



Facoltà di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle nuove tecnologie in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

***Correlazione tra diagnosi clinica, timing chirurgico e outcome
nell'idrocefalo cronico dell'adulto.***

Relatore

Chiar.^{mo} Prof. L. Lutzemberger

Candidato

Iacopo Chiavacci

Anno Accademico 2012 – 2013

INDICE ANALITICO

PARTE PRIMA – IDROCEFALO

1.0.	Introduzione	. 1
1.1.	Cenni storici	. 2
1.2.	Anatomia del sistema ventricolare	. 8
	• Ventricoli laterali	. 9
	• Terzo ventricolo	. 15
	• Acquedotto Cerebrale di Silvio	. 17
	• Quarto ventricolo	. 18
	• Quinto ventricolo di Varolio	. 21
	• Formazioni circumventricolari	. 22
1.3.	Fisiologia liquorale	
	1.3.1. Meccanismi molecolari della produzione del liquido cefalo – rachidiano	. 24
	1.3.2. Circolazione liquorale	. 31
	1.3.3. Meccanismi di riassorbimento liquorale	. 33
	1.3.4 Dinamica liquorale	. 37
1.4.	Epidemiologia	. 42
1.5.	Classificazione ed eziopatogenesi	. 43
1.6.	Clinica, diagnosi e terapia	
	• Clinica	. 47
	• Diagnosi	. 49
	• Trattamento	. 51

SECONDA PARTE – IDROCEFALO CRONICO DELL'ADULTO

2.1.	Definizione	. 52
2.2.	Epidemiologia	. 54
2.3.	Eziopatogenesi	. 55
2.4.	Segni e sintomi	. 59
	• Disturbo della deambulazione	. 59
	• Incontinenza urinaria	. 69
	• Demenza	. 61
2.5.	Diagnosi clinico – radiologica	. 63
	• Valutazione clinica	. 64
	• Radiografia	. 66
	• Tomografia computerizzata	. 66
	• Risonanza magnetica nucleare e cine – RM	. 67
	• Imaging con tensore di diffusione	. 69
	• Tecniche di medicina nucleare	. 70
	• Biomarker	. 70
2.5.	Diagnosi differenziale	. 72
2.6.	Tipologie di trattamento	. 76
	• Shunt	. 76
	• Terzoventricolostomia endoscopica	. 78
	• Componenti del sistema di shunt	. 78
	• Tecnica chirurgica	. 80
2.7.	Complicanze	. 87
2.8.	Outcome	. 90
	• Predittori di risposta al trattamento chirurgico	. 93

TERZA PARTE – STUDIO CLINICO

3.1.	Obiettivi	. 97
3.2.	Materiali e metodi	. 98
	• Mini mental state examination	. 98
	• Deambulazione	. 104
	• Incontinenza urinaria	. 104
3.3.	Casistica – tavole prospettiche	
	• Tabella – Dati demografici	. 106
	• Tabella – Dati clinici alla diagnosi	. 107
	• Tabella – Dati clinici post tap test e postoperatori	. 108
	• Tabella – Settaggio della valvola	. 109
	• Complicanze riscontrate	. 109
3.4.	Risultati e discussione	
	• Tabella – Risultati cognitivi	.112
	• Tabella – Risultati nella deambulazione	. 114
	• Tabella – Risultati nell’incontinenza urinaria	. 116
	• Tabella – Settaggio della valvola	. 118
	• Risultati – Complicanze	. 118
3.5.	Conclusioni	. 119
	<i>BIBLIOGRAFIA</i>	. 120

1.0. INTRODUZIONE

Il termine idrocefalo deriva dal greco *hydro*, che significa acqua, e *kefalé*, che significa cranio.

Comunemente la parola idrocefalo indica una condizione caratterizzata da un aumento volumetrico del liquido cefalo – rachidiano, a cui si associa una dilatazione dei ventricoli cerebrali.

A questa definizione vanno però aggiunte quelle condizioni di pseudo – idrocefalo, come l'idrocefalo ex – vacuo, causato dall'atrofia cerebrale dovuta a fenomeni neurodegenerativi.

La corretta definizione di idrocefalo è infatti quella di uno *stato di eccessivo accumulo intracranico di liquido cefalo – rachidiano, che deriva da un'alterata produzione, circolazione o assorbimento del liquido stesso a cui spesso si associa ventricolomegalia.*

Lo scopo di questa tesi è di delineare le caratteristiche principali di questa patologia sulla base della letteratura, prestando particolare attenzione all'idrocefalo cronico dell'adulto e al suo trattamento.

Nella terza parte saranno analizzati i pazienti diagnosticati e trattati nella Neurochirurgia 1 Universitaria e Neurochirurgia 2 Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Sulla base delle informazioni raccolte cercheremo di correlare dati clinici, timing chirurgico e outcome, evidenziando così eventuali criticità e punti di forza dell'esperienza pisana.

1.1. CENNI STORICI

Nonostante non esistano reperti archeologici che documentino la conoscenza dell'idrocefalo nell'Antico Egitto, il ritrovamento di crani compatibili con un idrocefalo pediatrico o un idrocefalo congenito nell'adulto nelle regioni del Mediterraneo, dimostra che la patologia era senza dubbio presente a quell'epoca.

Si crede che il primo a descrivere l'idrocefalo, e forse anche a trattarlo, sia stato Ippocrate attorno al 400 a.C., parlando di "acqua sulla testa", che era solito curare con una particolare alimentazione o un approccio chirurgico, "*.. alla fine incise la testa accanto alla regione frontale, perforò il cervello e lo curò con un foro di trapano*", anche se probabilmente stava solo drenando lo spazio subdurale o subaracnoideo.

Anche Celso fornì una descrizione piuttosto sommaria dell'idrocefalo, mentre Galeno e Oribasio, dalla scuola di Alessandria d'Egitto, dettagliarono la patologia, fornendo indicazioni per una terapia sia medica che chirurgica.

Ovviamente non tutti gli aspetti della malattia vennero compresi a pieno, Galeno distingueva due forme extracraniche (sottocutanea e sottoperiostale) e due intracraniche (extradurale e intradurale).

L'idea che l'idrocefalo fosse un accumulo extra – assiale piuttosto che intraventricolare, rimase valida fino al Rinascimento, quando van Wessel descrisse un accumulo di fluidi intraventricolare.

Nel medioevo la medicina islamica sviluppò il metodo scientifico, che attraverso l'osservazione e la sperimentazione sistematica, permise un florido progresso dell'arte medica. Il medico musulmano Abu Bakr Muhammad al-Razi descrisse la patologia nel suo trattato di malattie pediatriche.

Nell'edizione latina del "Liber medicinalis ad Almansorem" si parla di "magnitudine capitis" e si ritrova la descrizione di un bambino idrocefalico, la cui testa non smetteva di crescere, finché morì. La patologia viene imputata al vento o ad un'inclusione di acqua che non riesce a uscire dal cranio.

Nel 1268, Guglielmo da Saliceto pubblicò il suo libro "Chirurgia" e descrisse l'idrocefalo seguendo la classificazione di Ippocrate e la tecnica chirurgica musulmana.

Fu solo nel 1513 che Guy de Chaulic lo distinse dal grande gruppo di patologie, dette "*apostemata*", che comprendeva tumori, ascessi, aneurismi ed ernie, parlando di "*aquae in capitibus puerorum*", acqua nella testa dei bambini.

Durante il Rinascimento lo studio dell'anatomia umana si diffuse nelle università mediante la pratica della dissezione anatomica su cadavere, con una netta distinzione tra anatomia normale e patologica.



Figura 1 – Il sistema ventricolare nel rinascimento, la rappresentazione schematica delle cavità cerebrali, in cui sono collocati l'anima, i cinque sensi, la ragione, il pensiero e la memoria. Da "De Anathomia Cerebri", Peyligk J.

Fu descritta in questo periodo la diastasi delle suture craniche tipica dell'idrocefalo nei neonati e nei bambini, in particolare per opera di Giovanni Filippo Ingrassia nel 1533.

Anche Vesalio nel 1555 riporta un caso di idrocefalo in una bambina di due anni, descrivendo l'accumulo di liquido cefalo – rachidiano all'interno dei ventricoli cerebrali, misurandone la quantità approssimativa in 9 libbre (circa 3240 cc).

Molti altri autori trattarono l'argomento: van Wessel, Matteo Realdo Colombo, Job Fincel, Jérôme de Monteux, Jacque Dalechamps, Ambroise Paré, Geronimo Mercuriali.

La traduzione di Ippocrate fu corretta da "acqua *sulla* testa" ad "acqua *nella* testa".

Falloppio, nel 1637, demoralizzato dall'insuccesso del trattamento chirurgico dell'idrocefalo scrisse: *"quasi tutti morono coloro che hanno l'acqua di sotto dal craneo, anzi che un solo fu da me aperto, e commutò la vita in morte"*.

Si arriva dunque alla metà del 1600, quando Daniel Sennert e Thomas Burnet, scrissero dell'idrocefalo nell'adulto, mentre Jacob Spon e George Wheler osservarono e descrissero il cranio di Borduni, un chiaro esempio di idrocefalo nell'adulto, conservato nella sala di osteologia del museo di storia naturale di Marsiglia.

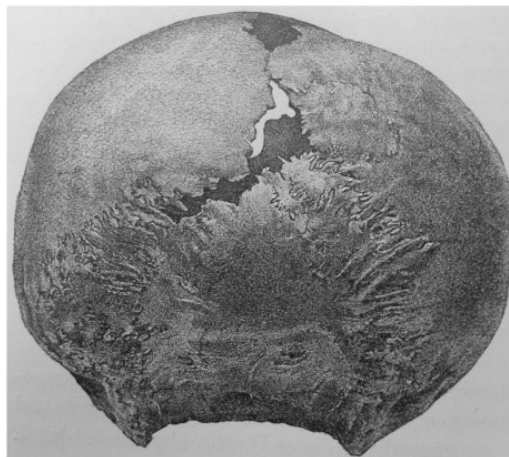


Figura 2 – Idrocefalo congenito dell'adulto, faccia posteriore del cranio di Borduni (Schultze, 1901). La parte posteriore della sutura sagittale e la lambdoidea sinistra sono parzialmente chiuse.

Nel 1712, Riedlin descrisse la storia clinica e le osservazioni anatomiche su un giovane abitante di Asburgo di 24 anni. *"Le sue funzioni cognitive non erano alterate, sebbene l'utilizzo delle mani fosse compromesso in seguito ad un evento apoplettico"*. Riedlin notò la chiusura delle suture, in contrasto con i pazienti più giovani.

In una sua opera del 1761, Gianbattista Morgagni, descrisse 700 autopsie, alcune delle quali descrivevano un idrocefalo dell'adulto idiopatico.

A quel tempo si parlava di dissoluzione del cervello a causa dell'accumulo di acqua e Morgagni affermò che lo stesso processo poteva verificarsi, seppur più raramente, anche negli adulti. Distinse forme con *molto* liquido cefalo – rachidiano nei ventricoli da forme con *poco* liquido, misurandolo in once o libbre.

Attorno al 1727 portò a termine l'autopsia di un uomo di 60 anni, uno di 63 e uno di 70, tutti con alterazioni cognitive prima della morte; uno dei ritrovamenti principali fu un'aumentata quantità di liquor nei ventricoli.

Celebre è la morte di Jonathan Swift, decano della cattedrale di San Patrizio, autore e giornalista irlandese. Nei suoi ultimi anni perse progressivamente le capacità mnestiche, linguistiche e cognitive, fino alla demenza. Anche in questo caso, all'autopsia, fu ritrovato un aumentato contenuto idrico intracranico.

Intorno al 1820 furono descritti due casi di pazienti senza evidente sintomatologia idrocefalica, ma con una quantità di liquor notevolmente aumentata all'interno dei ventricoli.

Circa 10 anni dopo l'idrocefalo dell'adulto fu meglio descritto da Gabriel Andral. *“Alla fine, gradualmente e impercettibilmente esalazioni producono l'idrocefalo cronico, una malattia molto diversa nei bambini e negli adulti, collegata a un'alterazione dello sviluppo del cervello nei primi, abbastanza comune nei più grandi e caratterizzata da un graduale indebolimento dell'intelligenza e del*

movimento, seguito dal coma, che causa disfunzioni respiratorie fino alla morte. Tutte queste forme richiedono un trattamento più o meno attivo."

La descrizione più accurata della triade sintomatologica tipica dell'idrocefalo cronico dell'adulto è da attribuire alla neurologia francese. Fu delineato, infatti, il tipico quadro clinico caratterizzato da ingravescenti difficoltà motorie, cognitive e urinarie, associate ad un quadro ventricolografico di ventricolomegalia.

Nel 1964 Dorothy Russel accumulò l'idrocefalo dell'adulto congenito e idiopatico, dando per scontato che l'idiopatico rappresentasse lo scompenso di un idrocefalo congenito.

Fu solo nel 1965 che Hakim e Adams delinearono l'idrocefalo normoteso, caratterizzato dalla suddetta triade sintomatologica e responsivo al tap test e allo shunt chirurgico. [1]

1.2. ANATOMIA DEL SISTEMA VENTRICOLARE

Nella parte profonda dell'encefalo sono presenti quattro cavità comunicanti, all'interno delle quali viene prodotto e circola il liquido cefalo – rachidiano. Queste cavità, rivestite da ependima, sono chiamate ventricoli: I e II ventricolo (ventricoli laterali), III ventricolo e IV ventricolo.

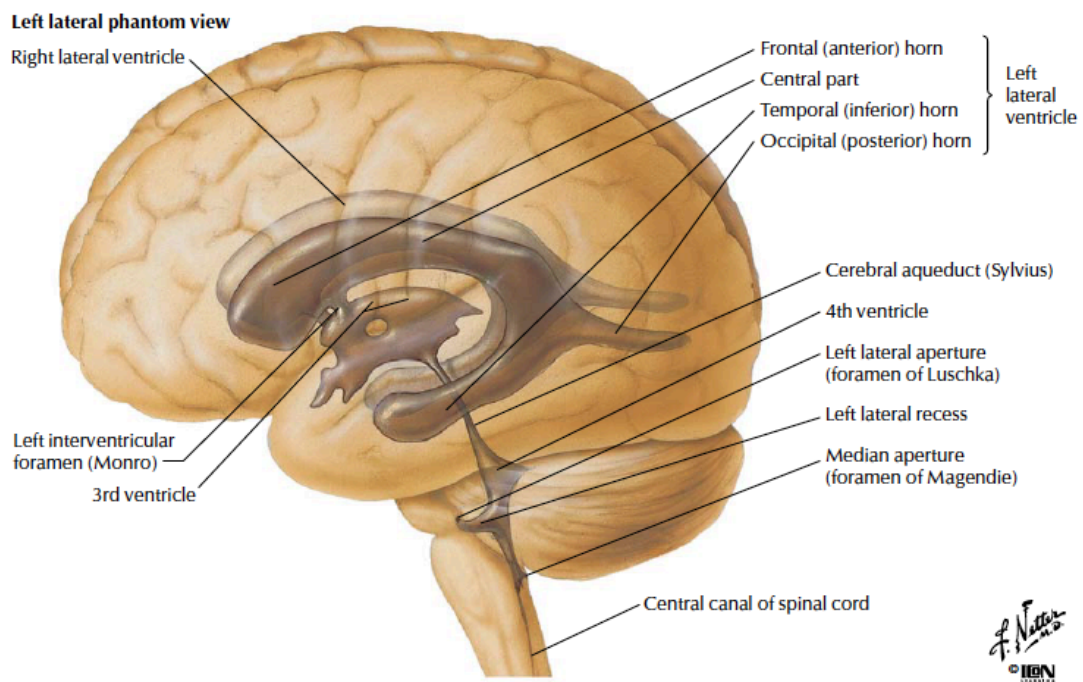


Figura 3 – Anatomia del sistema ventricolare

Il sistema delle cavità ventricolari è ciò che rimane, a livello encefalico, del lume del primitivo tubo neurale. Infatti, durante lo sviluppo dell'encefalo, compaiono in senso cranio – caudale tre vescicole cerebrali primarie, che prendono il nome di prosencefalo, mesencefalo e rombencefalo.

Il prosencefalo dà origine a due emisferi telencefalici, che comprendono i ventricoli laterali, e al diencefalo, che contiene il III ventricolo.

Nel mesencefalo la cavità non si dilata ma rimane in forma di un sottile canale che prende il nome di acquedotto mesencefalico di Silvio.

In corrispondenza del rombencefalo si forma, infine, la cavità del IV ventricolo, che inferiormente è in continuazione con il canale centrale del midollo spinale, anch'esso residuo del lume del tubo neurale.

VENTRICOLI LATERALI

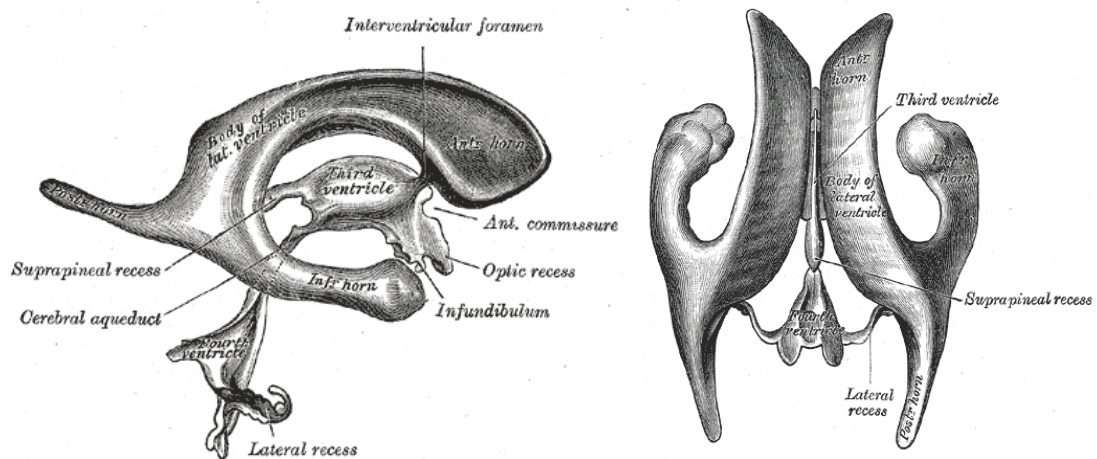


Figura 4 – Rappresentazione dei ventricoli laterali e degli altri ventricoli

I ventricoli laterali, scavati all'interno degli emisferi, comunicano con il terzo ventricolo mediante i fori interventricolari di Monro.

Ciascun ventricolo laterale è descrivibile come una semi - ellisse, perché aperta in avanti e in basso, che circonda al di sopra, indietro e in basso il talamo e il nucleo caudato.

Si possono distinguere, nel contesto della struttura dei ventricoli laterali, un braccio superiore, al di sopra del talamo e del nucleo caudato, un braccio inferiore, al di sotto di tali nuclei e un braccio posteriore, che si porta indietro verso il lobo occipitale. Il braccio superiore e l'inferiore si continuano l'un

l'altro dietro al polo posteriore del talamo, in corrispondenza di una zona relativamente dilatata, chiamata trigono.

Il braccio superiore del ventricolo laterale è lungo da 6 a 7 cm. Un piano ideale frontale passante per il foro di Monro lo divide in due parti di lunghezza pressoché uguale, il corno frontale e la cella media.

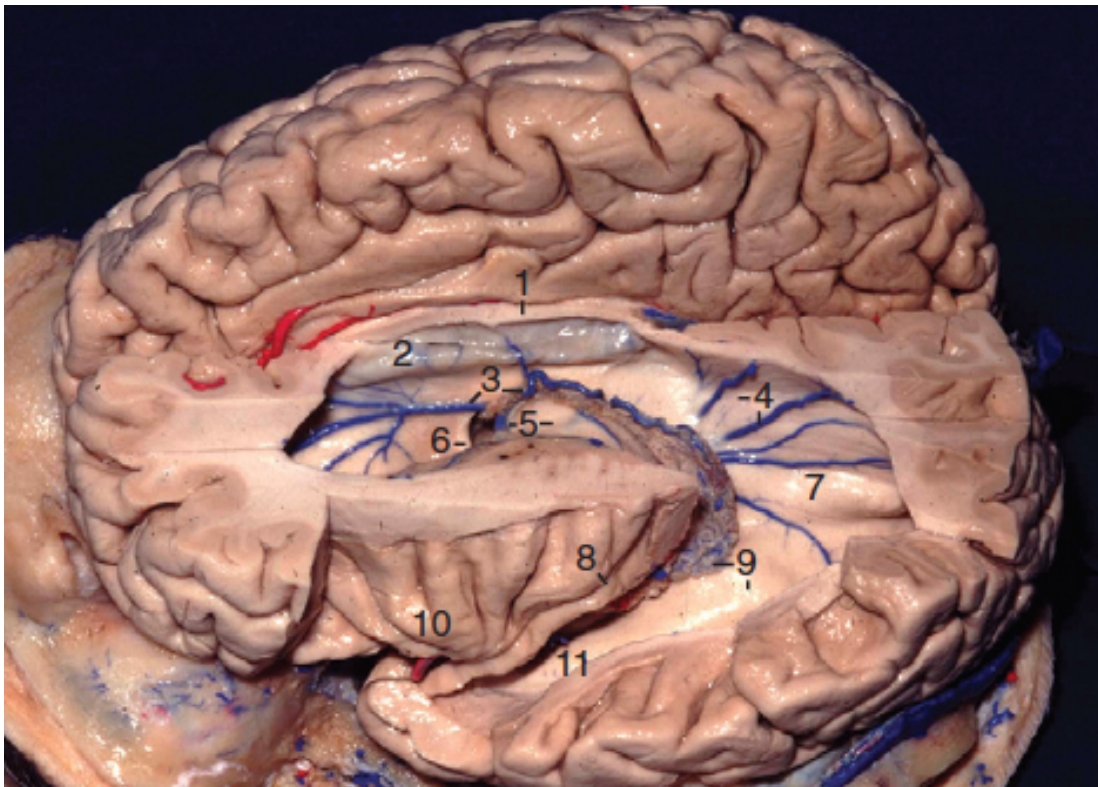


Figura 5 – Vista laterale del ventricolo laterale sinistro. 1. Corpo calloso, 2. Setto pellucido, 3. Vena settale anteriore e corioidea superiore, 4. Bulbo del corpo calloso, 5. Vena talamo – striata e talamo, 6. Colonna del fornice e foro di Monro, 7. Calcar avis, 8. Solco centrale dell'insula, 9. Plesso corioideo, 10. Apice dell'insula, 11. Corno temporale.

Il corno frontale è incurvato, con concavità rivolta lateralmente. Presenta tre pareti:

- superiore, rappresentata dalla faccia inferiore del corpo calloso, che anteriormente si piega verso il basso, corrispondendo al ginocchio del corpo calloso, chiudendo così in avanti il corno frontale stesso
- infero – laterale, rappresentata dalla testa del nucleo caudato
- mediale, formata dal setto pellucido e inferiormente dalla colonna del fornice.

