.4 系统中的系统评价员手册对纳入文献的生成顺序、分配隐藏、评估盲法、结局数据等进行偏倚风险评估, 在评估过程中若对纳入文献的偏倚风险出现不同意见, 需组内成员共同讨论且达成共识后再进行评估。

2.5. 统计学方法

将筛选出文献中的统计学数据进行汇总后导入 Cochrance 官网中的 RevMan 5.4 软件进行统计学分析。其中计量资料使用均数差(MD)表示, 计数资料使用优势比(OR)表示, 效应量(Effect Size)使用 95% CI 表示。使用 I^2 检验对数据进行异质性分析, 若 $I^2 < 50\%$ 说明具有同质性, $I^2 \geq 50\%$ 说明具有异质性, 分别选用固定效应模型(FEM)和随机效应模型(REM)进行 Meta 分析。P < 0.05 说明具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

对检索到的文献按照荧光素钠使用剂量、是否为综述或动物实验等标准进行筛选, 去除重复文献, 最终纳入 16 篇文献, 见图 1。

3.2. 纳入文献的基本信息

纳入 16 篇文献[4]-[19]的基本信息见表 1。其中观察组 623 例, 对照组 715 例, 共计 1338 例患者。

16 篇文献全部报告了肿瘤全切除率, 13 篇文献[4] [5] [7] [9] [11]-[19]报告了术后 KPS, 6 篇文献[6] [7] [10] [14] [16] [17]报告了术后并发症(颅内感染、颅内血肿、脑积水等), 4 篇文献[7] [10] [11] [13]报告了术中出血量, 3 篇文献[5] [16] [17]报告了术后肿瘤复发率, 6 篇文献[10] [11] [13] [14] [17] [19]报告了手术时间。所有研究在进行统计学分析前全部进行组间基线比较, 结果显示组间基线相似度良好。