La cella media, che vista in una sezione frontale ha l'aspetto di una fessura orizzontale, è larga circa 1,5 cm e mostra due pareti:

- superiore, corrispondente alla faccia inferiore del corpo calloso
- inferiore, costituita in senso latero – mediale dal corpo del nucleo caudato, dalla faccia superiore del talamo e dalla parete laterale del fornice.

Fra nucleo caudato e talamo si ritrovano:

- solco opto – striato, il quale accoglie la tenia semicircolare, un fascetto di fibre provenienti dal nucleo amigdaloideo
- vena terminale, ricoperta da un ispessimento dell'ependima
- lamina cornea.

Queste tre formazioni vanno a costituire la stria terminale.

Tra il talamo e il fornice si insinua, in corrispondenza della parte inferiore della cella media, il braccio superiore del plesso corioideo laterale.

La vascolarizzazione arteriosa del plesso corioideo è a carico delle arterie corioidee anteriori e posteriori, rami rispettivamente dell'arteria carotide interna e dell'arteria cerebrale posteriore.

Il sangue venoso, invece, viene drenato nelle vene cerebrali. La vena corioidea inferiore, assieme ad altri vasi venosi, drena nella vena di Rosenthal.

L'ependima che riveste la parete inferiore della cella media del ventricolo laterale, dopo aver formato la lamina cornea in corrispondenza del solco opto – striato, prosegue medialmente sopra il talamo, costituendo la lamina affixa, la quale, raggiunto il braccio superiore del plesso corioideo laterale, si ispessisce nella tenia corioidea. Da quest'ultima si diparte il rivestimento di ependima del braccio superiore del plesso corioideo laterale stesso, che, dopo averlo ricoperto, giunge al contorno laterale del fornice, dove termina con un altro ispessimento, denominato tenia del fornice.

Il braccio inferiore, detto corno temporale, è una fessura di circa 4 cm che, nel portarsi dal trigono verso il polo temporale dell'emisfero cerebrale, decorre in vicinanza del margine infero – mediale dell'emisfero cerebrale, descrivendo un'ampia curva aperta superiormente.

Il corno temporale presenta una parete supero – laterale e una parete infero – mediale.

La parete supero – laterale è costituita lateralmente dal tapetum, una lamina di sostanza bianca costituita in parte dal fascio occipito – frontale superiore e in parte dalla radiazione callosa; medialmente presenta la coda del nucleo caudato (circondata medialmente dalla tenia semicircolare).

La parete infero – mediale è costituita in gran parte dal corno di Ammone, che si estende dall'estremità anteriore del corno temporale stesso al trigono. Ancora più medialmente si ritrova la fimbria, che contribuisce a delimitare la

parete del ventricolo solo con la sua parte laterale, sporgendo invece con quella mediale nella fessura trasversa del cervello (del Bichat).

In corrispondenza del margine mediale del corno temporale del ventricolo laterale, la pia madre che riveste la parete laterale della fessura trasversa del cervello si affonda per costituire il braccio inferiore del plesso corioideo laterale, rivestito dall'introflettersi dell'ependima del margine mediale stesso.

Il braccio posteriore, chiamato corno occipitale, è una cavità incurvata medialmente che dal trigono si porta verso il polo occipitale dell'emisfero cerebrale, ed è lungo 2,5 – 3 cm.

Il corno occipitale presenta tre pareti:

- supero – laterale, concava medialmente, in continuità con la parete supero – laterale del corno temporale del ventricolo laterale, quindi, proprio come quest'ultima, è costituita dal tapetum; più esternamente si ritrova la radiazione ottica del Gratiolet
- mediale, che mostra due rilievi orizzontali sovrapposti: il superiore è dato dal bulbo del corno occipitale ed è costituito dalle fibre del forceps major, che dallo splenio del corpo calloso si portano verso il polo occipitale dell'emisfero cerebrale; il rilievo inferiore è dato dal calcar avis, l'espressione ventricolare della scissura calcarina, ossia il sollevamento della parete ventricolare determinato da tale scissura
- inferiore, data dall'eminanza collaterale, un rilievo dovuto alla scissura collaterale, che vi decorre al di sotto.

Il plesso corioideo laterale è un lungo cordone rossastro e granuloso, accolto nel ventricolo laterale, che comincia all'incirca a livello del foro

interventricolare di Monro e, portandosi indietro, decorre sulla parete inferiore della cella media, passa poi nel trigono, circondando il polo posteriore del talamo, e si continua nel corno temporale, adagiato al di sopra della fimbria e del corno di Ammone. Descrive quindi una U aperta anteriormente, avendo un braccio superiore nella cella media e un braccio inferiore nel corno temporale.

Il plesso corioideo laterale è costituito dalla pia madre che si spinge nel ventricolo laterale, ove fa sporgenza rivestita dall'ependima. La pia madre giunge nella cella media dopo aver formato la tela corioidea del III ventricolo e nel corno temporale passando per la parte laterale della fessura trasversa del cervello e sollevando poi l'ependima del margine mediale del corno temporale.

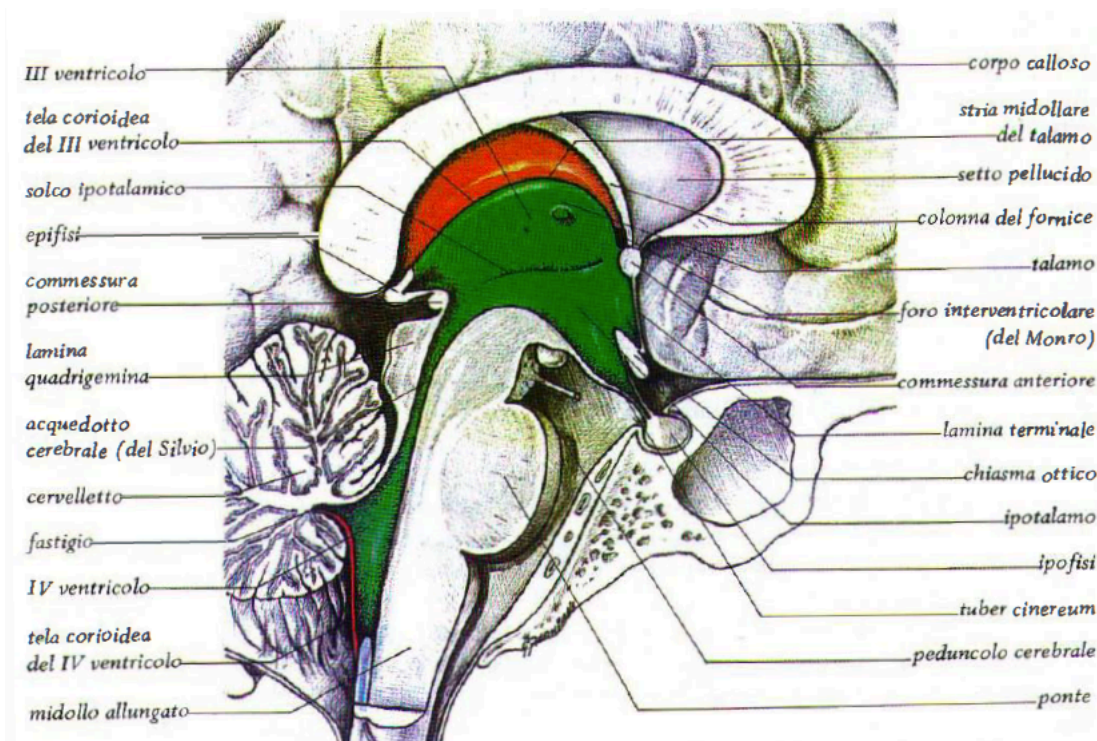


Figura 6 – Anatomia del III e IV ventricolo e dell'acquedotto cerebrale di Silvio.

III VENTRICOLO

Il III ventricolo, o ventricolo medio, è una cavità impari e mediana interposta tra il talamo e l'ipotalamo di un lato e quelli eterolaterali, al di sotto del corpo calloso e del fornice.

Comunica posteriormente con l'acquedotto cerebrale di Silvio e anteriormente, tramite i fori interventricolari del Monro, con i due ventricoli laterali.

Ha la forma di un imbuto ad apice inferiore, appiattito trasversalmente; misura circa 2,5 cm sia in lunghezza che in altezza e 0,5 cm in larghezza.

Si possono distinguere due pareti laterali, destra e sinistra, una parete posteriore, una parete anteriore, un pavimento e una volta.

Ciascuna parete laterale è percorsa longitudinalmente dal solco ipotalamico del Monro, che si estende dall'orifizio superiore dell'acquedotto cerebrale al foro interventricolare di Monro, posto al confine tra la parete laterale stessa e quella anteriore del III ventricolo. La superficie sottostante al solco ipotalamico è di pertinenza ipotalamica, quella soprastante della faccia mediale talamica.

All'estremità anteriore della parete laterale del III ventricolo, dove confina con la parete anteriore, vi è il foro interventricolare di Monro, che mette in comunicazione la cavità del III ventricolo con quella del ventricolo laterale del corrispondente lato. Esso è circoscritto posteriormente dal polo anteriore del talamo e in avanti dalla colonna del fornice.

La parete posteriore del III ventricolo è simile ad un margine, presenta in alto la base dell'epifisi, entro cui si insinua un piccolo recesso della cavità ventricolare, chiamato recesso epifisario. Al di sotto si trova la commessura posteriore, che appare come un cordone bianco teso trasversalmente. Inferiormente alla commessura posteriore vi è una fossetta, nella cui profondità si apre l'orifizio superiore dell'acquedotto di Silvio. La parete posteriore prosegue poi in avanti e in basso con il pavimento del III ventricolo.

La parete anteriore del III ventricolo è anch'essa simile a un margine, costituita in avanti dalle due colonne del fornice, che dapprima contigue si divaricano poi per portarsi in fuori e in basso, circondando il polo anteriore del corrispondente talamo e il foro di Monro.

Nel divaricarsi, le colonne del fornice, delimitano uno spazio angolare la cui profondità è percorsa dalla commessura anteriore. Al di sotto di quest'ultima si ritrova la lamina terminale, che raggiunge inferiormente il chiasma ottico (con il quale circonda un'angusta fessura che è detta recesso ottico).

Il pavimento del III ventricolo si estende dalla parete posteriore a quella anteriore, avendo anch'esso la forma di una fessura.

È circondato, dall'indietro in avanti, dalla sostanza perforata posteriore, i corpi mammillari e il tuber cinereum, a cui corrisponde la parte più declive del ventricolo, detta recesso dell'infundibolo.

Il pavimento termina in avanti con la faccia superiore del chiasma ottico.

La volta del III ventricolo è costituita dalla lamina corioidea epiteliale, in continuità con quelle rivestenti le altre pareti della cavità del ventricolo stesso. La lamina è applicata sulla faccia inferiore della tela corioidea del III

ventricolo, che espandendosi da ciascun lato, si insinua tra il fornice e la sottostante faccia superiore del talamo, fino a raggiungere la cavità del ventricolo laterale dove forma il braccio superiore del plesso corioideo laterale della cella media del ventricolo laterale stesso.

La volta è formata da cinque strati:

- fornice
- due strati della tela corioidea, che circondano lo
- strato vascolare
- plessi corioidei.

Lo strato vascolare contiene le vene cerebrali interne e le arterie corioidee postero – mediali.

La giunzione della vena talamo – striata con la vena settale anteriore a formare la vena cerebrale interna, assume la forma di una U e si trova in corrispondenza del margine posteriore del forame di Monro.

Le due vene cerebrali interne vanno poi ad unirsi sul tetto del terzo ventricolo, formando la vena di Galeno.

ACQUEDOTTO CEREBRALE DI SILVIO

L'acquedotto cerebrale di Silvio percorre il mesencefalo dal basso verso l'alto, decorrendo lungo il piano mediano nella parte di confine tra i peduncoli cerebrali e la lamina quadrigemina.

L'acquedotto mette in comunicazione il III e il IV ventricolo, nei quali si apre rispettivamente con l'orifizio superiore e l'orifizio inferiore.

Misura circa 15 mm in lunghezza e 1 – 2 mm in larghezza, essendo più ristretto alle estremità e più dilatato nella sua porzione mediana.

Alle sezioni di taglio del mesencefalo, l'acquedotto mostra una forma mutevole. Può infatti apparire come una fessura, un triangolo o un cuore di una carta da gioco, ma sempre con la porzione acuta rivolta in avanti, essendo percorso nella parte anteriore da un solco che è la prosecuzione del solco mediano del pavimento del IV ventricolo.

IV VENTRICOLO

Il IV ventricolo è una cavità impari che si trova in posizione mediana tra il midollo allungato e il ponte (situati in avanti) e il cervelletto (posto indietro). Comunica inferiormente con il canale centrale del midollo e superiormente con l'acquedotto cerebrale di Silvio.

Ha l'aspetto di una fessura quasi verticale, lunga 3 cm e larga 2 cm.

Il IV ventricolo offre a considerare una parete anteriore detta pavimento, una parete posteriore chiamata volta, quattro margini e quattro angoli.

Il pavimento, o fossa romboidale, ha la forma di una losanga risultante dall'unione di due triangoli per la base; uno inferiore bulbare, di pertinenza della faccia posteriore del midollo allungato, l'altro superiore pontino, che corrisponde alla faccia posteriore del ponte. È percorso longitudinalmente dal solco mediano del pavimento del IV ventricolo, chiamato anche "stelo del calamo scrittore".

Il triangolo bulbare mostra, in ciascuna sua metà, tre zone di aspetto triangolare, che sono

- l'ala bianca interna, un rilievo dato dalla presenza del nucleo del nervo ipoglosso
- l'ala cinerea, depressione a cui corrispondono in profondità il nucleo motore dorsale del nervo vago e il nucleo dell'ala cinerea
- l'ala bianca esterna, rilievo dovuto al nucleo vestibolare mediale.

Nel triangolo bulbare, poi, da ciascun lato del solco mediano del pavimento del IV ventricolo si irradiano alcune strie bianche, tra loro parallele, che con decorso orizzontale od obliquo si portano in fuori fino a raggiungere il peduncolo cerebellare inferiore: sono le strie midollari del IV ventricolo o barbe del calamo scrittorio; sono date dalle fibre nervose mieliniche provenienti dal nucleo arcuato del midollo allungato.

Il triangolo pontino presenta inferiormente, a lato del solco mediano, un rilievo chiamato colliculus facialis (o eminenza teres o collinetta rotonda), determinato dal ginocchio che le fibre motrici del nervo faciale formano attorno al nucleo del nervo abducente.

Di lato al colliculus facialis vi è un altro rilievo, il tubercolo acustico, dato dal nucleo cocleare dorsale.

Nella parte supero – laterale del triangolo pontino vi è una zona che, per il suo colorito grigio – azzurro dipendente dal pigmento contenuto nelle cellule che lo costituiscono, è detta locus coeruleus.

La volta del IV ventricolo è formata da due piani inclinati, i quali si incontrano in corrispondenza dell'ilo del cervelletto costituendo un angolo diedro aperto anteriormente, denominato fastigio.

Si possono quindi distinguere nella volta:

- un versante superiore, dato nelle porzioni laterali dai due peduncoli cerebellari superiori e nel mezzo dal velo midollare anteriore teso tra i peduncoli stessi
- un versante inferiore, costituito nella parte superiore dal velo midollare posteriore, cui aderisce posteriormente il nodulo del cervelletto e a cui fa seguito, verso il basso, la membrana otturatoria o tectoria, ridotta a uno strato di cellule ependimali; sui lati la membrana otturatoria si ispessisce e forma le due tenie, che prendono attacco sui due rispettivi margini laterali del triangolo bulbare del pavimento del IV ventricolo.

La tela corioidea del IV ventricolo, costituita come già detto dalla pia madre che si insinua tra la faccia inferiore del cervelletto e la membrana otturatoria, ha la forma di un triangolo con base superiore, apice inferiore e due margini laterali.

La sua base è in rapporto con il contorno inferiore del velo midollare posteriore; il suo apice, raggiunge l'obex, una sottile lamella grigia tesa tra i cordoni posteriori del midollo allungato, dove questi si divaricano per delimitare il triangolo bulbare del pavimento del IV ventricolo; i suoi margini laterali sono in rapporto coi contorni laterali del triangolo bulbare.

La tela corioidea mostra, sulla sua faccia anteriore, rivolta verso la cavità del IV ventricolo, i plessi corioidei del IV ventricolo.

Un primo gruppo di plessi corioidei percorre longitudinalmente la tela dall'apice alla base, disposto in due file ai lati della linea mediana (plessi corioidei mediali). Un secondo gruppo forma da ciascun lato un'unica fila lungo la base della tela corioidea (plessi corioidei laterali). Considerati nell'insieme, quindi, i plessi corioidei del IV ventricolo formano una T la cui branca verticale è doppia.

La tela corioidea, infine, è interrotta presso la sua estremità inferiore da un foro, il foro del Magendie, che permette il passaggio del liquido cefalo – rachidiano della cavità del IV ventricolo allo spazio subaracnoideo.

I margini del IV ventricolo sono quattro, due superiori e due inferiori.

I superiori sono dati dalla linea di aderenza del peduncolo cerebellare superiore al ponte; gli inferiori dall'impianto della tenia della membrana otturatoria sulla clava del midollo allungato e sul peduncolo cerebellare inferiore.

Gli angoli del IV ventricolo sono quattro, superiore, inferiore e due laterali.

L'angolo inferiore comunica con il canale centrale del midollo spinale.

L'angolo superiore si continua con l'acquedotto cerebrale di Silvio.

Gli angoli laterali sono i cosiddetti recessi laterali, che terminano con un foro (foro del Luschka) che fa comunicare la cavità del IV ventricolo con lo spazio subaracnoideo, permettendo la fuoriuscita del liquido cefalo – rachidiano.

Attraverso il foro del Luschka sporgono i plessi corioidei laterali, attorno ai quali si avvolge per un certo tratto l'estremità superiore della tenia del corrispondente lato.

V VENTRICOLO DI VAROLIO

Si tratta di una variante anatomica.

Quando questo ventricolo è presente lo si ritrova tra i ventricoli laterali e il terzo ventricolo.

FORMAZIONI CIRCUMVENTRICOLARI

In particolari punti delle cavità del III e IV ventricolo e dell'acquedotto di Silvio sono presenti aree specializzate a livello delle quali si osserva una speciale organizzazione sia dell'ependima che dell'apparato vascolare che determina l'assenza in esse della barriera emato – encefalica e la presenza di una barriera emato – liquorale.

Infatti, i loro capillari sanguigni presentano fenestrature e pori come negli organi non nervosi, mentre le cellule ependimali assumono altezza maggiore che nel resto della parete ventricolare.

La maggior parte di queste formazioni possiede terminazioni nervose con afferenze ed efferenze e capacità neurosecernenti.

L'organo vascolare della lamina terminale è situato al davanti del chiasma ottico, sulla linea mediana a ridosso della lamina terminale che chiude anteriormente il III ventricolo.

Possiede neuroni provvisti di recettori per l'angiotensina II e connessi con i nuclei magnicellulari ipotalamici.

Sembra avere funzioni chemocettive e sarebbe coinvolto nei sistemi di osmoregolazione e controllo nella composizione dei fluidi biologici.

L'organo subfornicale occupa una posizione impari e mediana tra le due colonne del fornice a ridosso del forame interventricolare di Monro.

Sembra avere le stesse caratteristiche e funzioni dell'organo vascolare della lamina terminale.

L'eminenza mediana è situata sul pavimento del III ventricolo nella regione tubero – infundibolare. Presenta una ricca rete neurovascolare dove i neuroni parvicellulari ipotalamici traggono stretti rapporti con la prima rete capillare del sistema ipotalamo – ipofisario, dove riversano i propri prodotti.

La neuroipofisi contiene una rete neurovascolare dove le terminazioni magnicellulari ipotalamiche riversano il loro contenuto.

La ghiandola pineale, o epifisi, è una ghiandola in cui le cellule parenchimali (pinealociti), contraggono stretti rapporti con la rete vascolare in cui riversano la loro secrezione.

L'organo subcommissurale è situato sulla linea mediana presso la parete posteriore dell'acquedotto di Silvio, subito sotto alla commissura posteriore. Non possiede neuroni ma cellule ependimali e nevroglia circondati da capillari.

Le cellule ependimali secernono nel liquor la fibra di Reissner, che può discendere nel lume ventricolare arrivando ad attraversare l'intero canale midollare; non se ne conosce però la funzione.

L'area postrema è l'unica formazione pari situata nell'angolo inferiore della losanga del IV ventricolo in vicinanza dell'obex e dell'imbocco del canale midollare.

È connessa a doppio senso a formazioni viscerali come il nucleo del tratto solitario, oltre a nuclei ipotalamici.

È responsabile del riflesso del vomito. [2] [3] [4]

1.3.1. MECCANISMI MOLECOLARI DELLA PRODUZIONE DEL LIQUIDO CEFALO – RACHIDIANO

Il liquido cefalo - rachidiano ha tutta una serie di funzioni, tra cui quella di influenzare l'attività neuronale, soprattutto a livello dei chemocettori centrali bulbari che controllano la respirazione rispondendo alle variazioni di pH nel liquor.

Il liquor riduce inoltre il peso dell'encefalo di più del 60%, fornendo un supporto meccanico, costituisce una via di drenaggio in cui i prodotti del metabolismo e dell'attività sinaptica sono rimossi, veicola alcuni nutrienti, ormoni e neurotrasmettitori.

L'intero volume del liquido cefalo - rachidiano, di circa 140 ml, viene sostituito completamente ogni 6 ore e, pesando circa 2 g i plessi corioidei, la sua secrezione è di circa $0,2 \text{ ml/min}^{-1}$ per grammo di tessuto.

Il flusso sanguigno afferente ai plessi corioidei è circa 10 volte maggiore di quello della corteccia cerebrale.

La secrezione di fluidi negli epiteli è dipendente dal trasporto unidirezionale degli ioni, che guidano il passaggio di acqua. Gli ioni vengono trasportati grazie a proteine espresse sul versante apicale e basolaterale delle cellule.

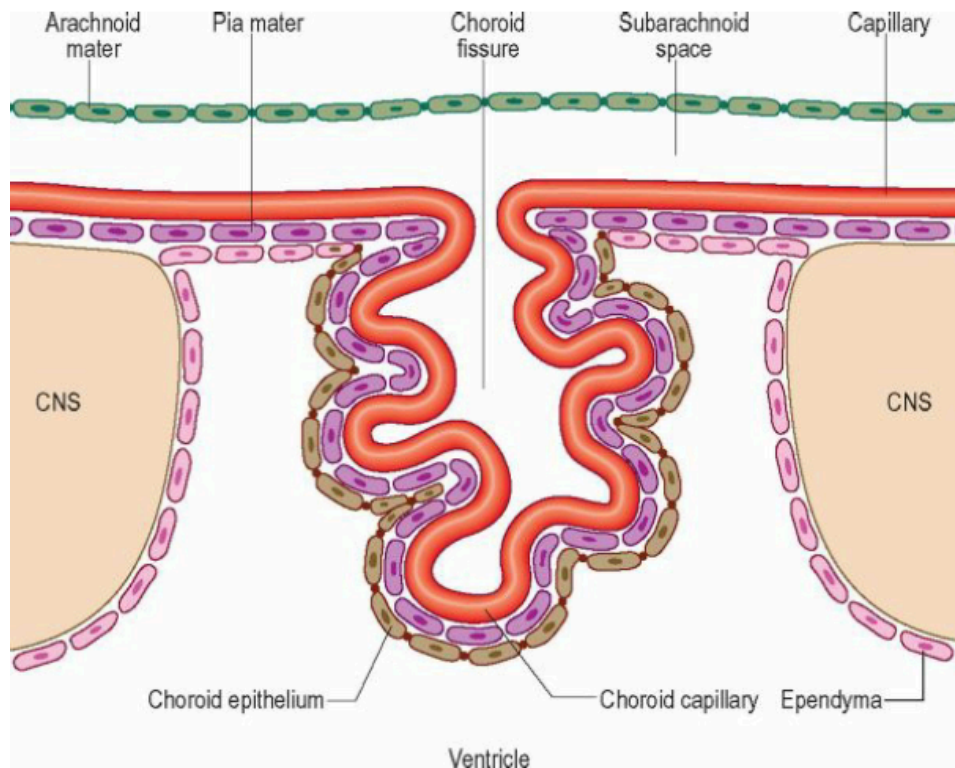


Figura 7 – Schematizzazione dei plessi corioidei

Nello specifico i plessi corioidei secernono Na^+ , Cl^- e HCO_3^- e mediano il riassorbimento di K^+ verso il torrente ematico.

Negli ultimi 15 anni l'utilizzo della biologia molecolare ha permesso la tipizzazione e lo studio approfondito dei trasportatori e della loro espressione.

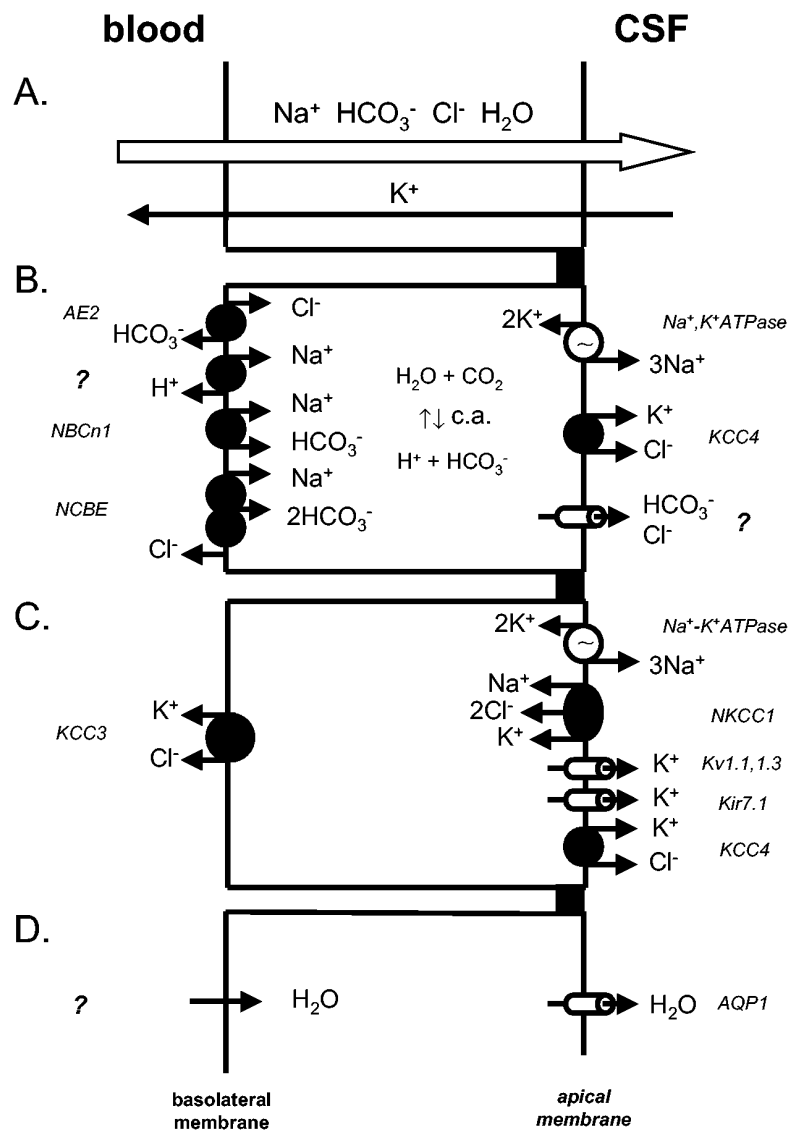


Figura 8 – (A) Maggiori flussi di ioni attraverso l'epitelio dei plessi corioidei. (B) Trasportatori ionici coinvolti nella secrezione di Na^+ , HCO_3^- e Cl^- da parte dei plessi corioidei. (C) Meccanismo di riassorbimento di K^+ . (D) Trasporto d'acqua nell'epitelio dei plessi corioidei

Na⁺ - K⁺ ATPasi

Nei plessi corioidei l'attività di questa pompa è strettamente associata alla secrezione di liquor, relazione confermata dal fatto che la somministrazione di inibitori di pompa ne riduce la secrezione e la concentrazione di sodio.

Nelle cellule epiteliali di solito questa pompa è espressa sulla membrana basolaterale; al contrario, nei plessi corioidei, la si ritrova soltanto sul versante apicale.

COTRASPORTATORI CATIONI - Cl⁻

Queste molecole trasportano nella stessa direzione cloro e cationi (potassio e/o sodio); il loro ruolo nella secrezione di liquor è di controversa interpretazione, ma sicuramente sono espressi nei plessi corioidei.

COTRASPORTATORE Na⁺ - K⁺ - 2 Cl⁻

L'espressione del trasportatore NKCC1 sulla membrana apicale delle cellule dei plessi corioidei è stata confermata grazie all'immunoistochimica.

Non è chiaro se il trasportatore sposti gli ioni verso l'interno o l'esterno della cellula.

COTRASPORTATORI Na⁺ - Cl⁻

La biologia molecolare ha dimostrato l'espressione di KCC sia sulla membrana apicale che sulla basolaterale dell'epitelio dei plessi corioidei. Il loro ruolo è controverso.

SCAMBIATORE Cl⁻ - HCO₃⁻

Presente sulla membrana apicale delle cellule, contribuisce alla secrezione del bicarbonato nel liquor. Sono state isolate 3 isoforme.

COTRASPORTATORE Na⁺ - HCO₃⁻

Queste molecole sono classificate in elettrogeniche (che sviluppano una corrente spostando cariche attraverso la membrana) ed elettroneutre (che

spostano lo stesso numero di cariche positive e negative).

Sono stati individuati inizialmente nel tubulo prossimale del rene, in seguito in pancreas, cuore e cervello.

SCAMBIATORE $Cl^- - HCO_3^- Na^+$ DIPENDENTE

Questi trasportatori mediano l'efflusso di uno ione cloro scambiandolo con uno ione sodio e due ioni bicarbonato.

L'immunoistochimica ha evidenziato questa molecola a livello della membrana basolaterale dei plessi corioidei.

SCAMBIATORI $Na^+ - H^+$

Si tratta di molecole di trasporto elettroneutre che spostano gli idrogenioni all'esterno della cellula scambiandoli con gli ioni sodio.

Sono largamente espressi e servono, per esempio, a regolare il pH e il volume del liquido intracellulare. Sono state identificate in tutto 8 isoforme.

ANIDRASI CARBONICHE

Si tratta di un gruppo di enzimi che catalizzano la produzione di bicarbonato e idrogenioni a partire da acqua e anidride carbonica.

Il loro ruolo nella produzione del liquor è confermato dal fatto che l'acetazolamide riduce anche del 50% la produzione di liquido cefalo - rachidiano nel ratto e può diminuire la pressione intracranica nei bambini idrocefalici.

ACQUAPORINE

Non sono stati fatti molti studi a riguardo ma senza dubbio AQP1 e AQP4 sono espressi nei plessi corioidei.

AQP1 media il trasporto di acqua attraverso la membrana apicale durante la

secrezione di liquor; AQP4, invece, agisce sulla membrana basolaterale.

CANALI DEL POTASSIO

Questi canali contribuiscono a generare il potenziale negativo di membrana e quindi il gradiente elettrochimico che favorisce l'efflusso anionico sulla membrana apicale.

Portano fuori dalla cellula il potassio accumulato a causa dell'azione delle pompe sodio potassio.

CANALI KIR 7.1

Questa famiglia di canali è divisa in 7 sottofamiglie, tutte molecolarmente simili e contribuiscono a mantenere il potenziale di membrana.

Sono stati evidenziati a livello dei plessi corioidei grazie a tecniche di ibridazione in situ.

FAMIGLIA DI CANALI Kv1

Questi canali contribuiscono alla regolazione dei flussi di ioni potassio.

CANALI ANIONICI

A livello dei plessi corioidei sono espressi: un canale che porta all'interno della cellula gli anioni e un canale sensibile al volume.

Per quanto riguarda la regolazione della produzione del liquido cefalo – rachidiano, si riconosce che la manipolazione dei trasportatori ionici dei plessi corioidei abbia un ruolo fondamentale per ottenere un fine controllo della secrezione liquorale.

Dal punto di vista fisiologico, ci sono due punti in cui si può interferire con la formazione del liquor:

- la manipolazione delle concentrazioni dei neurotrasmettitori e neuropeptidi che hanno i recettori sull'epitelio dei plessi corioidei che si interfacciano col liquido extracellulare
- l'utilizzo di diuretici che interferiscono con le proteine trasportatrici che regolano i flussi di acqua. [5]

1.3.2. CIRCOLAZIONE LIQUORALE

Il liquor viene prodotto in larga misura dai plessi corioidei, per la restante parte ha origine extra – corioidea, a livello dello stesso tessuto nervoso, dove il liquido interstiziale si sposta verso i ventricoli per penetrarvi attraverso l'ependima.

Una volta prodotto e raccolto all'interno dei ventricoli, il liquor passa negli spazi subaracnoidei attraverso i fori di Luschka e Magendie, per distribuirsi alle cisterne della base, poi sulla superficie dell'encefalo, del midollo spinale e della cauda equina.

A livello della volta cranica il seno sagittale superiore, con le granulazioni aracnoidali del Pacchioni, provvede al riassorbimento del liquido cefalo – rachidiano, mantenendone costante la quantità e la pressione.

Le granulazioni aracnoidali (del Pacchioni) hanno le dimensioni di un chicco di riso, sono di preferenza riunite a gruppi e fanno sporgenza nei seni venosi. Con il progredire dell'età, le granulazioni possono aumentare notevolmente di volume e scavare fossette sulla superficie interna delle ossa del cranio.

Sono costituite, in superficie, da un'estroflessione dell'aracnoide, mentre al loro interno si continua il trabecolato connettivale che sepimenta lo spazio subaracnoideo e vi è liquido cefalo-rachidiano.

Nell'insieme, le cavità ventricolari hanno una portata di circa 20 ml, essendo la quasi totalità di questo volume contenuto nei ventricoli laterali e negli spazi subaracnoidei.

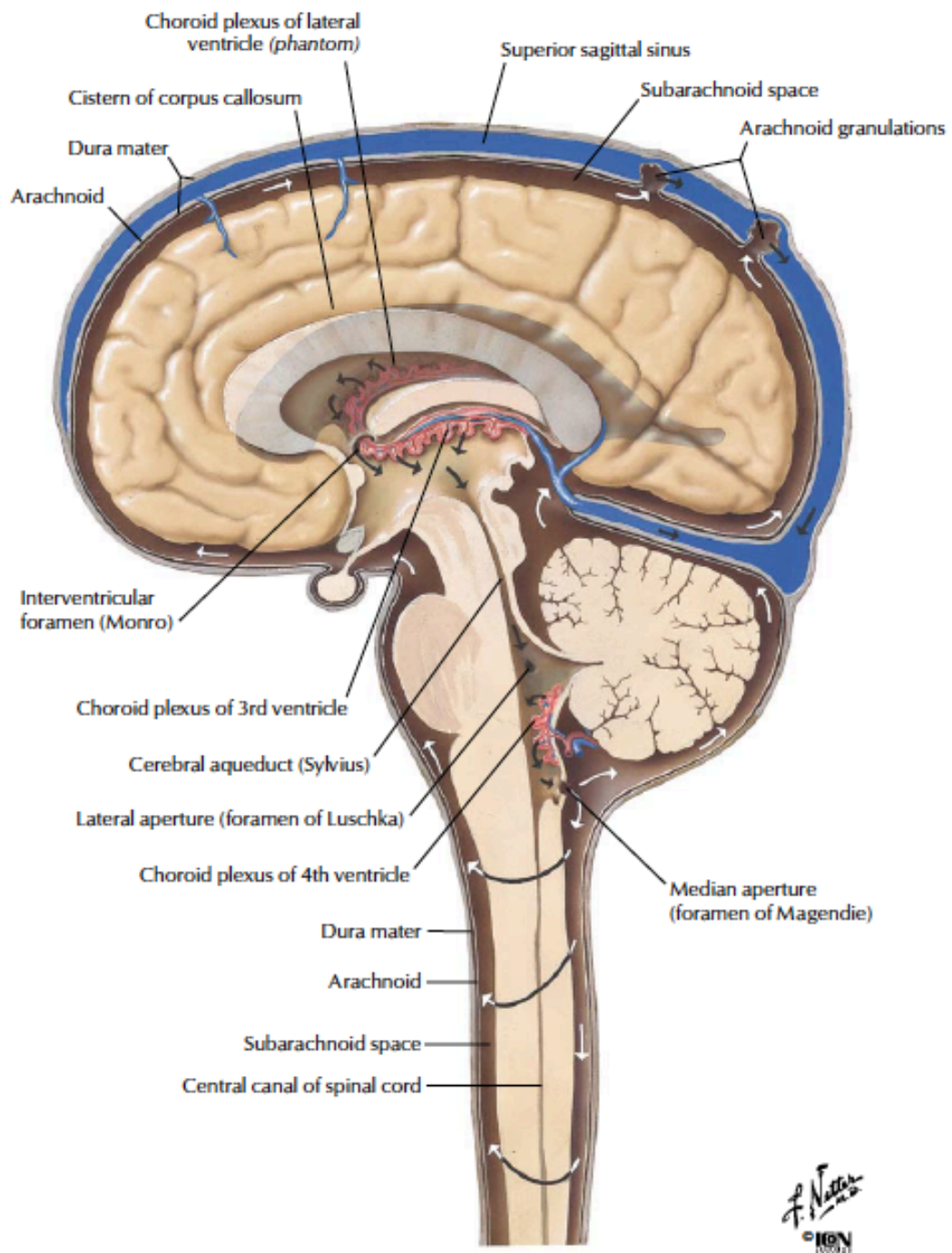


Figura 9 – Rappresentazione della circolazione liquorale.

1.3.3. MECCANISMI DI RIASSORBIMENTO LIQUORALE

Il riassorbimento del liquido cefalo – rachidiano è un processo continuo che ne permette il ricambio completo circa quattro volte al giorno.

Questo processo ha luogo principalmente a livello del seno sagittale superiore.

In questa zona si ritrovano i così detti villi aracnoidei, o granulazioni del Pacchioni, protrusioni dell'aracnoide all'interno del seno venoso attraverso fessure presenti sulla dura madre.

Tali strutture si ritrovano anche a livello delle radici dorsali dei nervi spinali, anche se in quantità minore; si ritiene, infatti, che il seno sagittale superiore sia responsabile dell'85 – 90% del riassorbimento, contro un 15% circa delle granulazioni spinali.

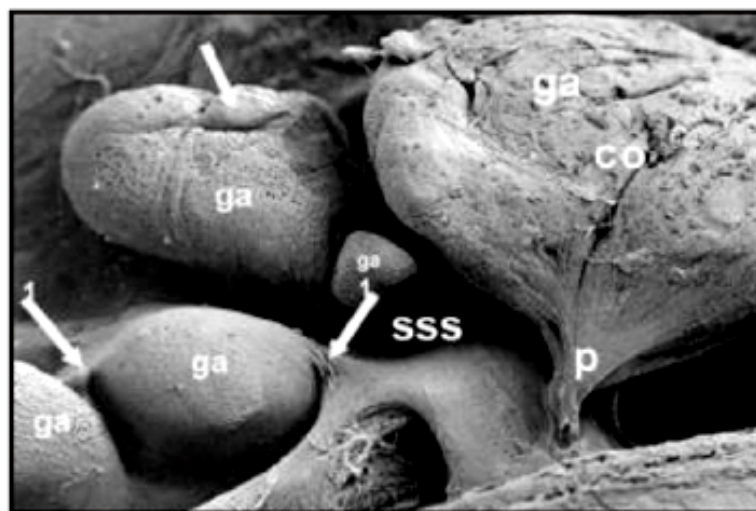


Figura 10 – Fotografia al microscopio elettronico a scansione del pavimento del seno sagittale superiore; osservare la presenza delle granulazioni del Pacchioni.

L'alta velocità del flusso sanguigno attraverso i seni venosi e la bassa pressione che si viene a formare a livello dei punti in cui le granulazioni si fanno spazio attraverso la dura madre, causano una forza di suzione che permette il passaggio di liquido all'interno del torrente circolatorio.

Possiamo considerare alcuni fattori che giocano un ruolo importante nella regolazione del riassorbimento liquorale:

- l'endotelio che copre i villi, il quale si comporta come una barriera liquor – sangue
- la pressione idrostatica risultante dalla sottrazione della pressione nel seno venoso alla pressione liquorale
- la resistenza al riassorbimento del liquor a livello delle granulazioni
- le vescicole pinocitotiche e gli spazi intercellulari.

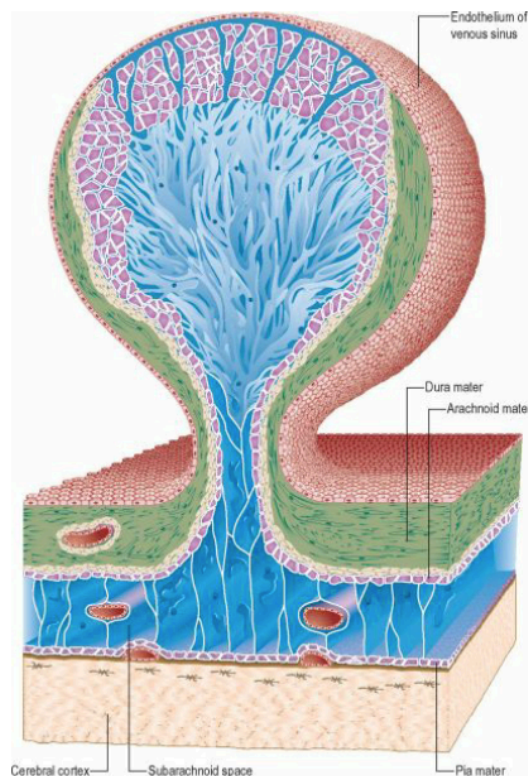


Figura 11 – Schematizzazione di una granulazione del Pacchioni.

Sappiamo inoltre che il grado di riassorbimento liquorale aumenta con l'aumentare del gradiente pressorio e che la resistenza al riassorbimento rimane normale fino a pressioni liquorali di circa 30 cm d'acqua; al di sopra di questo livello, decresce.

Negli animali, è stato dimostrato che il drenaggio linfatico assume un ruolo importante nel ricambio del liquido cefalo – rachidiano.

Nell'uomo, invece, l'esistenza di una via di drenaggio linfatica rimane incerto. [6]

Sono stati condotti esperimenti sui ratti, ad esempio, in cui, mediante iniezione di mezzo di contrasto o inchiostro di china all'interno della cisterna magna, sono state osservate le vie di drenaggio liquorali.

Nei primi minuti dopo l'infusione, il liquor si è spostato dalla fossa posteriore al bulbo olfattivo, raggiungendo la lamina cribrosa dell'etmoide. Si è poi portato nello spazio subaracnoideo del nervo ottico, nello spazio perilinfatico dell'orecchio interno, nello spazio subaracnoideo corticale e nei seni trasversi.

Ripetendo l'esperimento dopo l'esposizione microchirurgica dei vasi linfatici cervicali e la loro osservazione a un ingrandimento di 40x, si è notato che alcune particelle arrivavano a questo livello dopo circa 20 minuti dall'infusione nella cisterna magna.

Il trasporto era dipendente dal ciclo respiratorio, con velocità di 10 – 20 mm al secondo in inspirazione e interruzione del flusso durante l'espiazione. [7]

Negli anni sono stati portati a termine molti altri studi come questo, in particolare su conigli, cani, cavie, maiali, pecore, scimmie ed esseri umani.

Sembra che il tracciante, e quindi anche il liquor, si sposti attraverso i fori della lamina cribrosa, dallo spazio subaracnoideo lungo i nervi olfattivi, per arrivare ai vasi linfatici nella sottomucosa dell'epitelio olfattivo. [8]

1.3.4. DINAMICA LIQUORALE

La dinamica della pressione intracranica può essere misurata con metodiche invasive come il posizionamento di un trasduttore.

La dinamica del circolo liquorale, invece, può essere studiata in modo non invasivo mediante l'utilizzo della risonanza magnetica.

A partire dagli anni '70 sono stati descritti diversi modelli della circolazione liquorale, utili anche per indirizzare la diagnosi e il trattamento di patologie come l'idrocefalo o la siringomielia.

Marmarou, verso la metà degli anni '70, ideò un modello in grado di integrare produzione, circolazione, assorbimento e stoccaggio del liquido cefalo - rachidiano sotto forma di circuito elettrico.

Questo modello riusciva ad analizzare e descrivere tre manovre: la sottrazione di un bolo di liquor, l'infusione di un bolo e l'infusione a velocità costante.

In condizioni normali la produzione di liquido cefalo - rachidiano è bilanciata dal suo riassorbimento e stoccaggio.

Assumendo che la produzione sia costante (anche se questo non è universalmente vero), il riassorbimento è proporzionale al gradiente tra la pressione liquorale e la pressione nel seno sagittale (considerata una costante).

$$\text{Reabsorption} = \frac{P - P_{ss}}{R}$$

R si riferisce alla resistenza al riassorbimento di liquor.

Lo stoccaggio, invece, è proporzionale alla compliance cerebro – spinale e alle variazioni della pressione liquorale

$$\text{Storage} = C \cdot \frac{dp}{dt}$$

La compliance dello spazio cerebro – spinale è inversamente proporzionale al gradiente tra la pressione liquorale e la pressione di riferimento moltiplicato per l'elastanza cerebrale.

$$C = \frac{1}{E \cdot (p - p_0)}$$

Quest'ultima formula spiega una delle più importanti leggi della dinamica liquorale, ossia che quando la pressione liquorale aumenta, la compliance dell'encefalo diminuisce.

Combinando le formule finora espresse otteniamo un'equazione finale, descrivibile, come già accennato, come un circuito elettrico.

$$\frac{1}{E \cdot (p - p_0)} \cdot \frac{dp}{dt} + \frac{p - P_b}{R} = I(t)$$

$I(t)$ rappresenta l'entità dell'aggiunta di volume e p_b è la pressione liquorale basale.