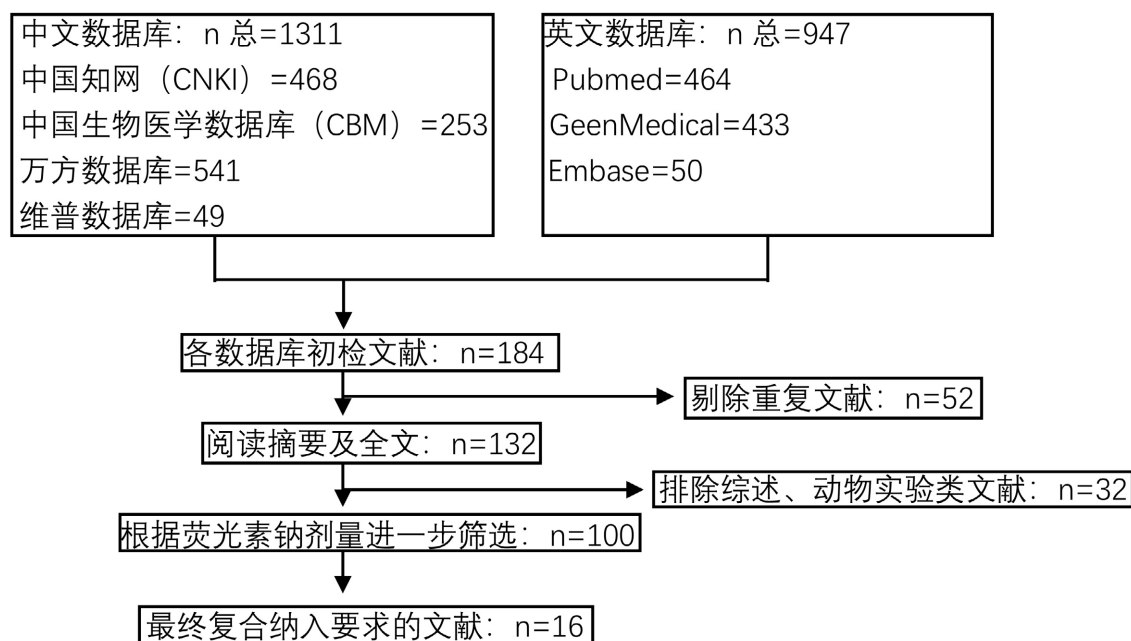


Figure 1. Literature screening process and results

图 1. 文献筛选流程及结果

Table 1. General information of included literature

表 1. 纳入文献的基本信息

文献	病例数		手术方式		结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	
Chen D 2019	49	46	荧光素钠注射液 5.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①③④	
Catapano G 2017	23	25	荧光素钠注射液 5.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①③	
Hong J 2018	42	40	荧光素钠注射液 1.5~2.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①②③⑥	
Neira J A 2016	29	22	荧光素钠注射液 3.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①③	
Katsevman G A 2019	64	158	荧光素钠注射液 3.0~4.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①	
Chen Z H 2022	27	35	荧光素钠注射液 3.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①②	
张国臣 2019	62	43	荧光素钠注射液 2.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①②⑤⑥	
李玉魁 2020	52	33	荧光素钠注射液 3.0~5.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①③⑤⑥	
杨泽浩 2021	26	23	荧光素钠注射液 5.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①③	
杨福刚 2020	55	117	荧光素钠注射液 5.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①③⑤⑥	
杨蔚然 2021	47	47	荧光素钠注射液 2.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①②③⑤	
王均伟 2019	21	21	荧光素钠注射液 5.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①③	
胡陈阳 2019	30	30	荧光素钠注射液 5.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①②③④⑤	
赵旭东 2018	21	25	荧光素钠注射液 5.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①③	
陈曦 2020	51	29	荧光素钠注射液 3.0 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①③⑤	
王镔 2020	24	21	荧光素钠注射液 2.5 mg/kg + 常规显微手术	常规显微手术①②③④	

注: ① 肿瘤全切除率 ② 术后并发症发生率 ③ 术后 KPS 评分 ④ 术后复发率 ⑤ 手术时间 ⑥ 出血量。

3.3. 纳入研究的质量评价(见图 2、图 3)

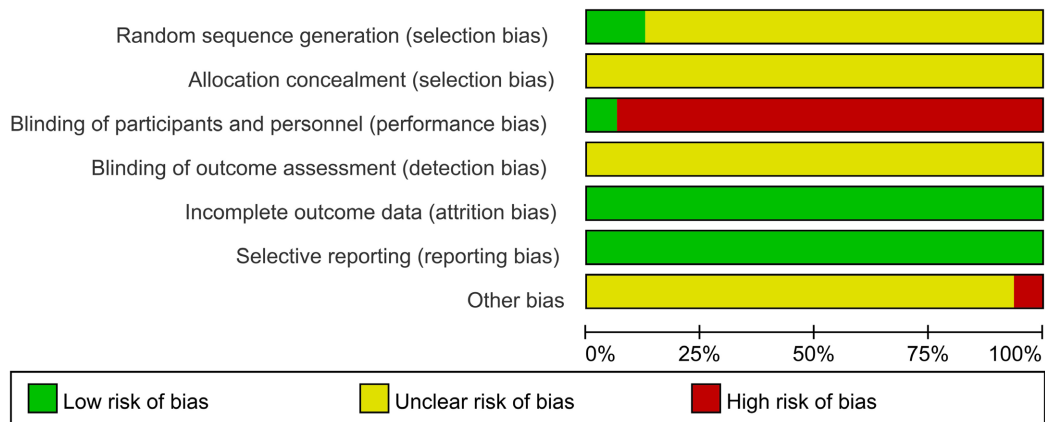


Figure 2. Summary risk of bias map of included studies

图 2. 纳入研究的偏倚风险总图

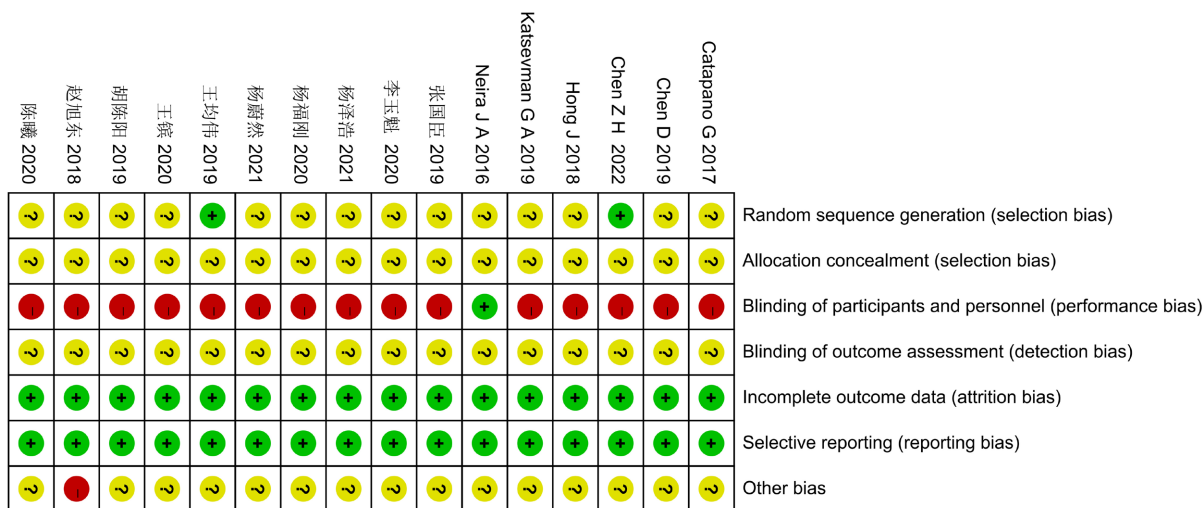


Figure 3. Risk of bias map for each study

图 3. 各项研究的偏倚风险图

3.4. Meta 分析

3.4.1. 肿瘤全切除率

16 篇文献[4]-[19]全部报告了肿瘤全切除率, 将文献内数据导入 RevMan 5.4 软件进行异质性检验之后, 证明观察组与对照组之间存在同质性($P = 0.47, I^2 = 0$), 选择 FEM 对两组数据进行统计学分析。结果: 在肿瘤全切除率方面, 观察组患者相较于对照组患者明显升高。差异具有统计学意义[95% CI (2.67~4.52), OR = 3.48, $P < 0.00001$], 见图 4。

3.4.2. 术后并发症

6 篇文献[6] [7] [10] [14] [16] [17]报告了术后并发症(颅内感染、颅内血肿、脑积水等), 将文献内数据导入 RevMan 5.4 软件进行异质性检验之后, 证明观察组与对照组之间存在同质性($P = 0.48, I^2 = 0$), 使用 FEM 对两组数据进行统计学分析。结果: 在术后并发症发生率方面, 观察组患者相较于对照组患者降低。