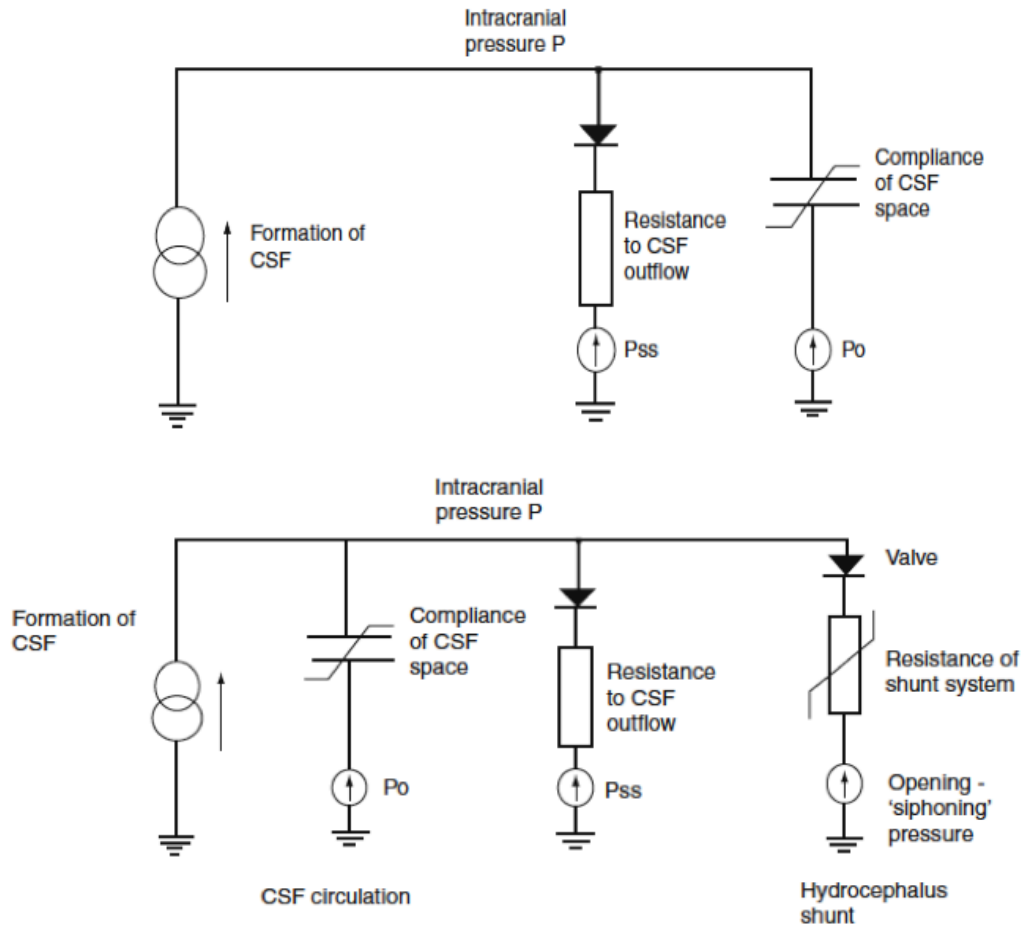
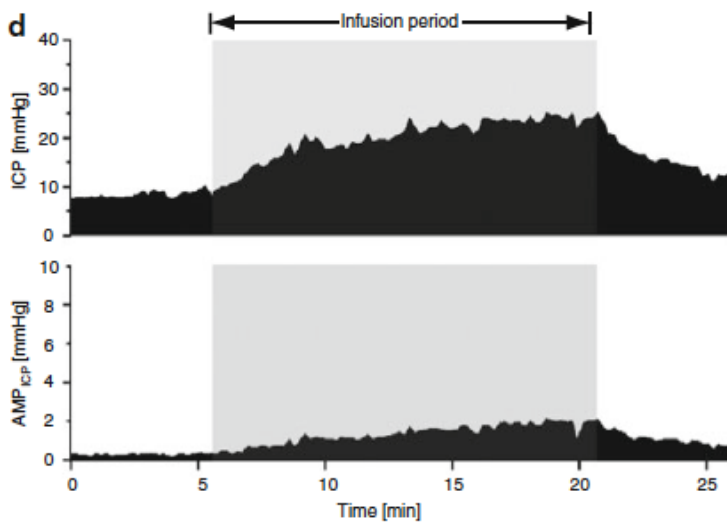


Figura 12 – Modello elettrico delle dinamiche del liquido cefalo – rachidiano secondo Marmarou.

L'equazione finale può essere risolta in relazione a diversi tipi di aggiunta di volume dall'esterno come un'infusione costante o un'iniezione in bolo; quest'ultima può essere utilizzata per calcolare il volume aggiunto esternamente necessario per produrre un aumento di dieci volte della pressione (che proporzionale all'inverso del coefficiente di elastanza cerebrale E).

A partire dalla stessa formula è possibile costruire due curve:

- una curva pressione – volume, che descrive il rapporto tra l'effettivo incremento di volume e la pressione liquorale
- una curva che descriva l'andamento della pressione arteriosa all'interno del cranio.



Questo ci permette di studiare le variazioni di pressione liquorale in patologie come l'idrocefalo cronico dell'adulto. [9]

Figura 13 – soggetto normale: la linea di base della pressione, la resistenza all'efflusso del liquor e gli altri parametri è normale.

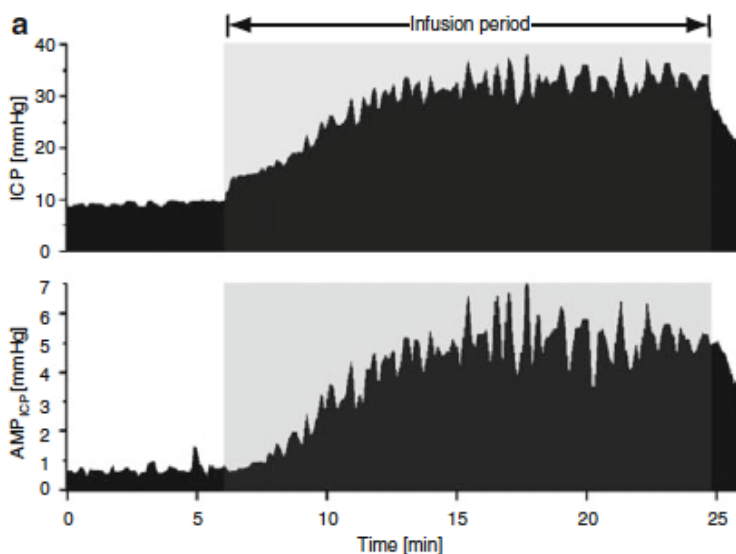


Figura 14 – idrocefalo cronico dell'adulto: nonostante la linea di base della pressione sia normale, la resistenza all'efflusso liquorale è aumentata, ci sono forti onde vasogeniche e i cambiamenti nell'ampiezza del polso sono ben correlati con i cambiamenti della pressione intracranica media.

Pur essendo questo modello ancora valido, nel 1999, i tedeschi Meier, Zeilinger e Kintzel, perfezionarono quanto era stato espresso da Marmarou introducendo essenzialmente due cambiamenti:

- la compliance dello spazio cerebro – spinale e la resistenza al riassorbimento di liquor sono dipendenti dalla pressione
- è necessaria una riduzione dei parametri non noti nel modello, come ad esempio la pressione del seno sagittale, non considerata più una costante.

Grazie a questo nuovo modello e a un'analisi computerizzata, è possibile misurare contemporaneamente, durante l'infusione intratecale, sia la resistenza sia la compliance.

Si riduce così notevolmente il discomfort del paziente e si ha la possibilità di studiarne con esattezza la dinamica liquorale. [10]

1.4. EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza stimata dell'idrocefalo è dell' 1 – 1,5% .

L'incidenza globale della patologia non è nota ma è stimata attorno a 0,9 – 1,8/1000 nati vivi, scomponibile in 0,9 – 1,5/1000 nati vivi se consideriamo l'idrocefalo congenito isolato e in 1,3 – 2,9/1000 nati vivi se associato a mielomeningocele.

Per quanto riguarda l'età di insorgenza, si viene a formare una curva bimodale con un primo picco nell'infanzia, causato da malformazioni congenite, e un secondo picco in età adulta – avanzata.

L'idrocefalo cronico dell'adulto, infatti, rappresenta circa il 40% dei casi di idrocefalo in età adulta.

Non sono riscontrabili differenze legate al sesso.

L'idrocefalo rappresenta il 40 – 50% delle visite neurochirurgiche e degli interventi chirurgici pediatrici.

Negli stati uniti si spendono ogni anno 1,4 – 2 miliardi di dollari per la gestione di questa patologia, che rappresenta il 3,1% dei ricoveri ospedalieri pediatrici. [11] [12]

1.5. CLASSIFICAZIONE ED EZIOPATOGENESI

CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE

- *idrocefalo ostruttivo o non comunicante*, che presenta un pattern di dilatazione delle camere ventricolari differente in base alla sede dell'ostruzione, si ha allargamento ventricolare prossimale al blocco; è assente la comunicazione tra le quattro camere
- *idrocefalo comunicante*, panventricolare, dovuto a un ostacolo al flusso liquorale distale ai forami di Luschka e Magendie o in corrispondenza delle granulazioni del Pacchioni; le quattro camere sono in comunicazione.

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA

- *idrocefalo congenito*:
 - sindrome di Arnold Chiari tipo I, caratterizzata dall'erniazione degli emisferi cerebellari attraverso il forame magno per più di 5 mm, che provocano un'ostruzione nelle vie di deflusso del liquor e modificazioni dimensionali della cisterna magna; si riscontrano segni cerebellari, cefalea, sintomi da compressione dei nervi cranici e del midollo spinale (spesso si associa a siringomielia), sintomi neurovegetativi, disfunzioni sfinteriche
 - sindrome di Arnold Chiari tipo II e/o mielomeningocele, in cui sono dislocati anche il verme cerebellare, la porzione inferiore degli emisferi, il bulbo e si ha allungamento del IV ventricolo; si tratta del quadro più grave, spesso associato a spina bifida, siringomielia e multiple malformazioni cerebrali

- stenosi primitiva dell'acquedotto
 - gliosi secondaria dell'acquedotto
 - sindrome di Dandy – Walker, caratterizzata da mancata perforazione dei forami di Luschka e Magendie, con conseguente dilatazione del quarto ventricolo e mancata fusione degli abbozzi del cervelletto e formazione del verme cerebellare; il tronco encefalico e il midollo cervicale appaiono appiattiti
 - disordini X – linked, come le sindromi L1, con incidenza di 1/25000 – 1/60000, dovute a mutazioni del gene Xq28, a trasmissione materna, con espressione fenotipica di malattia nei figli maschi; si ha mutazione del recettore di membrana legante L1CAM, che guida la migrazione assonale durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale.
- *idrocefalo acquisito:*
- post infettivo, il più frequente, di solito in seguito a infezione tubercolare, da criptococco o neurocisticercosi
 - post emorragico, solitamente dopo emorragia subaracnoidea o intraventricolare
 - post traumatico
 - post operatorio
 - causato da lesioni occupanti spazio, neoplastiche o non neoplastiche (come cisti aracnoidee e malformazioni vascolari)
 - neurosarcooidosi
 - ventricolomegalia costituzionale
 - associato a neoplasie spinali.

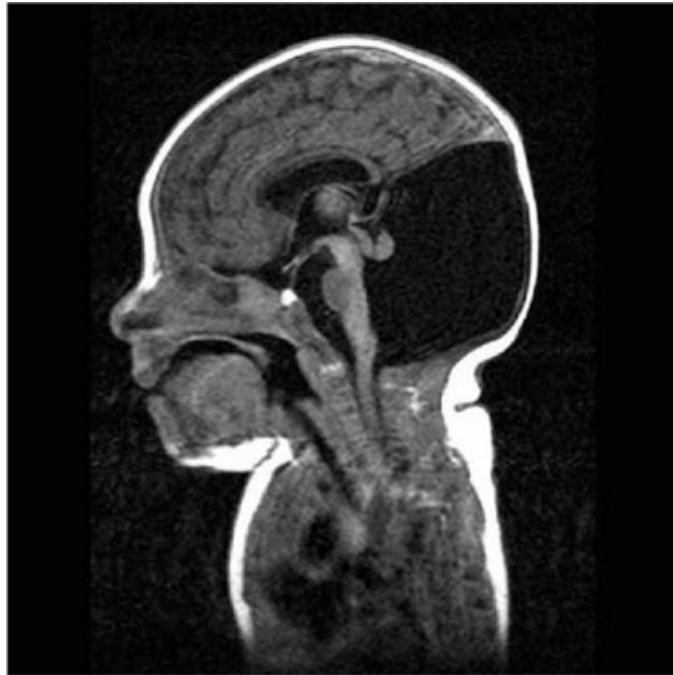


Figura 15 – Sindrome di Dandy Walker.

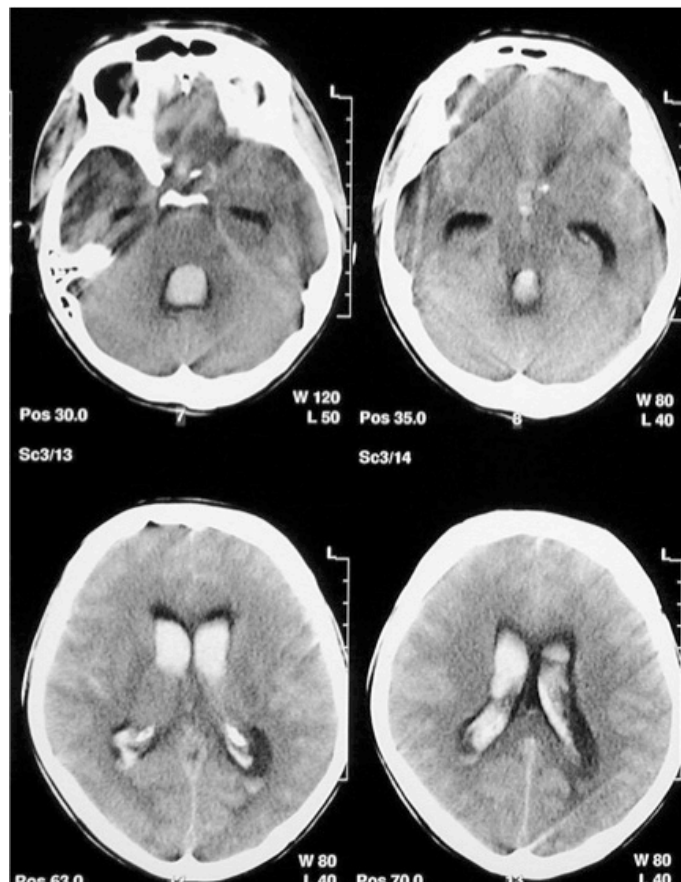


Figura 16 – Idrocefalo post – emorragico.

FORME PARTICOLARI

- idrocefalo cronico dell'adulto, per la cui trattazione si rimanda alla seconda parte dell'elaborato
- idrocefalo compensato, ossia un quadro in cui non si ha progressione né evoluzione grave della sintomatologia, tale da non richiedere l'intervento chirurgico di shunt; deve rispondere ai seguenti criteri:
 - o assenza di shunt
 - o volume ventricolare quasi normale
 - o normale curva di accrescimento della scatola cranica
 - o sviluppo psicomotorio continuo.
- IV ventricolo escluso, in cui il IV ventricolo non comunica né con il III ventricolo attraverso l'acquedotto di Silvio, né con le cisterne della base attraverso i forami di Luschka e Magendie, tipico delle derivazioni di lunga durata, degli idrocefali post infettivi o dei pazienti con ripetute infezioni dello shunt. [13]

1.6. CLINICA, DIAGNOSI E TERAPIA

CLINICA

I segni e sintomi dell'idrocefalo variano secondo l'età del paziente e l'età di insorgenza.

INFANTI



Figura 17 – Illustrazione di un infante con prominente idrocefalia.

Segni e sintomi tipici dell'idrocefalo dell'infanzia sono:

- aumento rapido delle dimensioni della testa
- fontanelle rilevate o tese
- vomito
- sonnolenza
- irritabilità
- scarso appetito
- convulsioni
- "segno del sole calante" (occhi rivolti verso il basso)

- deficit di tono muscolare e forza
- responsività al tatto.

BAMBINI PIU' GRANDI

I segni e sintomi tipici sono:

- anormale ingrandimento della testa
- cefalea
- nausea o vomito
- febbre
- ritardi nel parlare o camminare
- regressione nelle abilità già apprese
- visione offuscata o diplopia
- mancanza di equilibrio
- mancanza di coordinazione
- irritabilità
- cambiamento di personalità
- problemi di attenzione
- diminuzione del rendimento scolastico
- scarso appetito
- convulsioni
- sonnolenza
- difficoltà a rimanere svegli o a svegliarsi.

GIOVANI E ADULTI

In questo gruppo ritroviamo:

- cefalea

- difficoltà a rimanere svegli o a svegliarsi
- mancanza di coordinazione
- mancanza di equilibrio
- perdita del controllo vescicale o urgenza urinaria
- problemi di visione
- declino nella memoria, concentrazione e altre abilità di pensiero che potrebbero interessare la performance sul luogo di lavoro.

ANZIANI

Segni e sintomi sono:

- perdita del controllo vescicale o urgenza urinaria
- perdita di memoria
- progressiva perdita della capacità di ragionamento e pensiero
- difficoltà nella marcia, spesso descritte come “sensazione di rimanere ancorati al terreno”
- mancanza di coordinazione o equilibrio
- movimenti globalmente rallentati. [14] [15]

DIAGNOSI

La diagnosi di idrocefalo si basa sull'accurata anamnesi condotta dal medico, un esame obiettivo generale, un esame obiettivo neurologico e test di imaging cerebrale.

L'esame obiettivo neurologico sarà volto a testare: i riflessi, il tono muscolare, la sensibilità tattile e dolorifica, la visione e i movimenti oculari,

l'udito, la coordinazione, l'equilibrio, lo stato mentale e l'umore.

All'imaging è di frequente riscontro una ventricolomegalia causata dall'eccesso di liquido cefalo – rachidiano.

Negli infanti è possibile utilizzare l'ecografia come primo esame, essendo relativamente semplice e sicura. Si pone la sonda ecografica sulla fontanella al vertice della testa.

In caso di diagnostica ecografica in gravidanza, è possibile diagnosticare un'eventuale condizione di idrocefalo del nascituro.

La risonanza magnetica, invece, non somministrando radiazioni ionizzanti è un mezzo piuttosto sicuro e preciso per visualizzare il parenchima cerebrale e in genere i tessuti molli. In questo caso, non solo ci può dare indicazione sulla presenza di un idrocefalo, ma può anche rivelarne la causa, se ad esempio si tratta di un idrocefalo ostruttivo.

Permette, inoltre, di visualizzare un eventuale riassorbimento transependimale.

È possibile che sia necessario l'utilizzo di una sedazione generale nel caso di infanti e bambini.

La tomografia computerizzata, anche se di minor valore per la visualizzazione delle strutture parenchimatose, ci permette di stimare con una certa accuratezza il grado di dilatazione ventricolare.

Fondamentale è anche la misurazione della pressione intracranica, effettuata mediante l'inserimento all'interno del ventricolo laterale destro di un trasduttore attraverso un foro di trapano effettuato sul punto di Kocher.

Possono essere utili anche studi della dinamica liquorale o prove di deprivazione/infusione liquorale (per la cui trattazione si rimanda al capitolo dedicato). [16] [17] [18]

TRATTAMENTO

Fino agli anni '50 non disponevamo di strumenti atti a trattare l'idrocefalo. Fu poi inventato il primo drenaggio liquorale, che fu utilizzato per mettere in comunicazione i ventricoli cerebrali con l'atrio di destra, preferendolo alla vena giugulare, in quanto, avendo quest'ultima un flusso meno turbolento, poneva un maggior rischio di formazione di trombi.

Si è poi passati, negli anni, a effettuare delle derivazioni ventricolo – peritoneali, drenando così il liquor all'interno del peritoneo, che, possedendo una grande capacità assorbente, permette di eliminare i fluidi in eccesso.

Nei bambini si poneva il problema dell'accrescimento, in quanto, aumentando le dimensioni corporee, il catetere utilizzato risaliva verso l'alto spostandosi dalla sua originaria sede. Si è quindi iniziato a introdurre un catetere di lunghezza maggiore nei bambini, in modo da impedirne la risalita durante l'accrescimento. [19] [20] [21]

Per una trattazione più approfondita del trattamento chirurgico dell'idrocefalo e delle relative complicanze si rimanda al capitolo sul trattamento dell'idrocefalo cronico dell'adulto.

2.1 DEFINIZIONE

Per idrocefalo cronico dell'adulto si intende un disordine che si sviluppa di solito negli individui di età avanzata, dovuto ad alterata produzione, circolazione o assorbimento del liquido cefalo – rachidiano e caratterizzato da sintomatologia progressivamente ingravescente. I sintomi cardine sono la demenza, l'instabilità della marcia e l'incontinenza urinaria.

In passato ci si riferiva a questa patologia come "idrocefalo normoteso". Questa definizione era dovuta al fatto che, alla misurazione manometrica mediante puntura lombare della pressione liquorale, quest'ultima risulta normale.

Una misurazione in continuo, invece, rivela la presenza di onde di elevata pressione, in particolare durante il sonno REM. [22]

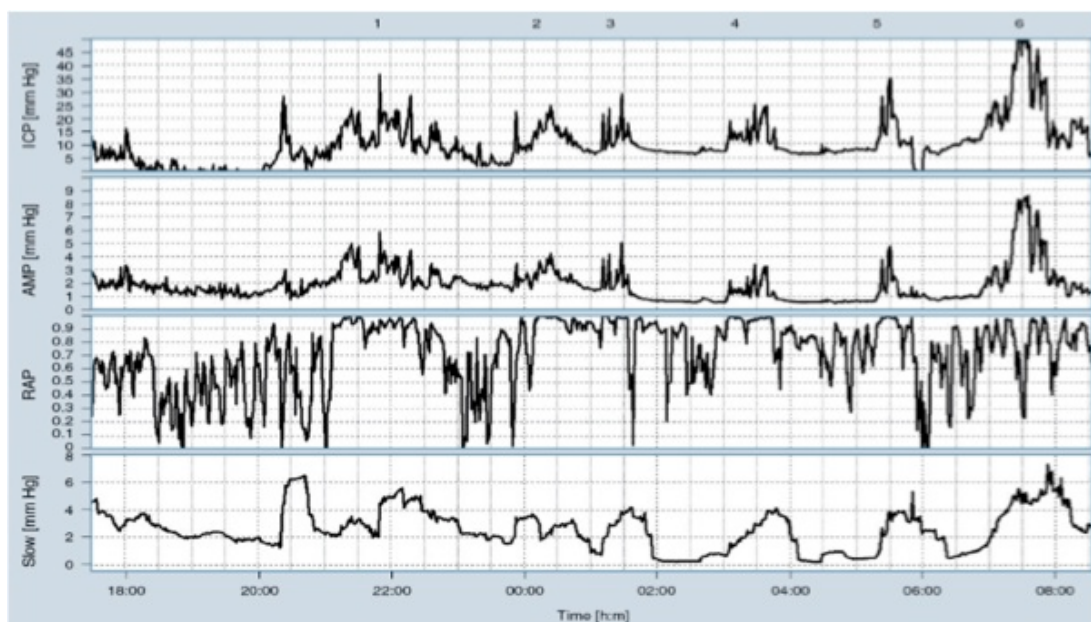


Figura 18 – Grafico che mostra la presenza di picchi di pressione liquorale notturni nei pazienti affetti da idrocefalo cronico dell'adulto.