差异具有统计学意义[95% CI (0.25~0.61), OR = 0.39, P < 0.0001], 见图 5。

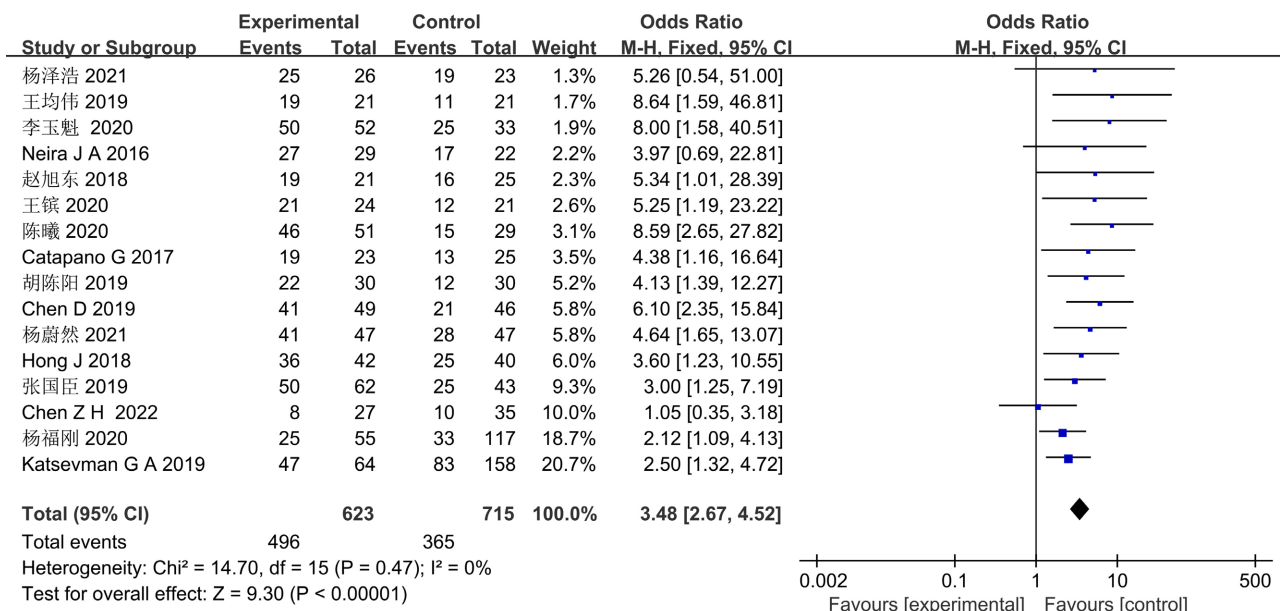


Figure 4. Meta-analysis forest plot comparing the total tumor resection rate of the two groups

图 4. 两组患者肿瘤全切除率比较的 Meta 分析森林图

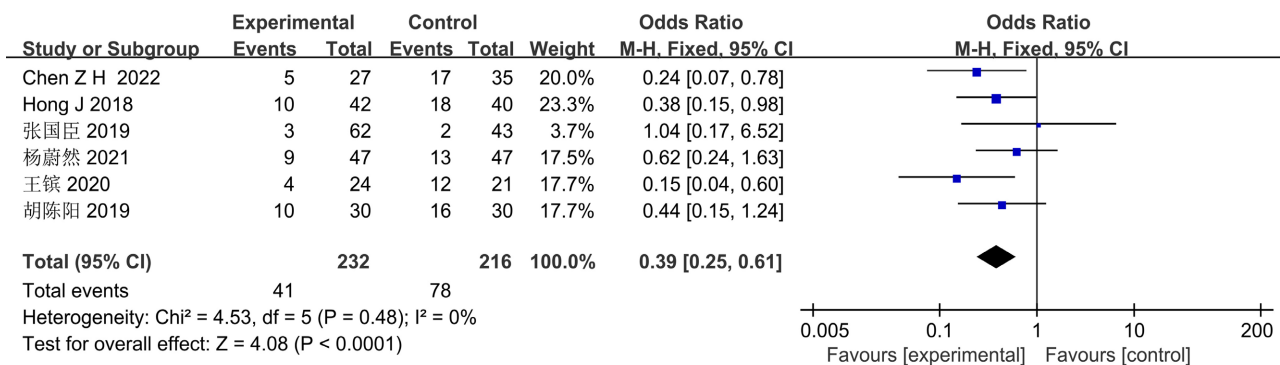


Figure 5. Meta-analysis forest plot comparing postoperative complications between the two groups

图 5. 两组患者术后并发症比较的 Meta 分析森林图

3.4.3. 术后生存质量

13 篇文献[4] [5] [7] [9] [11]-[19]报告了术后 KPS 评分, 选用其中统计学方法相同且均为术后 1 个月进行 KPS 评分的三篇文献进行研究。将文献内数据导入 RevMan 5.4 软件进行异质性检验之后, 证明观察组与对照组之间存在同质性(P = 0.98, I² = 0), 使用 FEM 对两组数据进行统计学分析。结果: 在术后生存质量方面, 观察组患者相较于对照组患者术后 1 个月 KPS 评分得到提高。差异具有统计学意义[95% CI (1.67~5.92), OR = 3.15, P = 0.0004], 见图 6。

3.4.4. 术后肿瘤复发率

3 篇文献[5] [16] [17]报告了术后复发率, 选用其中统计学方法相同且均为术后 3 个月随访的 2 篇文献进行研究。将文献内数据导入 RevMan 5.4 软件进行异质性检验之后, 证明观察组与对照组之间存在同质性(P = 0.34, I² = 0), 使用 FEM 对两组数据进行统计学分析。结果: 在术后肿瘤复发率方面, 观察组患

者相较于对照组患者术后 3 个月肿瘤复发率无明显变化。差异不具有统计学意义[95% CI (0.10~1.31), OR = 0.36, P = 0.12], 见图 7。

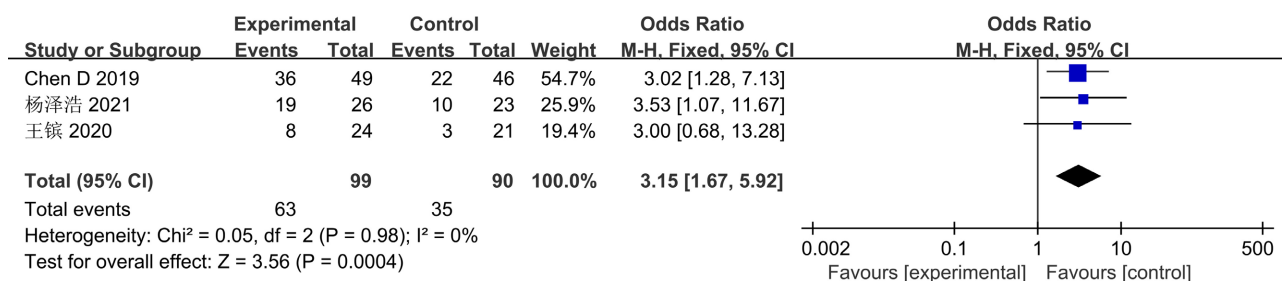


Figure 6. Meta-analysis forest plot comparing the postoperative quality of life of the two groups

图 6. 两组患者术后生存质量比较的 Meta 分析森林图

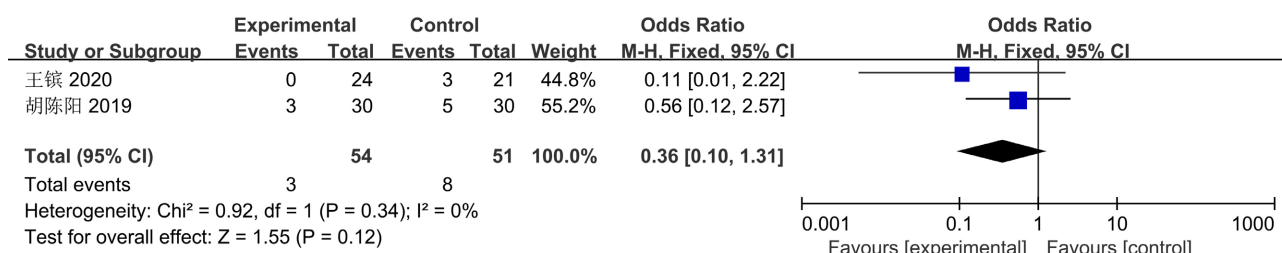


Figure 7. Meta-analysis forest plot comparing postoperative tumor recurrence between the two groups

图 7. 两组患者术后肿瘤复发比较的 Meta 分析森林图

3.4.5. 手术时间

6 篇文献[10] [11] [13] [14] [17] [19]报告了手术时间, 将文献内数据导入 RevMan 5.4 软件进行异质性检验之后, 证明观察组与对照组之间存在同质性(P = 0.17, I² = 35), 使用 FEM 对两组数据进行统计学分析。结果: 在手术时间方面, 观察组患者相较于对照组患者手术时间无明显变化。差异不具有统计学意义[95% CI (-18.49~1.01), MD = -8.74, P = 0.08], 见图 8。