Tali onde prendono il nome di *B – waves* (onde – B), descritte per la prima volta da Hering, Traube e Mayer nel diciannovesimo secolo in soggetti normali. Si tratta di elevazioni pressorie intermittenti e ritmiche, con frequenza di 0,5 – 2 al minuto. [23]

Uno studio effettuato da Krauss e collaboratori ha evidenziato come i pazienti affetti da idrocefalo cronico dell'adulto, presentassero onde irregolari, con picchi più elevati di quelli dei soggetti di controllo e di quelli ottenuti con registrazioni diurne.

Inoltre, a seconda della fase del sonno in cui il soggetto si trovava, la morfologia delle onde subiva delle variazioni. [24]

Per queste motivazioni si ritiene più accurato parlare di idrocefalo cronico dell'adulto piuttosto che di idrocefalo normoteso.

2.2. EPIDEMIOLOGIA

A causa della mancanza di criteri diagnostico – terapeutici universalmente riconosciuti, l'epidemiologia dell'idrocefalo cronico dell'adulto è di difficile valutazione.

Kiefer riporta che l'incidenza è di 0,2 – 5,5 nuovi casi ogni 100000 individui all'anno e la prevalenza di 0,003% negli under 65 e di 0,2 – 2,9% negli over 65. [25]

In Giappone sono stati eseguiti alcuni studi epidemiologici basati su imaging di risonanza magnetica, stimando i soggetti con possibile idrocefalo cronico dell'adulto.

La prevalenza viene stimata tra 1,9 e 2,9% negli over 65 e 0,5% negli over 61, ottenendo così una media di 1,1%. Si tratta però sicuramente di un dato sottostimato, data la mancata esecuzione di test più specifici.

Sulla base di uno studio effettuato in Norvegia e basato sul numero di shunt effettuati, la prevalenza è 21,9/100000. [26]

Sarebbe necessario unificare l'iter diagnostico e analizzare i dati di popolazione in modo più accurato.

2.3. EZIOPATOGENESI

Molto spesso ci si riferisce a questa patologia come idrocefalo cronico dell'adulto idiopatico, essendo la patogenesi della malattia pressoché sconosciuta.

Dal momento che i pazienti beneficiano del trattamento chirurgico di shunt, è plausibile che sia implicato un disturbo della circolazione liquorale.

È possibile che si tratti di una patologia "multieziologica" ma sono necessari studi ulteriori per chiarirne l'esatta patogenesi. [26]

Cercheremo quindi, attraverso una revisione della letteratura, di delineare un quadro generale dell'opinione scientifica al riguardo nel corso degli anni, fino ad arrivare alle teorie più recenti.

Agli inizi degli anni '90 si è fatta strada l'idea che potesse esistere una correlazione tra la patologia e la presenza di infarti nella sostanza bianca profonda emisferica, che causerebbero una diminuzione delle forze tensionali delle aree periventricolari. [27]

Questo implica che la patogenesi dell'idrocefalo cronico dell'adulto possa comprendere un disordine parenchimale piuttosto che del liquido cefalo – rachidiano e del suo riassorbimento. [28]

Wilson, nel 2007, ha messo in evidenza la relazione tra idrocefalo congenito dell'infanzia e idrocefalo cronico dell'adulto mediante l'analisi della circonferenza cranica dei pazienti. Ha dimostrato che un numero di pazienti maggiore di quello atteso presentava una circonferenza superiore alla media.

Ne è stato quindi dedotto che una porzione dei casi di idrocefalo cronico dell'adulto è il risultato dello scompenso di una forma di idrocefalo già presente e clinicamente silente. [29]

L'anno seguente è stato pubblicato uno studio in cui emergeva che, nel 95% dei pazienti analizzati, era presente un flusso retrogrado nella vena giugulare interna, contro il 23% dei controlli sani. Questo fenomeno potrebbe contribuire alla patogenesi dell'idrocefalo cronico dell'adulto. [30]

Nel 2000 Bateson ha sottolineato il fatto che la compliance vascolare venosa dei pazienti affetti era minore del valore normale e molto minore di quelli che presentavano atrofia cerebrale o con storia di precedente ischemia. [31]

Nel 2008 ha pubblicato un ulteriore studio in cui ha affermato che le alterazioni della compliance vascolare e il conseguente ridotto ritorno venoso attraverso il seno sagittale superiore possano contribuire alla patogenesi della malattia. [32]

Chrysikopoulos, in un articolo pubblicato nel 2009, ha preso in considerazione alcuni aspetti della produzione, circolazione e dinamica liquorale.

Durante la sistole cardiaca, aumentando la quantità di sangue all'interno della scatola cranica, si ha una certa compressione dei ventricoli da parte dell'encefalo, il quale si espande, e quindi si ha una spinta verso il basso del liquor.

In diastole, invece, poiché si ha un netto efflusso venoso, il volume dell'encefalo diminuisce, permettendo al liquor di entrare nel cranio e circolare verso l'alto.

Per il passaggio di liquor da un compartimento ad un altro è necessario che il ricevente presenti una bassa pressione e spazio disponibile. Ci si aspetterebbe quindi che ci sia una sincronia sistole – diastolica fra camere comunicanti, altrimenti si avrebbe un blocco funzionale della circolazione liquorale.

Lo stesso deve avvenire all'interno dei ventricoli stessi, una contrazione uniforme durante la sistole ventricolare permette la circolazione del liquor.

Viene da sé che se queste onde non sono perfettamente coordinate, si avrà un'alterata propulsione del liquido cefalo – rachidiano.

Inizialmente il disturbo potrà interessare solo un ventricolo, per estendersi poi all'intero sistema.

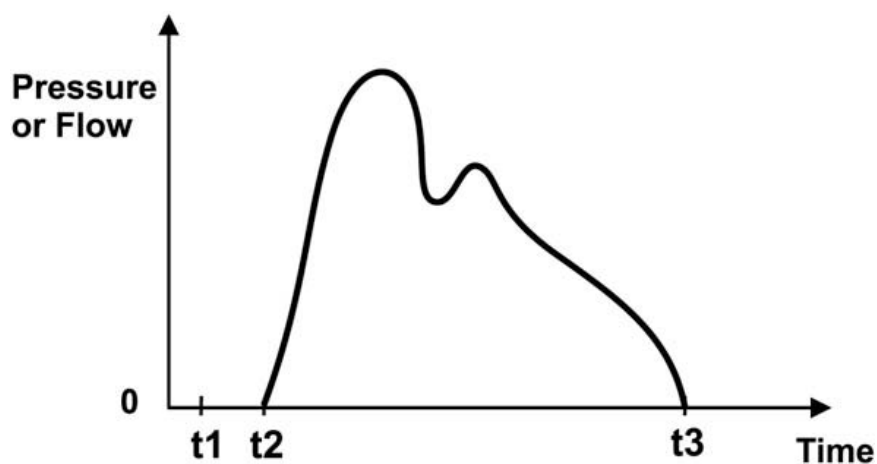


Figura 19 – Grafico che mostra la variazione del flusso liquorale in corrispondenza della sistole ventricolare cardiaca; t_2 = inizio della sistole, t_3 = fine della sistole.

I fattori necessari per una normale sistole ventricolare sono un parenchima sano, un apporto sanguigno adeguato e un'emodinamica cerebrale normale, più specificamente quando arriva il sangue, quanto scorre veloce, quanto ne scorre nelle varie parti dell'encefalo e la sua pressione di perfusione.

Si capisce quindi quale enorme gruppo di alterazioni si possa ritrovare alla base della modificazione di questi parametri e possa contribuire alla patogenesi della patologia da noi trattata. [33]

Negli anni successivi si è posto l'accento su una possibile eziologia genetico – ereditaria dell'idrocefalo cronico dell'adulto.

Takahashi ha descritto il primo caso di una famiglia con 4 pazienti affetti dalla patologia nel corso di tre generazioni e altri 4 con diagnosi probabile. Questa distribuzione ricalca quella delle patologie a trasmissione autosomica dominante e lascia pensare a una componente familiare della malattia. [34]

Cusimano invece ha riportato il caso di due sorelle, entrambe affette, sottoposte a derivazione ventricolo – peritoneale ed entrambe migliorate dal punto di vista clinico. [35]

Si arriva quindi a uno studio del 2011 in cui è descritta una perdita del numero di copie del gene SFMBT1 nella metà degli individui con ventricolomegalia associata a sintomi tipici di idrocefalo cronico dell'adulto analizzati; nella popolazione di controlli la frequenza riscontrata è stata di 1/100. [36]

McGirr ha invece riscontrato una prevalenza della patologia nel 7,1% dei parenti di primo grado dei pazienti affetti, contro lo 0,7% dei controlli. [37]

Donbrowski, ha dimostrato l'influenza dello spazio liquorale sulla reattività vascolare. Nei pazienti analizzati è stato riscontrato un cambiamento della pulsatilità vasale in seguito a test di sottrazione liquorale. [38]

2.4. SEGNI E SINTOMI

L'idrocefalo cronico dell'adulto è caratterizzato da una triade sintomatologica, la così detta triade di Hakim e Adams, che comprende un disturbo della deambulazione, incontinenza urinaria e demenza.

Non tutti i pazienti sviluppano tutti e tre i sintomi. Sono inoltre riportati nella letteratura sintomi accessori come letargia, apatia, alterazioni dello stato di veglia e disturbi visuospaziali.

DISTURBO DELLA DEAMBULAZIONE

Si tratta del sintomo più precoce e più comune, tanto che si verifica nel 90% dei casi.

Sono state formulate alcune teorie patogenetiche a riguardo, come ad esempio una compressione delle fibre della capsula interna da parte di un terzo ventricolo dilatato.

L'assenza di segni di sofferenza del primo motoneurone o di disturbi all'arto superiore ha però screditato la teoria.

Un danno piramidale potrebbe rappresentare lo stadio finale della progressione delle lesioni di un idrocefalo cronico dell'adulto che non può più essere risolto chirurgicamente.

La marcia in questi pazienti è caratterizzata da movimenti lenti e poco sicuri. I vari autori la descrivono come abasia, aprassia della marcia, disprassia e atassia.

Un'analisi computerizzata ha evidenziato una diminuzione dell'altezza, dell'ampiezza e della frequenza del passo, oltre che dei movimenti pelvici.

All'elettromiografia in alcuni pazienti è stata osservata una maggiore scarica dei muscoli antagonisti o un aumento della durata della contrazione.

Bugalho e Guimaraes hanno studiato le caratteristiche cliniche della marcia di 15 pazienti affetti da idrocefalo cronico dell'adulto; dal loro lavoro sono emerse le seguenti caratteristiche, indicate con frequenza decrescente:

- falcata corta e lentezza
- mancanza di equilibrio
- trascinamento dei piedi
- anormale postura e aggiustamenti posturali
- freezing.

In aggiunta a quanto già detto, può essere presente un'alterazione della motilità fine, come un tremore delle mani o una disgrafia, indice di interessamento della corteccia premotoria frontale. [39]

INCONTINENZA URINARIA

Non tutti i pazienti soffrono di incontinenza urinaria, questo disturbo può infatti presentarsi come urgenza minzionale più che vera e propria incontinenza.

Studi urodinamici hanno dimostrato che la principale ragione di disfunzione urinaria sembra essere un'iperattività detrusoriale.

Sakakibara et al. hanno analizzato 42 pazienti idrocefalici con età maggiore di 60 anni che presentavano almeno uno dei tre sintomi della caratteristica triade.

Il 95,2% dei pazienti presentava, appunto, iperattività detrusoriale, dato che nei precedenti studi si assestava tra il 63 e il 100%.

Sebbene questo disturbo sia tutt'altro che raro nella popolazione generale, una prevalenza così elevata fa presupporre un alterato controllo autonomico dovuto all'idrocefalo cronico dell'adulto.

La normale minzione è controllata dal riflesso bulbo – spinale, che coinvolge il grigio periacqueduttale, il centro pontino della minzione e il midollo spinale, che è tonicamente inibito da strutture corticali superiori come la corteccia frontale e i nuclei della base.

I pazienti con idrocefalo cronico dell'adulto presentano una ipoperfusione del lobo frontale e una densità ridotta di recettori dopaminergici D2, possibile substrato per l'alterazione minzionale. [40]

DEMENZA

Si ritiene che l'idrocefalo cronico dell'adulto sia implicato nel 5% dei casi di demenza.

In questi casi si manifesta come una sindrome frontale sottocorticale, in cui i deficit includono perdita di memoria, diminuzione dell'attenzione, difficoltà nel programmare le azioni, lentezza di pensiero e apatia.

Possono presentarsi anche discalculia, disorientamento, depressione o ansietà.

Alcuni autori riportano anche allucinazioni, delirium e sintomi Korsakoff – simili, disforia, confabulazione, aggressività e agitazione.

Il quadro entra in diagnosi differenziale sicuramente con la demenza di Alzheimer e la malattia di Biswanger; in questo ultimo caso i pazienti presentano spesso anche le stesse alterazioni alla risonanza magnetica, come la ventricolomegalia e alterazioni di intensità della sostanza bianca. [41]

2.5. DIAGNOSI CLINICO – RADIOLOGICA

La diagnosi di idrocefalo cronico dell'adulto si basa essenzialmente sulla valutazione della sintomatologia.

A questo si associa, come elemento coadiuvante, lo studio radiologico dell'encefalo effettuato mediante risonanza magnetica e tomografia computerizzata, oltre ad altre indagini più complesse come l'imaging con tensore di diffusione.

Si possono, inoltre, utilizzare indagini bioumorali e tecniche di medicina nucleare.

Questi elementi ci consentono di suddividere i pazienti in tre gruppi:

- diagnosi probabile
 - età maggiore di 40 anni
 - sintomi insorti da almeno 3 mesi in maniera non acuta
 - pressione di apertura compresa tra 70 e 245 mmH₂O
 - indice di Evans (diametro corni frontali/diametro intracranico misurato allo stesso livello) maggiore di 0,3
 - aumento di dimensioni del corno temporale del ventricolo laterale
 - alterazioni periventricolari del segnale
 - edema periventricolare
 - angolo callosale > 40°.
- diagnosi possibile
 - età minore di 40 anni
 - sintomi da meno di 3 mesi e non progressivi

- pressioni anormali
- atrofia corticale tale da determinare ventricolomegalia.
- diagnosi improbabile
 - papilledema
 - assenza di ventricolomegalia
 - assenza di sintomi. [42]

VALUTAZIONE CLINICA

L'esame clinico del paziente con sospetto idrocefalo cronico dell'adulto consiste nel valutare la marcia, il coinvolgimento della sfera cognitiva e l'incontinenza.

Le metodiche utilizzate sono rispettivamente:

- "time walking test", mediante il quale si cronometra il tempo necessario al paziente per percorrere camminando una distanza di 25 – 50 metri, il tempo di dietro front e il numero di passi necessari all'inversione di marcia.
- "mini mental state examination", costituito da trenta *item* (domande), che fanno riferimento a sette aree cognitive differenti:
 - orientamento nel tempo
 - orientamento nello spazio
 - memorizzazione di parole
 - attenzione e calcolo
 - rievocazione
 - linguaggio
 - prassia costruttiva.

Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30.

Un punteggio uguale o inferiore a 18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; un punteggio compreso tra 18 e 24 è indice di una compromissione da moderata a lieve, un punteggio pari a 25 è considerato borderline, da 26 a 30 è indice di normalità cognitiva.

Le indicazioni sono comunque orientative, essendo presenti dei fattori di taratura legati all'età e alla scolarità del soggetto.

- valutazione anamnestica, spesso in collaborazione coi familiari. [43]

Accanto a questo tipo di valutazione si accosta quella radiologica, che, mediante l'analisi di alcuni parametri alla RMN e alla TC, ci permette di coadiuvare il sospetto diagnostico.

Si passa poi alla misurazione della pressione liquorale e alla sottrazione di un bolo di liquor tramite puntura lombare ("*tap test*"), di solito di 30 – 50 ml, con rivalutazione clinica a sette giorni. [44]

Un test utile nella valutazione più approfondita di questi pazienti è il *drenaggio liquorale continuo*, che prevede la sottrazione di 10 ml all'ora per 48 – 72 ore consecutive, con l'intento di simulare l'effetto che un eventuale shunt andrebbe a produrre.

Si tratta senza dubbio di un test specifico e sensibile, il "gold standard" in questa situazione, ma di difficile esecuzione e piuttosto invasivo. [45]

Si può inoltre effettuare un *test di infusione*, il quale ci permette di valutare la capacità di riassorbimento del liquor.

Sotto anestesia locale viene inserito un ago nello spazio liquorale spinale e, utilizzando una pompa di infusione a pressione continua, si infonde ringer lattato alla velocità di 1 ml al minuto per 30 minuti.

È quindi possibile visualizzare su un monitor le onde pulsatili liquorali e la pressione liquorale.

Possono inoltre essere misurati l'assorbimento liquorale e l'elastanza intracranica. Quest'ultimo parametro sembra correlare molto bene con l'outcome dopo l'intervento chirurgico, argomento che verrà approfondito nel capitolo a esso dedicato. [46]

RADIOGRAFIA

L'esame radiografico, costituito dalla pneumoencefalografia, è stato completamente soppiantato da TC e RMN.

Riveste, ormai, un ruolo puramente storico.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

La TC è il primo esame effettuato in questi pazienti, serve a valutare la presenza di ventricolomegalia, che può anche essere provocata da atrofia corticale.

In quest'ultimo caso si ha un maggiore ingrandimento dei tre corni dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo piuttosto che del quarto.

0	Non patologico
1	Lieve – moderata dilatazione
2	Severa dilatazione

Figura 20 – Grading della ventricolomegalia

Si può documentare anche un riassorbimento transependimale periventricolare in regione frontale e occipitale, ma è un reperto infrequente e può essere dovuto a un generale quadro microangiopatico. [47] [48]

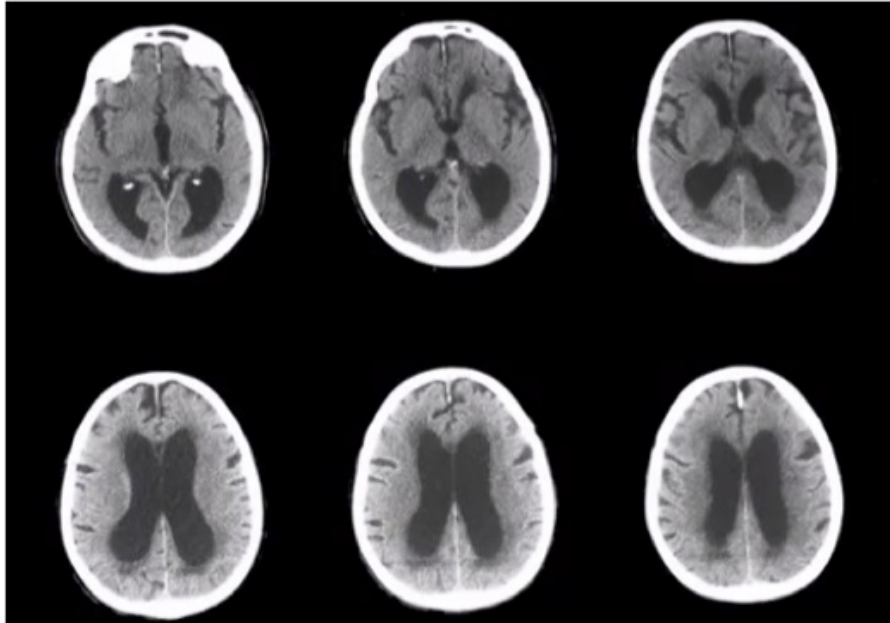


Figura 21 – Esame di tomografia computerizzata in un paziente con idrocefalo cronico dell'adulto.

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE E CINE – RM

Ci permette di valutare la ventricolomegalia, l'atrofia ippocampale e tutto ciò che si evidenzia anche alla TC.

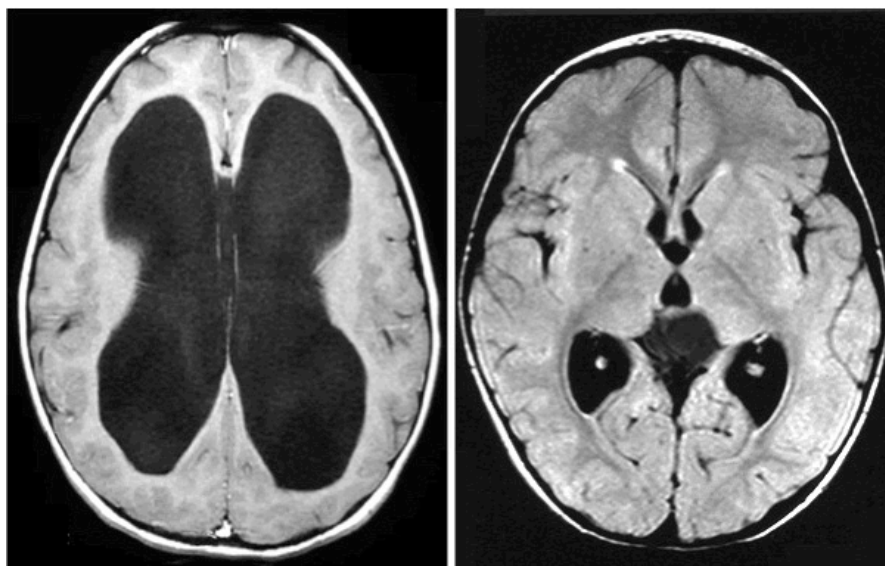


Figura 22 – Esame di risonanza magnetica nucleare in un paziente con idrocefalo cronico dell'adulto.

Tsunoda pubblica nel 2000 uno studio sul VV/ICV ratio, ossia il rapporto tra il volume ventricolare e il volume intracranico occupato da liquor, aumentato in questi pazienti più del 30% rispetto ai controlli. [49]

La cine – RM, invece, è una metodica che sfrutta la formazione di un gradiente perpendicolare all'area di un condotto, in questo caso l'acquedotto di Silvio.

Attraverso lo studio della fase dei protoni di idrogeno che si muovono all'interno del condotto è possibile, effettuando diverse acquisizioni per ciclo cardiaco, determinarne la velocità in base alla differenza di fase (questa metodica prende anche il nome di phase – RM).

Si possono valutare quindi diversi parametri:

- parametri temporali come il “time to peak”, riguardo il quale, però, non si sono rilevate differenze sostanziali tra i pazienti affetti da idrocefalo cronico dell'adulto e individui sani.