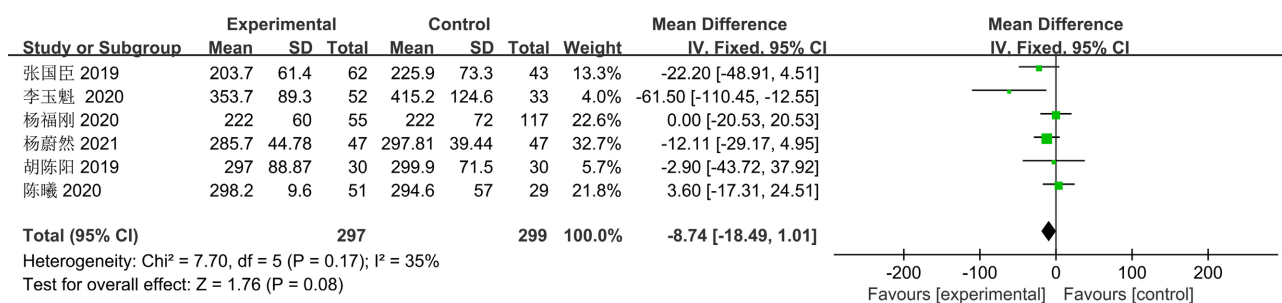


Figure 8. Forest plot of meta-analysis comparing the operation time of the two groups

图 8. 两组患者手术时间比较的 Meta 分析森林图

3.4.6. 术中出血量

4 篇文献[7] [10] [11] [13]报告了术中出血量, 选用其中两篇数据统计学方法相同的文献进行研究。将文献内数据导入 RevMan 5.4 软件进行异质性检验之后, 证明观察组与对照组之间存在异质性(P = 0.16, I² = 50), 使用 REM 对两组数据进行统计学分析。结果: 在术中出血量方面, 观察组患者相较于对照组患

者术中出血量无明显变化。差异不具有统计学意义[95% CI (-208.73~51.35), MD = -78.69, P = 0.24], 见图 9。

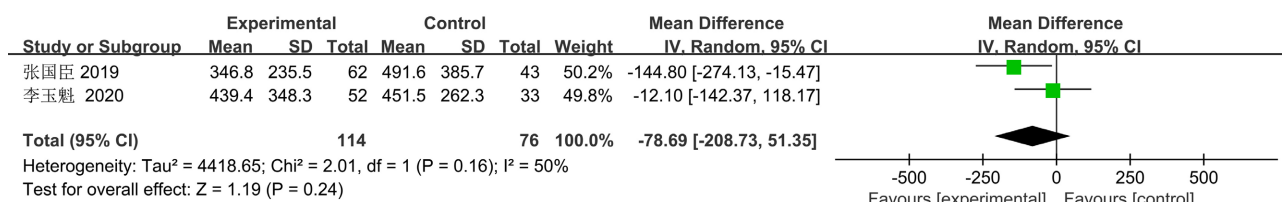


Figure 9. Meta forest plot comparing intraoperative blood loss between the two groups

图 9. 两组患者术中出血量比较的 Meta 森林

3.4.7. 不良反应及术后不良事件

所有纳入文献均未报道与荧光素钠有关的药物不良事件及术后不良事件。

3.4.8. 发表偏倚

使用 RevMan 软件绘制以肿瘤全切除率为指标的倒漏斗图, 分析本 Meta 是否存在发表偏倚, 见图 10。图中可见在倒漏斗图的中上部有 15 项研究的效应点, 在倒漏斗图的中下方可见一单独的效应点, 这说明纳入文献的样本量尚可, 但也不排除个别文献存在样本量偏少的问题。综上所述, 本研究存在一定程度的发表偏倚。

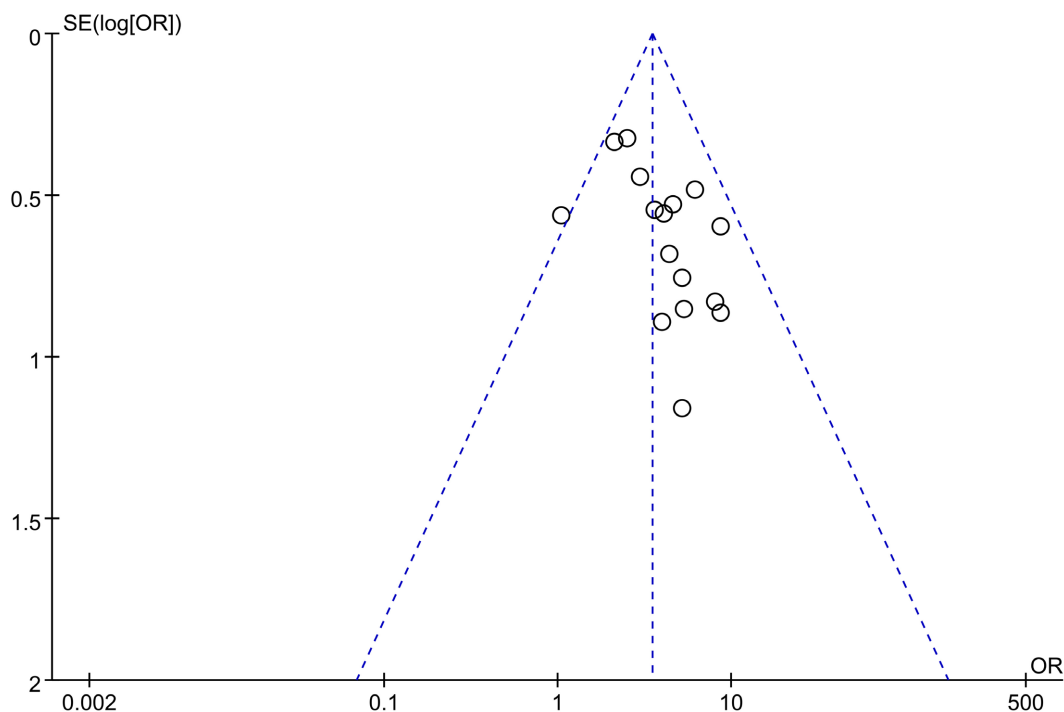


Figure 10. Inverted funnel diagram of total tumor resection rate

图 10. 肿瘤全切除率的倒漏斗图

4. 讨论

荧光素钠于 1947 年首次应用于脑肿瘤手术, 但受当时设备限制未得到广泛应用, 2000 年前后有学

者发现大剂量荧光素钠在普通显微镜下可以清楚地显示肿瘤边界, 提高肿瘤全切除率[20]。后 Acerbi [21] 等使用配备 YELLOW560 专用滤波器的显微镜联合大剂量荧光素钠使胶质瘤的全切除率达到 75%, 近年大量学者使用此项技术使脑胶质瘤全切除率在 72%~100%, 但也有文献[22] [23]报道大剂量使用荧光素钠会引起低血压、过敏反应甚至过敏性休克。因此, 大剂量使用荧光素钠的安全性问题也应引起临床工作者的重视。

本 Meta 分析结果表明, 使用小剂量荧光素钠引导的脑胶质瘤切除术与常规手术相比, 仍能显著增加肿瘤全切除率、提高术后患者的生存质量、降低术后患者并发症的发生, 并且安全性更高。本篇研究结果与临床研究结果相近, 因此本篇 Meta 分析可为临床工作者使用小剂量荧光素钠引导脑胶质瘤切除提供参考。但本研究也存在一定的局限性。首先 16 项研究均为队列研究, 缺乏大样本的随机对照实验, 样本量偏小, 各项研究的随访时间较短, 结局指标也各不相同, 其次各项研究的统计学方法不同, 使得单个结局指标的样本量较少。因此上述研究结果还需要进一步使用科学的随机对照研究进行验证。