- velocità di picco attraverso l'acquedotto di Silvio, che dipenderà ovviamente dal diametro di quest'ultimo al livello della misurazione e dall'angolazione del piano assiale considerato.
- stroke volume, che nel soggetto sano dovrebbe attestarsi attorno a 10,5 microL ma è influenzato dalla frequenza cardiaca, al contrario, ad esempio, del flusso liquorale medio, che considera il volume di liquido cefalorachidiano che attraversa l'acquedotto durante tutto il ciclo cardiaco.

Lo stroke volume sembra correlare con l'outcome, apparentemente migliore in pazienti con valori superiori a 42 microL.

- ampiezza pulsatile del flusso liquorale, che ci dà un'idea della velocità liquorale netta in ogni momento del ciclo cardiaco. [50] [51]

IMAGING CON TENSORE DI DIFFUSIONE

Mediante l'utilizzo di questa metodica, nei pazienti affetti da idrocefalo cronico dell'adulto, sono state ritrovate alterazioni di due parametri:

- anisotropia frazionale, un valore scalare compreso tra 0 e 1 che descrive il grado di anisotropia di un processo di diffusione; un valore di 0 significa che la diffusione è isotropica, cioè uguale in tutte le direzioni, un valore di 1, invece, significa che la diffusione si verifica solo lungo un asse ed è limitata nelle altre direzioni.
- coefficiente di diffusione apparente, che misura l'entità della diffusione delle molecole d'acqua all'interno di un tessuto.

In questi pazienti l'anisotropia frazionale aumenta in determinate aree come il braccio posteriore della capsula interna (dove però tende a normalizzarsi dopo lo shunt) e nel corpo del corpo calloso; diminuisce invece nel forceps

minor (dove correla con la gravità della sintomatologia), nella radiazione talamica anteriore e nelle regioni sottocorticali. [52] [53]

Kanno et al. hanno documentato nel 2010 una correlazione tra il grado di alterazione della marcia e la variazione di anisotropia frazionale nel braccio posteriore della capsula interna e sotto l'area motoria supplementare di sinistra.

Il coefficiente di diffusione apparente sembra invece aumentare nelle regioni periventricolari e diminuire nel corpo del corpo calloso. [54]

TECNICHE DI MEDICINA NUCLEARE

Queste metodiche rivestono un ruolo minore nella diagnosi di idrocefalo cronico dell'adulto, anche se un aspetto interessante è stato descritto alla SPECT da Sasaki et al., ossia una diminuzione del flusso sanguigno a livello frontale e pericalloso.

BIOMARKER

Si sono ricercati a lungo dei marcatori sierici in grado di correlare con lo sviluppo di idrocefalo cronico dell'adulto ma i dati rilevati non sono dirimenti.

Sembra verificarsi una diminuzione di proteina precursore dell'amiloide (APP) e di beta amiloide nei soggetti affetti.

La proteina tau, invece, sembra aumentare a partire da un anno dall'insorgenza della malattia.

Altri marcatori potenzialmente correlati sembrano essere il tumor necrosis factor, il lattato, la sulfatide e le proteine dei neurofilamenti.

È interessante lo studio del rapporto tra proteina tau e beta amiloide, che aumenta in patologie come il morbo di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative, e sembra essere associato a una minore risposta allo shunt. [55] [56]

2.6. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Effettuare una corretta diagnosi differenziale in caso di sospetto di idrocefalo cronico dell'adulto è un obiettivo assai complesso, in quanto, non solo la sintomatologia di questa patologia si sovrappone in gran parte con quella di altre demenze, ma, spesso, questi pazienti, presentano contemporaneamente più patologie.

È tutt'altro che raro, per esempio, ritrovare un paziente con la caratteristica triade sintomatologica di Hakim e con un quadro di demenza vascolare multi – infartuale.

Sintomi unilaterali nell'idrocefalo cronico dell'adulto indicano sempre un qualche tipo di comorbidità.

Si possono quindi definire dei fattori che rendono meno probabile la diagnosi di idrocefalo cronico dell'adulto:

- pressione liquorale alla puntura lombare > 25 cm d'acqua
- età al di sotto dei 40 anni
- sintomi asimmetrici o transitori
- deficit corticali (afasia, aprassia o paresi)
- demenza progressiva senza disturbi della marcia
- sintomi non progressivi.

Riportiamo nella tabella seguente le principali differenze tra l'idrocefalo cronico dell'adulto e le altre demenze con cui entra in diagnosi differenziale.

[57]

Patologia	Caratteristiche comuni all'idrocefalo cronico dell'adulto	Caratteristiche atipiche per l'idrocefalo cronico dell'adulto
Demenza di Alzheimer	Tipicamente associata a disturbi della marcia	I disturbi della marcia compaiono quando la demenza è moderatamente severa; presenti deficit corticali focali
Demenza fronto-temporale		Cambiamenti di personalità, disturbi psichiatrici: impulsività, disinibizione, instabilità emotiva, afasia; non presenti disturbi motori né di continenza
Demenza a corpi di Lewy	Disturbi della marcia e demenza	Allucinazioni visive, manie, funzioni cognitive marcatamente fluttuanti
Malattia di Parkinson	Bradicinesia, tremore a volte presente anche nell'idrocefalo cronico dell'adulto	Tremore a riposo, esordio unilaterale, la velocità del movimento può essere aumentata grazie alla somministrazione di stimoli esterni

Paralisi sopranucleare progressiva	Sintomatologia tipo frontale, disturbi della marcia e delle funzioni esecutive	Paralisi pseudobulbare, paresi dello sguardo verso l'alto
Degenerazione corticobasale		Sintomi asimmetrici, disturbo dell'integrità dell'identità corporea, aprassia, paresi dello sguardo verso l'alto, deficit sensoriali corticali, perdita severa del controllo posturale
Complesso AIDS – demenza	Rallentamento psicomotorio, disturbi della memoria, della concentrazione e della marcia (dovuti alla mielopatia da HIV)	Sierologia positiva per HIV
Depressione correlata all'età	Pseudodemenza, risultati dei test neuro – psicologici molto simili a quelli dell'idrocefalo cronico dell'adulto	Ruminazione depressiva a causa della frequente comorbidità con demenza vascolare
Demenza vascolare	Disturbi del pensiero, disturbi delle funzioni esecutive	Sintomi asimmetrici e talvolta transitori, con lesioni obiettivabili

Figura 23 – Tabella sulla diagnosi differenziale tra idrocefalo cronico dell'adulto e demenze.

Uno strumento che può fornire un aiuto nella diagnosi differenziale tra l'idrocefalo cronico dell'adulto e le altre demenze è, come descritto da Kim e collaboratori, l'imaging con tensore di diffusione.

Analizzando 16 pazienti con idrocefalo cronico dell'adulto, 10 con demenza di Alzheimer, 10 con demenza vascolare e 20 soggetti sani di controllo, è stato dimostrato che i pazienti con idrocefalo cronico dell'adulto presentavano un'anisotropia frazionale, nel braccio posteriore della capsula interna, significativamente più alta di quella di tutti gli altri gruppi.

Si arrivava addirittura a una sensibilità dell'87,5% e a una specificità del 95,0%.

Il coefficiente di diffusione apparente sembra invece aumentare di più rispetto ai pazienti con demenza di Alzheimer e ai controlli, ma meno che nei pazienti con demenza vascolare. Le variazioni di questo parametro riguardavano le regioni di sostanza bianca periventricolare, il braccio anteriore della capsula interna e il fascicolo longitudinale superiore. [58]

2.7. TIPOLOGIE DI TRATTAMENTO

La terapia medica, basata sull'utilizzo di acetazolamide e punture lombari ripetute, non riveste un ruolo importante nel trattamento a lungo termine dell'idrocefalo cronico dell'adulto, se non come misura temporanea prima dell'intervento chirurgico.

La tecnica chirurgica maggiormente utilizzata è l'inserimento di uno shunt in grado di drenare il liquor in eccesso.

La terzoventricolostomia endoscopica (TVE) rappresenta un trattamento marginale e non tutti sono concordi nel riconoscere la sua efficacia in caso di idrocefalo cronico dell'adulto.

Un altro intervento poco praticato è la coagulazione endoscopica dei plessi corioidei. [59]

SHUNT

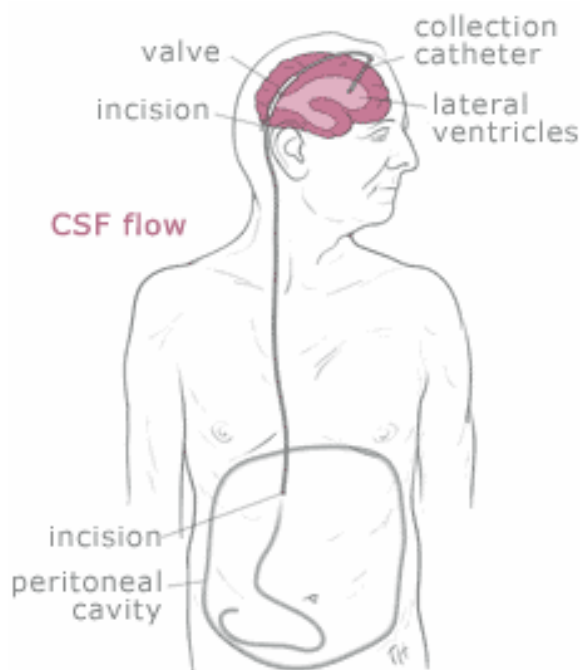


Figura 24 – Il sistema di shunt.

Tra i diversi tipi di shunt, il più utilizzato è sicuramente quello *ventricolo – peritoneale*.

Un catetere è inserito in uno dei ventricoli laterali, solitamente con un approccio occipitale o frontale, e poi viene connesso a un sistema di derivazione extracranico.

La traiettoria ideale del catetere intraventricolare dovrebbe evitare

tutte le zone funzionali sul suo percorso oltre ai plessi corioidei.

Si sta diffondendo sempre più l'abitudine di effettuare questo intervento sotto guida stereotassica o sotto radiologica.

Un tipo di shunt che si adatta bene a condizioni di elevata pressione liquorale con diminuita dimensione ventricolare è lo *shunt lombo – pleurico o lombo – peritoneale*.

Nobumasa e Bloch riportano un tasso di miglioramento dopo l'intervento di shunt lombo – peritoneale rispettivamente del 91,2% in senso globale e dal 100% al 46% se considerati i vari sintomi singolarmente.

Questo intervento è controindicato in pazienti con idrocefalo ostruttivo, ma utile anche in altre patologie come le perdite di liquido cefalo – rachidiano spinali o craniche, siringomielia ecc. [60] [61]

Lo *shunt ventricolo – atriale* può costituire un'opzione per i pazienti con forte obesità o precedenti multipli interventi addominali.

Altri shunt più inusuali sono il *Torkildsen* (dai ventricoli alle cisterne liquorali) e il *Sinushunt* (dai ventricoli ai seni venosi).

È ormai comune l'inserimento nel sistema di drenaggio di una valvola regolabile o attraverso la pressione di apertura o attraverso il flusso.

Possono essere inseriti anche degli antisifoni atti a prevenire l'iperdrenaggio.

Il reservoir, invece, è una piccola camera di raccolta per il liquido cefalo – rachidiano, che permette, attraverso una puntura percutanea, di prelevare campioni per analisi future. [62] [63]

TERZOVENTRICOLOSTOMIA ENDOSCOPICA

La terzoventricolostomia endoscopica è una tecnica che implica il passaggio di un endoscopio flessibile o rigido attraverso il corno frontale di uno dei due ventricoli laterali direttamente nel terzo ventricolo.

Il vantaggio di questo intervento è che rispetto a uno shunt viene evitata la morbidity riguardante le infezioni e il rischio di dover effettuare una revisione chirurgica.

Alcuni pazienti con idrocefalo cronico dell'adulto presentano una forma di stenosi acqueduttale relativa a esordio tardivo, causata dalla sproporzione dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo rispetto all'acquedotto di Silvio e al quarto ventricolo.

In questo caso la TVE può essere considerata. [64] [65]

Gangemi et al. riportano un miglioramento sintomatologico nel 72% dei pazienti operati con questa tecnica e un tasso di complicanze piuttosto basso (4%).

Hanno anche dimostrato che in caso di sintomi di recente insorgenza, prevalenza del disturbo di marcia sugli altri sintomi e leggero indebolimento mentale, il risultato della TEV è simile a quella dei più classici shunt. [66]

COMPONENTI DEL SISTEMA DI SHUNT

Uno shunt è generalmente composto di tre parti:

- un tubo prossimale, con diametro di 0,9 – 1,2 mm
- una valvola

- un drenaggio distale.

Allo stesso tempo i dispositivi di drenaggio possono essere classificati sulla base del meccanismo di controllo del drenaggio liquorale:

- valvole a pressione differenziale fissata, che si aprono e chiudono sulla base del gradiente pressorio tra i ventricoli o lo spazio subaracnoideo lombare e il peritoneo o l'atrio
- valvole a pressione differenziale regolabile, che funzionano allo stesso modo ma permettono la regolazione della pressione di apertura della valvola dall'esterno
- valvole regolanti il flusso, che si aprono e chiudono in modo da mantenere costante il flusso di liquido cefalo – rachidiano, noncuranti della differenza di pressione
- dispositivi accessori, come l'antisifone, che controllano il flusso e prevengono l'iperdrenaggio in posizione eretta.










Fixed-pressure valves	Flow-regulated valves	Programmable pressure valves
<ul style="list-style-type: none"> • Hakim Microprecision <ul style="list-style-type: none"> • 0-5 cm H₂O outflow resistance • Siphonguard (ball and cone) can prevent overdrainage • Codman (Johnson and Johnson) Company  • PS Medical <ul style="list-style-type: none"> • Injectable reservoir • Nonmetallic • Low-low, low, medium, and high pressure outflow available • Medtronic  • Chhabra <ul style="list-style-type: none"> • Low cost—widely used in developing world • Made in India • Mechanism: Z flow system of three balls  	<ul style="list-style-type: none"> • Delta <ul style="list-style-type: none"> • Delta Chamber opens for free flow if ICP high • Elastomer diaphragm mechanism • 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 levels available • Medtronic  • Orbit-Sigma OSV II <ul style="list-style-type: none"> • First flow-regulated valve • Three stage variable resistance mechanism • Magnet neutral/MRI safe • Integra  	<ul style="list-style-type: none"> • Strata <ul style="list-style-type: none"> • Ball/spring mechanism with magnet • Programmable/noninvasive • Incorporated Delta chamber • Medtronic  • Codman Hakim <ul style="list-style-type: none"> • Noninvasive programs among 18 preset levels • Ball/spring mechanism • Codman (Johnson and Johnson) Company  • Sophy <ul style="list-style-type: none"> • First adjustable valve • Siliconecoated polycarbonate chamber • Ball-cone mechanism with variable pressure spring • Sophysa  • Polaris <ul style="list-style-type: none"> • MRI compatible variable valve • Self-locking magnetic system • Sophysa 

Figura 25 – Tipologie di valvole disponibili.

Sulla base del loro meccanismo troviamo:

- valvole con membrana di silicone, che regola il flusso cambiando l'area del foro di uscita
- valvole costituite da una molla compressa da una sfera all'interno del cono che costituisce il foro di uscita
- valvola a mitra, costituita da un disco che forma un angolo di 45° con l'asse della valvola
- valvole a fessura prossimale o distale, in cui il flusso dipende dall'area della fessura aperta in silicone morbido
- valvole con diaframma, che stabilizzano il flusso a un certo grado di pressione. [4]

TECNICA CHIRURGICA

Nello *shunt ventricolo* – peritoneale, per convenzione, si effettua una puntura ventricolare frontale piuttosto che una occipitale.

Uno studio britannico ha mostrato che gli shunt frontali venivano posizionati con successo nel 67% dei casi, mentre quelli occipitali nel 52%. Questi dati sono però oggetto di discussione.

Si utilizza una guida stereotassica nei pazienti con distanza bifrontale minore di 40 mm o in caso di ventricoli piccoli.

Gli shunt sono inseriti in anestesia generale. Il paziente è posto in posizione supina in modo da collocare sullo stesso piano la mastoide, la clavicola e il processo xifoideo; questo rende più facile e più sicura la tunnellizzazione. Tutti i punti di pressione sono accuratamente protetti.

È fondamentale effettuare una profilassi contro le infezioni; si ritiene infatti che tutte le infezioni del sistema di shunt siano provocate dall'inoculazione di microrganismi al momento dell'intervento chirurgico.

È consigliabile rasare i capelli attorno all'area in cui si andrà a effettuare l'incisione per evitare che i capelli introducano batteri all'interno della ferita chirurgica.

A questo punto si passa alla preparazione dello scalpo con una soluzione antimicrobica e si marcano i siti di incisione.

È necessario porre particolare attenzione nell'evitare che tali soluzioni entrino in contatto con gli organi di senso o con le mucose a causa della loro elevata tossicità (sono stati, infatti, riportati casi di cecità o sordità).

Si posizionano quindi i teli chirurgici sterili per delimitare il campo operatorio.

Il punto di ingresso del catetere è identificato come "punto di Kocher", situato a 2,5 cm dalla linea mediana (all'incirca sulla linea medio – pupillare), circa 11 cm posteriormente al nasion. È importante mantenersi almeno 1 cm anteriormente alla sutura coronale per evitare la corteccia motoria. Solitamente si sceglie di effettuare l'incisione a destra.

Si effettua quindi un foro di trapano e, una volta coagulata la dura madre, si inserisce il catetere di circa 5 cm direzionandolo verso il canto mediale dell'occhio ipsilaterale.

Come conferma della puntura del ventricolo laterale si avrà una fuoriuscita vigorosa di liquido cefalo – rachidiano.

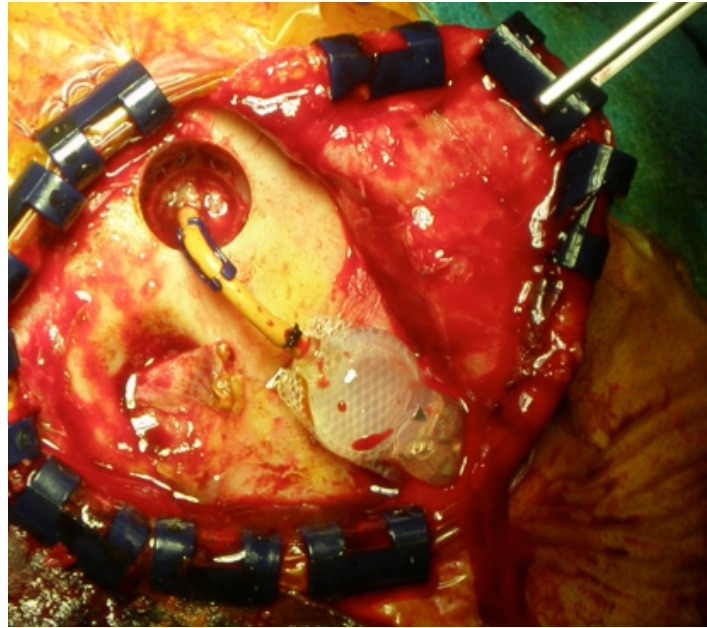


Figura 26 – Posizionamento della valvola nella tasca cutanea, si noti la presenza del catetere prossimale inserito nel ventricolo laterale.

È possibile eseguire uno studio preoperatorio mediante risonanza magnetica nucleare per definire traiettoria ed angolo di inserimento del catetere prossimale. [66]

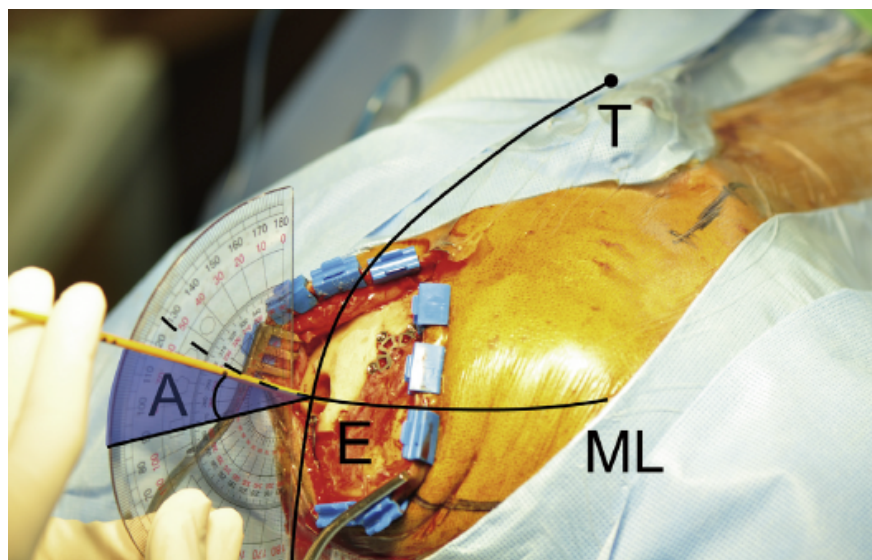


Figura 27 – Traiettoria di inserimento del catetere attraverso un foro di trapano effettuato sul punto di Kocher.

Per quanto riguarda il tempo addominale, si effettua una mini laparotomia sotto xifoidea (con un'incisione di circa 4 cm) e si identificano e incidono i vari strati, ossia la fascia del muscolo retto dell'addome e il peritoneo.

L'incisione del peritoneo deve essere effettuata con cura, per evitare che porzioni di intestino vengano danneggiate durante la procedura.

In caso di presenza di un'abbondante quantità di grasso omentale o di aderenze, è difficile stabilire con certezza se si è entrati nel peritoneo con il catetere. In questi casi, quindi, può rendersi necessario un ampliamento dell'incisione chirurgica per permettere l'esplorazione manuale.



Figura 28 – Tempo addominale della procedura di shunt ventricolo – peritoneale.

A questo punto si procede con la tunnelizzazione, che può essere effettuata in senso cranio – caudale o viceversa.

In entrambi i casi è necessario evitare di passare sotto la clavicola o le coste, profondamente nel collo o vicino al basicranio.

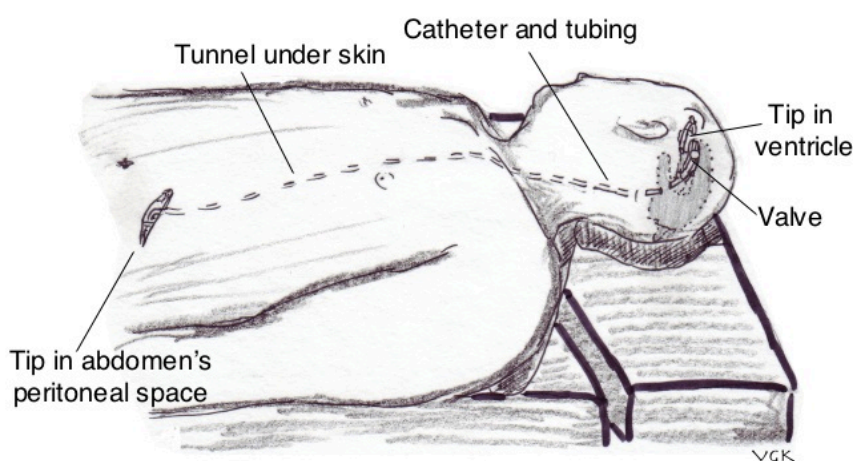
Si fanno piccoli movimenti rotatori avanti e indietro in modo da visualizzare l'avanzamento della punta dello strumento attraverso la cute e i tessuti sottocutanei.

Una volta che l'incisione sul cranio e quella addominale sono congiunte, si passa il catetere attraverso il tunnel neoformato.

È necessario formare una piccola tasca a livello dell'incisione sullo scalpo in modo da costituire un comodo alloggiamento per la valvola.

Prima di inserire il sistema di shunt è necessario assemblarlo e testarlo. Si effettuano dei nodi stretti e si tagliano i fili a una lunghezza minima.

Si fa passare all'interno del catetere del ringer lattato per evitare che la presenza di bolle d'aria ne ostruisca il lume.



Si connettono quindi le varie porzioni del sistema e si inserisce il catetere distale all'interno del peritoneo.

Figura 29 – Posizione del paziente per l'intervento di shunt ventricolo – peritoneale.

Si passa quindi ad una chiusura meticolosa dei siti di incisione e al posizionamento di una medicazione sterile.

Lo *shunt ventricolo – atriale*, invece, viene effettuato con tecnica percutanea modificata.

Si incannula sotto guida ecografica la vena giugulare interna, con un'incisione di solo 5 mm.

Sotto guida fluoroscopica si posiziona la punta del catetere nella porzione distale della vena cava superiore (non propriamente nell'atrio per evitare l'insorgenza di aritmie sinusali). [4]

Uno studio effettuato da Miyake e collaboratori descrive un metodo per definire la pressione di apertura della valvola da impostare al momento dell'intervento.

Questo sistema prevede l'utilizzo della seguente formula:

$$\text{pressione idrostatica} = \text{ICP} + \text{CHPV} + \text{IAP}$$

ICP = intracranial pressure, pressione intracranica

CHPV = Codman – Hakim programmable valve, valvola programmabile
Codman – Hakim

IAP = intra abdominal pressure, pressione intra addominale.

Conoscendo ICP e IAP è possibile calcolare matematicamente la pressione di apertura della valvola CHPV.

Secondo l'esperienza degli autori la ICP corrisponde a $- 8 \pm 6,7$ cm d'acqua.

La IAP, invece, correla con l'indice di massa corporea e quindi può essere determinato sulla base dell'altezza e del peso del paziente.

Si utilizza infatti una tabella, chiamata “*quick reference table*”, che ci permette di definire il corretto settaggio se consideriamo una fisiologica ICP in posizione eretta di – 14 cm d’acqua.

BW \ Ht	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
145		18	15	12	9	6	3	Minimum setting area		
150			18	15	12	9	6	4		
155				19	16	14	11	8	5	3
160					19	17	14	15	12	9
165						20	18	16	14	11
170	Maximum setting area							19	16	14

BW \ Ht	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
140	16	12	9	6	3	Minimum setting area				
145	19	16	13	10	7	4				
150		19	16	13	12	7	4			
155			20	17	16	12	9	6	3	
160	Maximum setting area				18	16	14	12	9	6
165						18	16	14	12	9

Figura 30 – “*Quick reference table*” proposta da Miyake per decidere il settaggio intraoperatorio della valvola. [67]

2.8. COMPLICANZE

L'intervento chirurgico di shunt ventricolo – peritoneale è associato ad un alto tasso di complicanze, tra cui:

- infezioni
- malfunzionamento per ostruzione o disconnessione
- allergia al silicone
- iperdrenaggio. [68]

Le *infezioni* sono senza dubbio la complicanza più frequente, rappresentando una delle maggiori cause di morbidità e mortalità nel trattamento dell'idrocefalo.

Secondo quanto emerge dalla letteratura l'incidenza si aggira attorno al 2 – 22%. [69] [70] [71]

È possibile diminuire questo tasso di incidenza utilizzando cateteri impregnati di antibiotico, in particolare con rifampicina e clindamicina. [72] [73] [74]

Alcuni autori consigliano di utilizzare una profilassi antibiotica, una irrigazione intraoperatoria con soluzione salina, di cambiarsi i guanti prima di maneggiare il catetere e di usare suture antimicrobiche. [75] [76] [77] [78]

Il *malfunzionamento* dello shunt provoca una sintomatologia varia:

- mal di testa
- nausea e vomito
- disturbi visivi
- convulsioni
- cambiamenti di personalità

- disturbi della coscienza
- morte improvvisa.

Il maggior numero di ostruzioni sembra avvenire a carico dell'estremità ventricolare. [79]

È possibile indagare le disconnessioni con indagini radiografiche o di tomografia computerizzata.

L'*iperdrenaggio*, invece, è il risultato del settaggio errato della valvola a una pressione di apertura troppo bassa.

Lo si può visualizzare alla TC come un raccolta fluida sottodurale e clinicamente può manifestarsi con mal di testa. [80]

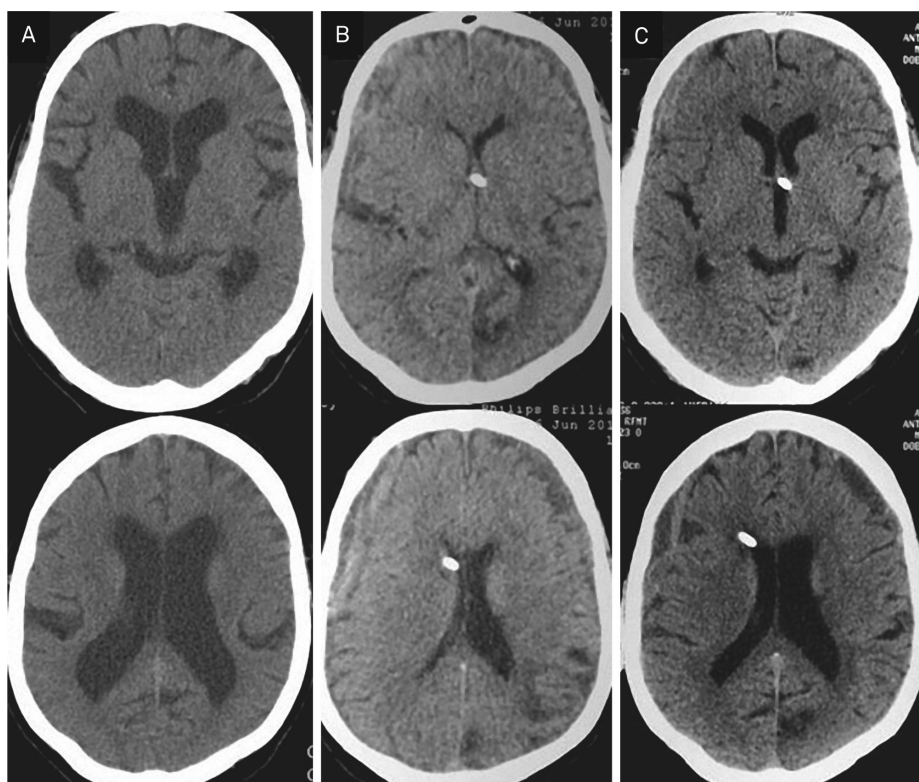


Figura 31 – (A) quadro di idrocefalo cronico dell'adulto prima dell'intervento; (B) comparsa post – operatoria di una raccolta fluida frontale; (C) risoluzione del quadro dopo aumento della pressione di apertura della valvola.

Nel 10 – 30% dei casi è possibile ricondurre l'iperdrenaggio a cambiamenti della pressione liquorale dovuti alla postura.

In queste situazioni è possibile inserire, nel contesto del sistema di shunt, un "*anti – siphon device*", ossia un dispositivo anti – sifone, in grado, secondo alcuni, di evitare eccessivi sbalzi pressori. [81]

Altre complicanze più rare comprendono:

- la migrazione verso l'alto dell'estremità distale del catetere [82]
- la formazione di pseudocisti contenenti liquor a livello addominale [83]
- la formazione spontanea di nodi [84]
- pneumocefalo e pneumoventricolo [85] [86]
- disseminazione di cellule tumorali lungo il percorso dello shunt in pazienti con tumori encefalici. [87]

2.9. OUTCOME

I pazienti affetti da idrocefalo cronico dell'adulto non trattati sviluppano, con gli anni, uno stato acinetico con demenza, incontinenza fecale e urinaria.

A causa della ridotta mobilità o addirittura dell'immobilizzazione presentano un maggior rischio di cadute e quindi di fratture.

Aumenta, inoltre, l'incidenza di polmoniti, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, ulcere da decubito e sepsi.

Per quanto riguarda, invece, i pazienti sottoposti a shunt, la prognosi dipende da un grande numero di fattori, che comprendono il tipo di intervento effettuato, l'esperienza del neurochirurgo, le condizioni preoperatorie, le comorbidità, l'intervallo di tempo fra l'insorgenza della malattia e il trattamento. [88]

Secondo uno studio multicentrico europeo, il 69% dei pazienti è migliorato a 12 mesi dallo shunt se si utilizzava la *"modified Rankin score"* e l'84% se si utilizzava la nuova *"scala iNPH"*.

La percentuale di pazienti in grado di vivere in modo indipendente è passato dal 53% all'82%. [89]

Ovviamente queste percentuali variano a seconda dello studio, ad esempio si riporta un 75% in un articolo statunitense.

La *"modified Rankin scale"* è comunemente utilizzata per misurare il grado di disabilità nello svolgere le attività quotidiane nei pazienti che hanno avuto un ictus o presentano altre cause di disabilità neurologica.

La scala prevede 7 gradi, che vanno da 0 a 6, come riportato nella seguente tabella.

0	Nessun sintomo
1	Nessuna disabilità significativa, in grado di portare a termine le normali attività quotidiane nonostante qualche sintomo
2	Disabilità lieve, capace di occuparsi dei propri affari senza assistenza ma non in grado di portare a termine le proprie attività come prima
3	Disabilità moderata, ha bisogno di aiuto ma riesce a camminare autonomamente
4	Disabilità moderata – severa, incapace di occuparsi della cura del proprio corpo da solo e incapace di camminare autonomamente
5	Disabilità severa, necessita di cure e attenzioni costanti, allettato, incontinente
6	Morte

Figura 32 – “modified ranking scale”.

La nuova “scala iNPH”, invece, prevede quattro elementi di valutazione:

- marcia
- test neuropsicologici
- equilibrio
- continenza.

Sulla base del punteggio assegnato a ciascuno degli elementi si ottiene un risultato complessivo secondo questa formula[90]:

$$[(\text{marcia} \times 2) \pm \text{test neuropsicologici} \pm \text{equilibrio} \pm \text{continenza}] / 2$$

Una ulteriore scala che può essere utilizzata è la JNPGS – R, “Japanese normal pressure hydrocephalus grading scale – revised”, che prevede tre elementi di valutazione e un punteggio complessivo che va da 0 a 12. [91]

	Alterazioni della marcia
0	Normale
1	Instabile ma indipendente
2	Cammina con un bastone
3	Cammina con due bastoni o un deambulatore
4	Impossibile camminare
	Demenza
0	Nei limiti della norma
1	No demenza conclamata ma paziente apatico
2	Ha bisogno di aiuto nei contesti sociali ma non a casa
3	Ha bisogno di aiuto parziale a casa
4	Ha bisogno di aiuto per tutte le attività
	Incontinenza urinaria
0	Assente
1	Pollachiuria o urgenza minzionale
2	A volte di notte
3	A volte durante il giorno
4	Frequente

Figura 33 - “Japanese normal pressure hydrocephalus grading scale – revised”.

Lenfeldt e collaboratori hanno osservato, mediante l'utilizzo della risonanza magnetica nucleare funzionale, che al miglioramento sotto il punto di vista motorio dei pazienti dopo sottrazione liquorale, corrispondeva una maggiore

attività neuronale nella porzione mediale delle aree motorie frontali considerate cruciali per il programma del movimento.

Ciò conferma che la correlazione tra sintomatologia motoria dell'idrocefalo cronico dell'adulto e compromissione delle vie motorie periventricolari. [92]

Gli aspetti della marcia che sembrano variare maggiormente dopo l'intervento sono la velocità, il numero di passi necessari all'inversione di marcia e la tendenza alla caduta. [93]

Ahlberg e collaboratori, invece, hanno dimostrato, mediante test urodinamici, che l'iperattività detrusoriale presente nei pazienti con idrocefalo cronico dell'adulto prima dell'intervento, scompariva in alcuni di essi dopo sottrazione liquorale e in tutti dopo lo shunt.

PREDITTORI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Secondo le linee guida per il trattamento dell'idrocefalo cronico dell'adulto pubblicate nel 2012 dal giapponese Mori, il test che presenta la maggiore sensibilità e specificità nel predire l'outcome dell'intervento è il drenaggio lombare esterno, che presenta però un alto numero di complicanze.

Per questo motivo, l'autore suggerisce l'utilizzo del tap test, di più facile esecuzione e con sensibilità e specificità soddisfacenti. [94] [44] [95] [96]

Altri autori, invece, consigliano di eseguire sia il tap test sia il test di infusione, combinazione che sembra far aumentare l'accuratezza della selezione pre – chirurgica dei pazienti. [97] [98]

Ricercando nella letteratura è possibile trovare numerosi studi volti a identificare dei fattori che ci permettano di predire l'outcome di questi pazienti.

È stato evidenziato come la presenza di sindrome della sella vuota e di "*mismatch sign*", ossia una sproporzione tra il restringimento dello spazio liquorale sulla convessità cerebrale e la dilatazione della fessura silviana, rappresenti un elemento predittivo per una maggior responsività al tap test e quindi allo shunt. [99]

Il rilevamento di onde pulsatili di ampiezza aumentata durante il test di infusione riesce a prevedere con una sensibilità dell'88% e una specificità del 60%, un outcome favorevole. [100]

La presenza di alti livelli di $\alpha 2$ – glicoproteina ricca in leucina all'interno del liquor prelevato al momento del tap test correla con una maggiore responsività allo shunt. [91]

I pazienti con sintomi maggiormente pronunciati al momento dell'intervento sembrano migliorare maggiormente di quelli con sintomi più lievi.

Sono stati inoltre analizzati i dati demografici dei pazienti, la durata dei sintomi, le comorbidità e i fattori di rischio; il risultato può essere schematizzato come segue[89]:

	"Responders" (n = 96)	"Non – responders" (n = 19)
Dati demografici		
Età media e range	70/(30 – 87)	72/(40 – 85)
Sesso (donne/uomini)	52/44	5/14
Scolarità media (anni)	10	10
MMSE (media)	25	24
Durata dei sintomi in mesi (mediana)		
Disturbo della marcia	18	24
Disturbi cognitivi	12	12
Incontinenza	11	8
Comorbidità e fattori di rischio		
Iperensione	55%	32%
Fumo	30%	26%
Diabete	21%	26%
Cardiopatie	19%	5%
Precedente ictus	6%	16%
Patologie vascolari periferiche	7%	10%
Reperti neurologici tipici	58%	47%
Indice di Evans (media)	42	40

Figura 34 – Analisi dei pazienti e della loro storia clinica.

Utilizzando la spettrografia al momento della valutazione pre – operatoria, è stato evidenziato che valori più elevati di N – acetil – aspartato/creatinina e N – acetil – aspartato/colina correlano con un outcome migliore, con sensibilità e specificità anche fino al 90%. [101]

Tanaka, studiando il flusso ematico cerebrale, ha notato che i pazienti che migliorano dopo l'intervento sono quelli con flusso maggiore di 20ml/100g/minuto in cui la risposta all'acetazolamide è compromessa solo nelle zone periventricolari. [102]

Il prof. De Bonis ha pubblicato quest'anno uno studio, effettuato mediante test di infusione, in cui valutava assorbimento liquorale ed elastanza intracranica, cercando di trovare una correlazione con l'outcome post – chirurgico.

L'assorbimento liquorale può essere valutato in termini di capacità o di resistenza ed è dipendente dal volume infuso al minuto e dalla pressione liquorale diastolica massima e basale.

Valori normali riportati in letteratura sono $\geq 0,1$ ml/min/mmHg.

L'elastanza, invece, valuta l'incremento della pressione liquorale rispetto a variazioni volumetriche, permettendoci di costruire curve pressione – volume caratteristiche.

Confrontando i valori di assorbimento liquorale ed elastanza ottenuti dal test di infusione con l'outcome dei pazienti è emerso che un indice di elastanza intracranica $> 0,3$ identifica in maniera affidabile i pazienti che riceveranno il maggior beneficio dall'intervento di derivazione liquorale. [103] [104]

3.1. OBIETTIVI

L'obiettivo di questo elaborato è quello di analizzare la casistica dei pazienti diagnosticati e trattati per idrocefalo cronico dell'adulto presso il nostro reparto, la Neurochirurgia 1 Universitaria e presso la Neurochirurgia 2 Ospedaliera; questo ci permetterà di valutare i risultati ottenuti e di ottimizzare il nostro approccio.

In particolare intendiamo correlare le valutazioni diagnostiche pre – operatorie con l'outcome osservato nei mesi successivi all'intervento, per capire se le attuali indicazioni chirurgiche sono corrette e se permettono una buona selezione dei pazienti, ovviamente da un punto di vista prognostico.

Nel far questo, descriveremo l'iter diagnostico – terapeutico adottato nella nostra struttura e cercheremo di porre l'attenzione sull'importanza della diagnosi precoce e della standardizzazione dell'approccio ai pazienti.

3.2. MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato la casistica dei pazienti che hanno ricevuto diagnosi di idrocefalo cronico dell'adulto e sono stati sottoposti a derivazione liquorale ventricolo – peritoneale nell'ultimo anno.

Questa analisi è stata possibile grazie all'istituzione, presso la nostra struttura, di un ambulatorio dedicato a questa patologia, sotto la supervisione del dottor Vannozzi, direttore presso la Neurochirurgia II Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, del professor Lutzemberger e del dottor Benedetto.

I pazienti sono stati inviati a visita da parte del loro medico di famiglia o di uno specialista e sono stati sottoposti ad imaging radiologico, prevalentemente TC, valutazione clinica e assegnazione di score nell'ambito della sfera cognitiva (tramite MMSE "mini mental state examination"), della deambulazione e della minzione.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION

Si tratta di un test ampiamente utilizzato nella pratica clinica per la valutazione delle funzioni cognitive, specialmente nei soggetti anziani.

Grazie alla sua semplicità e rapidità di esecuzione si applica con facilità alla maggioranza dei pazienti ed è attendibile nel determinarne il grado di compromissione cognitiva.

È composto da 30 item, verbali e di performance, che esplorano l'orientamento spazio – temporale, la memoria a breve termine, l'attenzione, il calcolo mentale, il linguaggio e la prassia costruttiva.

Il punteggio che ne deriva è compreso in un range da 0 a 30, dove 30 corrisponde alla presenza di normali funzioni cognitive e 0 ad una grave compromissione.

È prevista l'applicazione di una correzione sulla base dell'età e della scolarità; tale correzione non si applica per pazienti > 89 anni, < 65 anni, con scolarità > 17 anni o con punteggio di 30/30.

30 – 24	Nessuna compromissione
24 – 20	Sospetta compromissione
19 – 17	Compromissione lieve
16 – 10	Compromissione moderata
9 – 0	Compromissione grave

Figura 35 – Interpretazione dello score assegnato al MMSE.

1. Orientamento

- *Orientamento temporale*: si chiede al soggetto quanto indicato nel protocollo. È necessario porre la domanda nel modo più naturale possibile, l'ordine è libero e sono ammesse ripetizioni o un aiuto ogni qualvolta il soggetto sembri non capire la domanda o avere grosse difficoltà nel trovare le parole giuste. 1 punto per ogni risposta esatta, range 0 – 5.
- *Orientamento spaziale*: valgono le stesse regole dell'orientamento temporale. Sono accettabili sinonimi o parti per il tutto, ad esempio ambulatorio per ospedale. 1 punto per ogni risposta esatta, range 0 – 5.

2. Registrazione: informare il soggetto che si farà una prova di memoria intenzionale. Si pronunciano le tre parole (casa, pane gatto) con un

intervallo di 1 secondo tra una e l'altra e con un'intonazione come se dopo la terza parola ce ne fosse una quarta. Si chiede di ripetere le parole finché il soggetto non le abbia imparate. Si annota sul protocollo il numero di ripetizioni necessarie al soggetto per impararle. 1 punto per ogni nome correttamente pronunciato dopo la prima ripetizione, range 0 – 3.

3. Attenzione e calcolo: si chiede al soggetto di eseguire delle sottrazioni di 7 dal numero 100, fermandolo dopo 5 sottrazioni. È possibile una sola ripetizione del comando dopo la prima risposta. Per ogni ripetizione dell'istruzione o per l'oblio del risultato dell'ultima sottrazione si assegna un punteggio pari a 0, anche se la risposta è corretta. Se il soggetto non è in grado di eseguire la prova per discalculia si assegna 0 come punteggio. Nel caso in cui il punteggio sia < 4 si chiede al soggetto di fare lo spelling della parola "carne"; solo se lo fa senza aiuto gli si chiede di fare lo spelling al contrario. Per ogni ulteriore aiuto si assegna un punteggio di 0. 1 punto per ogni sottrazione corretta o scansione esatta, si considera la prova in cui il punteggio è maggiore, range 0 – 5.
4. Rievocazione: si chiede al paziente di ripetere le tre parole memorizzate in precedenza. 1 punto per ogni parola ripetuta correttamente, range 0 – 3.

5. Linguaggio

- *Denominazione*: si chiede al soggetto di denominare una matita e un orologio dopo averglieli mostrati. Non sono accettabili circonlocuzioni, mentre lo sono termini dialettali precisi. Non è permesso alcun tipo di aiuto tranne prendere in mano l'oggetto. 1 punto per ogni corretta denominazione, range 0 – 2.
- *Ripetizione*: si chiede al soggetto di ripetere la frase "non c'è se

né ma che tenga”. Se non ci riesce si passa alla frase più semplice “tigre contro tigre”. È permesso un solo tentativo di ripetizione. 1 punto per la ripetizione della prima frase, 0,5 per la seconda, range 0 – 1.

6. Comprensione: si dice al soggetto di prestare attenzione e fare esattamente ciò che gli verrà detto e il comando non potrà essere ripetuto. Si fanno eseguire tre ordini:

- Prendere il foglio con la mano destra
- Piegarlo a metà
- Buttare il foglio a terra.

1 punto se l’ordine viene eseguito correttamente, range 0 – 3.

7. Lettura (comprensione scritta): si chiede al soggetto di leggere la frase “chiuda gli occhi” e di eseguire ciò che la frase richiede. La lettura può essere a voce alta o no. 1 punto se l’ordine viene eseguito correttamente, range 0 – 1.

8. Scrittura: si chiede al soggetto di scrivere una frase qualunque sulla parte del foglio con le righe. Si specifica di scrivere una frase di senso compiuto e non una parola. 1 punto se la frase è sintatticamente corretta e se ne comprende il significato nonostante possibili errori di ortografia, range 0 – 1.