基金项目

功能神经导航及术中荧光素钠引导技术治疗颅内恶性肿瘤(202201059)。

参考文献

- [1] Jung, K.-W., Yoo, H., Kong, H.-J., *et al.* (2012) Population-Based Survival Data for Brain Tumors in Korea. *Journal of Neuro-Oncology*, **109**, 301-307. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0893-5>
- [2] 赵振, 赵洪洋. 纳米载体的分类及在胶质瘤中的应用进展[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(9): 1833-1840.
- [3] 吴劲松, 毛颖. 脑胶质瘤手术理念和研究热点[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(6): 376-379.
- [4] Catapano, G., Sgulò, F.G., Seneca, V., *et al.* (2017) Fluorescein-Guided Surgery for High-Grade Glioma Resection: An Intraoperative “Contrast-Enhancer”. *World Neurosurgery*, **104**, 239-247. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.022>
- [5] Chen, D., Li, X., Zhu, X., *et al.* (2019) Diffusion Tensor Imaging with Fluorescein Sodium Staining in the Resection of High-Grade Gliomas in Functional Brain Areas. *World neurosurgery*, **124**, e595-e603. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.160>
- [6] Chen, Z.-H., Zhang, X.-H., Lin, F.-H., *et al.* (2022) The Application of Fluorescein Sodium for the Resection of Medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, **158**, 463-470. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04035-2>
- [7] Hong, J., Chen, B., Yao, X. and Yang, Y. (2019) Outcome Comparisons of High-Grade Glioma Resection with or without Fluorescein Sodium-Guidance. *Current Problems in Cancer*, **43**, 236-244. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.07.007>
- [8] Katsevman, G.A., Turner, R.C., Urhie, O., Voelker, J.L. and Bhatia, S. (2019) Utility of Sodium Fluorescein for Achieving Resection Targets in Glioblastoma: Increased Gross- or Near-Total Resections and Prolonged Survival. *Journal of Neurosurgery*, **132**, 914-920. <https://doi.org/10.3171/2018.10.JNS181174>
- [9] Neira, J.A., Ung, T.H., Sims, J.S., *et al.* (2017) Aggressive Resection at the Infiltrative Margins of Glioblastoma Facilitated by Intraoperative Fluorescein Guidance. *Journal of Neurosurgery*, **127**, 111-122. <https://doi.org/10.3171/2016.7.JNS16232>
- [10] 张国臣, 韩磊, 徐欣, 赵明. 荧光素钠黄荧光显像在高级别胶质瘤手术中的应用[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2019, 24(8): 337-340.
- [11] 李玉魁, 蒋伟超, 陈四方, 等. 荧光素钠辅助下高级别脑胶质瘤切除及预后临床效果分析[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2020, 10(3): 139-143.
- [12] 杨泽浩. 荧光素钠联合多模态神经导航在脑胶质瘤手术中的效果分析[D]: [硕士学位论文]. 十堰: 湖北医药学院, 2021.
- [13] 杨福刚, 赵宇航, 黄文宏, 等. 神经导航联合黄荧光染色技术在小脑幕上胶质瘤切除中的作用[J]. 中华神经外科杂志, 2020(3): 253-257.
- [14] 杨蔚然. 多模态功能神经导航影像融合技术联合术中荧光素钠在脑胶质瘤手术中的应用[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- [15] 王均伟, 刘桂景, 洪健. 荧光素钠引导下显微切除复发胶质瘤临床疗效评价[J]. 医学信息, 2019, 32(z2): 37-38.

-
- [16] 王宾. 小剂量荧光素钠引导下高级别胶质瘤切除的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [17] 胡晨阳. 荧光素钠引导显微手术在胶质瘤治疗中的应用[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [18] 赵旭东, 苗增利, 徐幸, 张帅. 荧光素钠引导下显微切除复发胶质瘤临床疗效评价[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(11): 1421-1424.
- [19] 陈曦. MRS 联合 FL 导航手术治疗幕上高级别胶质瘤疗效观察[J]. 海南医学, 2020, 31(14): 1800-1803.
- [20] 凌国源. 荧光素钠术中荧光辅助显微手术切除脑胶质瘤的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(1): 56-58.
- [21] Acerbi, F., Broggi, M., Eoli, M., *et al.* (2013) Fluorescein-Guided Surgery for Grade IV Gliomas with a Dedicated Filter on the Surgical Microscope: Preliminary Results in 12 Cases. *Acta Neurochirurgica*, **155**, 1277-1286. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1734-9>
- [22] Ha, S.O., Kim, D.Y., Sohn, C.H. and Lim, K.S. (2014) Anaphylaxis Caused by Intravenous Fluorescein: Clinical Characteristics and Review of Literature. *Internal and Emergency Medicine*, **9**, 325-330. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-1019-6>
- [23] Dilek, O., Ihsan, A. and Tulay, H. (2011) Anaphylactic Reaction after Fluorescein Sodium Administration during Intracranial Surgery. *Journal of Clinical Neuroscience*, **18**, 430-431. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.06.012>