9. Prassia costruttiva: si chiede al soggetto di disegnare la figura rappresentata nel protocollo. 1 punto se la copia è perfetta, tutte le linee del modello sono presenti, non ne sono state aggiunte altre e la disposizione delle singole parti di ciascun disegno è corretta; 0,5 punti se la copia è parzialmente sbagliata ma non fino al punto di impedirne l’identificazione anche parziale; 0 punti se la riproduzione è irriconoscibile o se presente “closing – in”, ossia il soggetto segue il contorno della figura da copiare; range 0 – 1.

Cognome e Nome	Data di nascita -----
-----	Data della prova -----

ORIENTAMENTO PERSONALE		
	Corretto	Scorretto
Nome		
Età		
Data di nascita		
Luogo di nascita		
Indirizzo		
Scolarità		

M.M.S.E.

1. ORIENTAMENTO TEMPORALE		
	Corretto	Scorretto
Anno		
Stagione		
Mese		
Giorno del mese		
Giorno settimana		
Massimo 5 punti		

SPAZIALE		
	Corretto	Scorretto
Stato		
Regione		
Città		
Luogo		
Piano		
Massimo 5 punti		

2. REGISTRAZIONE		
Numero tentativi: []		
	Corretto	Scorretto
Casa		
Pane		
Gatto		
Massimo 3 punti		

3. ATTENZIONE e CALCOLO		
CARNE (E-N-R-A-C)		
100-7 (5 volte)		
93-86-79-72-65		
	Corretto	Scorretto
Massimo 5 punti		

4. RIEVOCAZIONE		
	Corretto	Scorretto
Casa		
Pane		
Gatto		
Massimo 3 punti		

5. LINGUAGGIO		
	Corretto	Scorretto
Matita		
Orologio		
Massimo 2 punti		
	Corretto	Scorretto
"Tigre contro tigre"		
	Corretto	Scorretto
"Non c'è se né ma che tenga"		
Massimo 1 punto		
	Corretto	Scorretto
Prendere foglio		
Piegare a metà		
Buttare a terra		
Massimo 3 punti		
	Corretto	Scorretto
Frase (sogg. + verbo)		
Massimo 1 punto		
	Corretto	Scorretto
"Chiuda gli occhi"		
Massimo 1 punto		

6. PRASSIA COSTRUTTIVA		
	Corretto	Scorretto
Copia di disegno		
Massimo 1 punto		

CORREZIONE				
	Scolarità (in anni)			
	0-4	5-7	8-12	13-17
Età				
65-69	+0.4	-1.1	-2.0	-2.8
70-74	+0.7	-0.7	-1.6	-2.3
75-79	+1.0	-0.3	-1.0	-1.7
80-84	+1.5	+0.4	-0.3	-0.9
85-89	+2.2	+1.4	+0.8	+0.3

TOTALE	/ 30
Punteggio Corretto	/ 30

Figura 36 – Modulo per MMSE utilizzato nella nostra struttura. (1)

CHIUDA GLI OCCHI

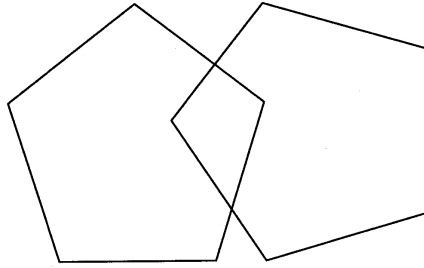


Figura 37– Modulo per MMSE utilizzato nella nostra struttura. (2)

DEAMBULAZIONE

Si chiede al paziente di camminare e se ne valuta l'andatura, il movimento di inversione di marcia e la velocità. Si può misurare il tempo di marcia su un percorso di circa 6 metri che comprenda un'inversione di direzione.

0	Normale
1	Cauta
2	Considerevolmente instabile
3	Non possibile

Figura 38 – Score della deambulazione.

INCONTINENZA URINARIA

Questo dato è puramente anamnestico, può essere utile l'aiuto dei familiari in caso di deficit cognitivi marcati. Si assegna un punteggio come segue.

0	Normale
1	Sporadica incontinenza o urgenza minzionale
2	Frequente incontinenza
3	Nessuno o solo minimo controllo

Figura 39 – Score dell'incontinenza urinaria.

Abbiamo quindi riportato i dati raccolti in una scheda riassuntiva, in cui sono riportati in seguito anche la data dell'intervento, il settaggio intraoperatorio della valvola e il settaggio alla dimissione.

I pazienti con sospetto diagnostico di idrocefalo cronico dell'adulto sono stati quindi inviati ad eseguire tap test, con successiva rivalutazione di questi parametri a 7 giorni dalla sottrazione liquorale.

Sulla base dei dati raccolti e del miglioramento dopo puntura lombare, i pazienti sono stati sottoposti all'intervento di shunt ventricolo – peritoneale presso la nostra struttura.

Sono stati poi invitati a controllo presso l'ambulatorio dedicato a 1 mese dall'intervento a seguito di una ulteriore rivalutazione TC.

Sulla base del controllo e dell'eventuale comparsa di complicanze si è deciso se modificare il settaggio della valvola.

I pazienti, a seguito dell'individuazione del corretto settaggio della pressione di apertura della valvola, sono stati invitati a un programma di follow up a 12 mesi.

3.3. CASISTICA – TAVOLE PROSPETTICHE

Riportiamo di seguito i dati estrapolati dal nostro database.

Paziente	Sesso	Età	Scolarità (anni)	Correzione
T.E.	M	82	8 – 12	- 0,3
F.G.	F	77	8 – 12	- 1
C.B.	M	85	8 – 12	+ 0,8
A.G.	M	84	8 – 12	- 0,3
R.L.	M	74	8 – 12	- 1,6
M.M.	M	78	> 18	//
M.F.	M	82	8 – 12	- 0,3
B.V.	M	78	5 – 7	- 0,3
S.L.	F	74	8 – 12	- 1,6
M.V.	M	70	8 – 12	- 1,6
M.L.	F	70	8 – 12	//
C.A.	M	76	> 18	//
B.A.M.	F	72	8 – 12	//
G.U.	M	76	5 – 7	- 0,3
B.B.	M	70	8 – 12	- 0,3
O.O.	M	78	> 18	//
M.R.	M	79	> 18	//
V.G.	M	84	5 – 7	+ 0,4

Figura 40 - Tabella contenente i dati demografici dei pazienti.

Paziente	MMSE	Orientamento	Registrazione	Attenzione e calcolo	Rievocazione	Linguaggio	Prassia	Deambulazione	Tempo di deambulazione	Incontinenza
T.E.	19,2	4	3	5	0	7,5	0	2	//	2
F.G.	14	5	3	1	0	6	0	3	//	3
C.B.	20,8	6	3	2	1	7	1	1	//	1
A.G.	17,2	6	3	2	0	6,5	0	3	//	CV*
R.L.	23,9	9	3	4	3	6,5	0	2	//	1
M.M.	27,5	9	3	5	2	7,5	1	1	18 sec	1
M.F.	14,7	3	3	2	1	6	0	2	//	3
B.V.	27,2	10	3	5	3	6,5	0	1	23 sec	0
S.L.	26,9	10	3	4	3	7,5	1	1	20 sec	3
M.V.	14,4	5	3	0	0	8	0	0	10 sec	1
M.L.	29,5	10	3	5	3	7,5	1	0	16 sec	1
C.A.	16	5	3	1	1	6	0	2	28 sec	3
B.A.M.	29	10	3	5	2	6	1	1	20 sec	1
G.U.	16,2	7	3	0	0	6,5	0	2	//	2
B.B.	24,2	10	3	2	1	8	0,5	1	18 sec	0
O.O.	29	10	3	5	2	8	1	1	12 sec	1
M.R.	30	10	3	5	3	8	1	1	12 sec	1
V.G.	13,9	1	3	2	2	5,5	0	2	//	1

* Paziente non valutabile in quanto portatore di catetere vescicale a permanenza a causa di malattia prostatica.

Figura 41 - Tabella contenente i dati derivanti dalla valutazione cognitiva, della deambulazione e dell'incontinenza prima dell'intervento.

Paziente	MMSE post tap test	Deambulazione post tap test	Incontinenza post tap test	MMSE post operatorio	Deambulazione post operatoria	Tempo di marcia post operatorio	Incontinenza post operatoria
T.E.	19,2	1	2	21,2	1	//	1
F.G.	14	3	3	8,5	2	//	2
C.B.	20,8	1	1	22,8	1	//	1
A.G.	17,2	2	CV*	23,2	1	//	CV*
R.L.	23,9	1	1	30	0	//	0
M.M.	27,5	1	1	27,5	1	16 sec	0
M.F.	14,7	2	2	15,2	1	//	2
B.V.	27,2	1	0	27,2	1	13 sec	0
S.L.	26,9	1	1	27,4	0	17 sec	1
M.V.	14,4	0	0	14,4	0	10 sec	1
M.L.	29,3	0	0	29,5	0	13 sec	0
C.A.	16	2	3	14	2	23 sec	2
B.A.M.	29	0	0	30	0	18 sec	0
G.U.	17,7	2	1	20,2	0	//	0
B.B.	24,2	0	0	24,2	1	12 sec	0
O.O.	29	0	0	30	0	8 sec	0
M.R.	30	0	0	30	0	12 sec	1
V.G.	16,4	1	1	17,4	1	//	0

* Paziente non valutabile in quanto portatore di catetere vescicale a permanenza a causa di malattia prostatica.

Figura 42 - Tabella contenente i dati relativi alla valutazione cognitiva, della deambulazione e dell'incontinenza dopo tap test e dopo l'operazione (1 mese).

Paziente	Settaggio valvola intraoperatorio	Settaggio valvola alla dimissione	Settaggio valvola a un mese postop.
T.E.	120	120	160
F.G.	110	110	90
C.B.	120	120	110
A.G.	130	130	120
R.L.	120	120	120
M.M.	120	120	120
M.F.	120	120	110
B.V.	120	120	120
S.L.	130	130	120
M.V.	120	120	100
M.L.	120	120	120
C.A.	140	110	120
B.A.M.	130	130	110
G.U.	130	120	130
B.B.	120	120	120
O.O.	130	130	110
M.R.	120	120	120
V.G.	120	110	110

Figura 43 - Tabella contenente i settaggi della valvola intraoperatorio, alla dimissione e a un mese dall'intervento.

COMPLICANZE RISCONTRATE

Per quanto riguarda le complicanze è avvenuto quanto segue:

- 2 pazienti hanno riportato la formazione di igromi frontali, regrediti al controllo a 3 mesi
- 1 paziente ha sviluppato un ematoma sottodurale cronico destro con ipoacusia
- 1 paziente ha sviluppato uno stato di male epilettico a 15 giorni dall'intervento in assenza di infezioni o focolai emorragici.

3.4. RISULTATI E DISCUSSIONE

Analizzando i dati raccolti nel corso dell'ultimo anno, sono emerse le seguenti informazioni.

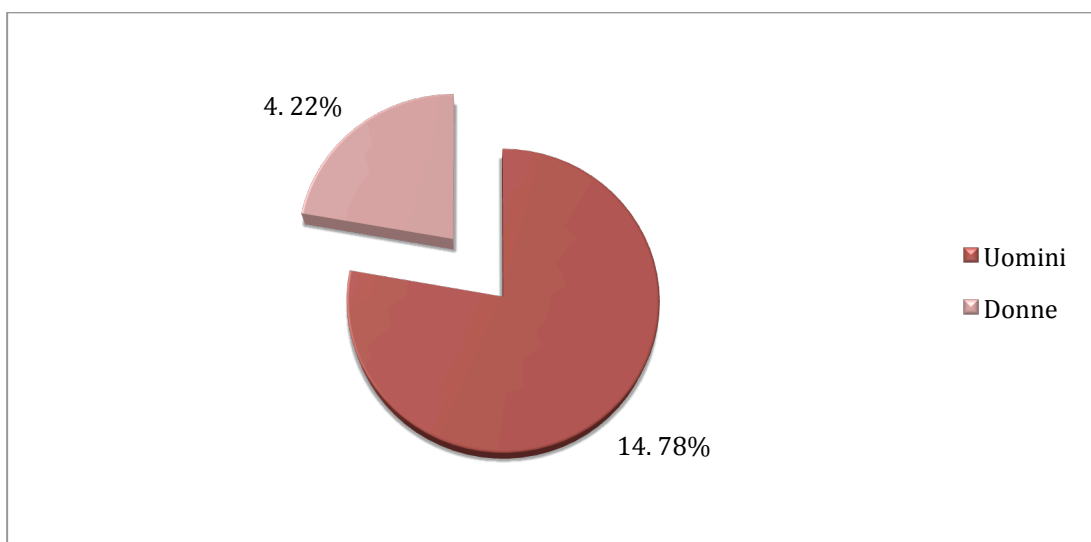


Figura 44 – Grafico riguardante la distribuzione per sesso dei pazienti.

Il 78% dei pazienti trattati presso la nostra struttura è di sesso maschile, solo il 22% di sesso femminile.

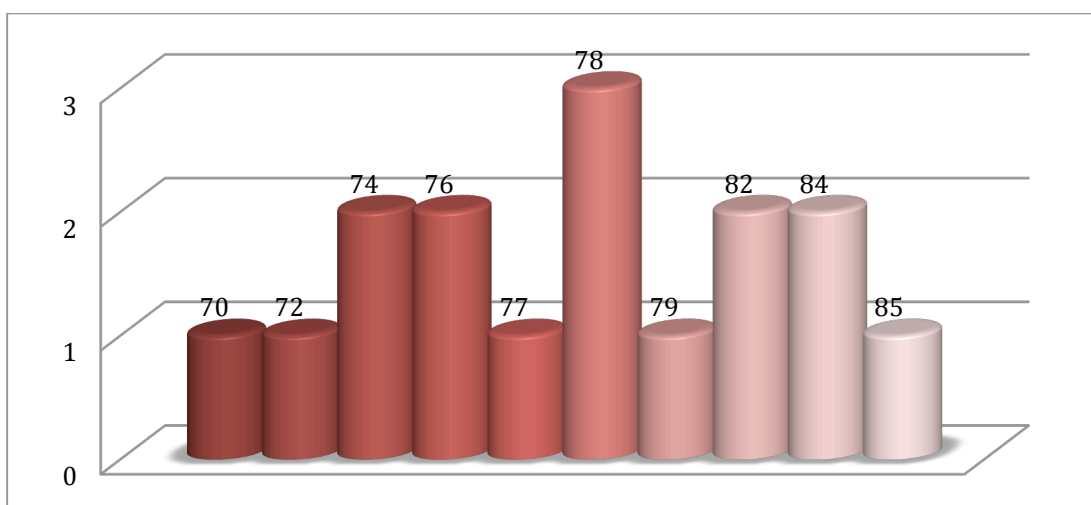


Figura 45 – Grafico riguardante la distribuzione per età dei pazienti.

L'età dei pazienti è compresa tra i 70 e gli 85 anni, con una distribuzione maggiore al centro di questo insieme.

L'età media è di 77,17 anni.

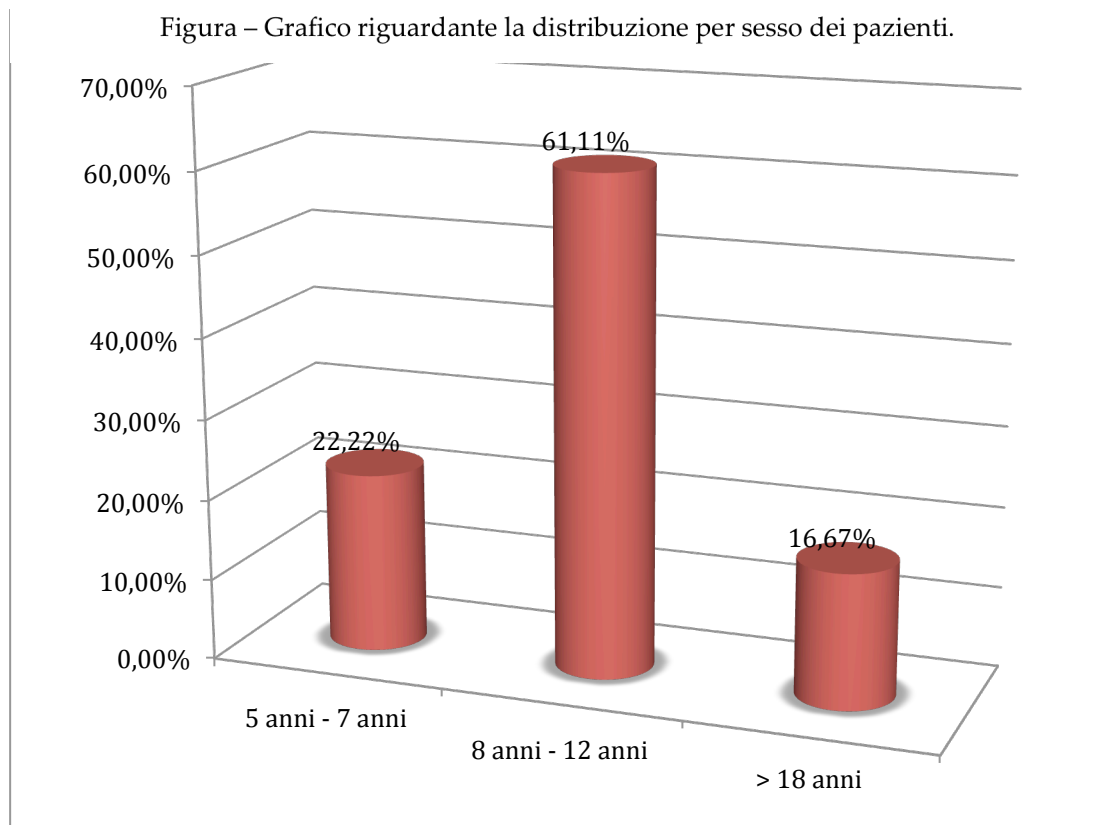


Figura 46 – Grafico riguardante la distribuzione per scolarità dei pazienti.

Il 61% dei pazienti affetti presenta una scolarità di 8 – 12 anni, il 22,2% di 5 – 7 anni e il 16,67% di più di 18 anni.

Questo comporta una correzione del risultato del MMSE come riportato nel capitolo “Materiali e metodi”.

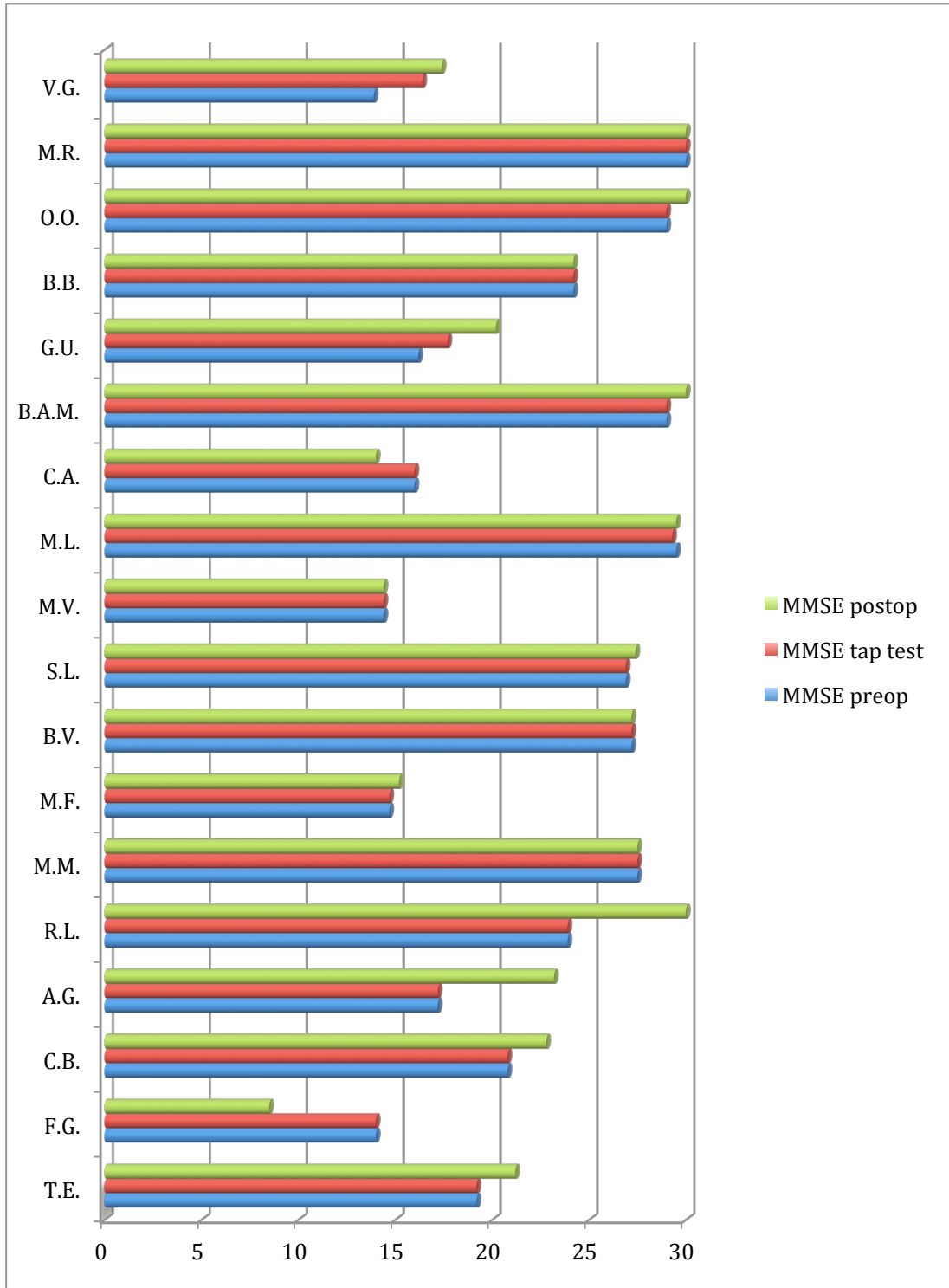


Figura 47 – Grafico riguardante le variazioni nel MMSE dopo tap test e dopo intervento chirurgico.

La media del risultato ottenuto alla “mini mental state examination” è:

- 21,86 su 30 al momento della diagnosi
- 22,08 su 30 dopo tap test, con un + 1,48% complessivo
- 22,85 su 30 dopo 1 mese dall'intervento chirurgico, con un + 4,41% complessivo.

Dividendo i pazienti a seconda del loro score otteniamo cinque gruppi:

- il 44,44% fa parte del gruppo con score da 24 a 30, nessuna compromissione
- l'11,11% allo score 20 – 24, sospetta compromissione
- l'11,11% allo score 17 – 19, lieve compromissione
- il 33,33% allo score 10 – 16, moderata compromissione
- nessuno allo score 0 – 9, grave compromissione.

Sulla base dei dati ottenuti nel follow up a un mese vediamo che i gruppi che hanno ottenuto un miglioramento maggiore, seppur modesto, sono quelli da 17 a 19 e da 20 a 24.

Come abbiamo già affermato nella sezione dedicata all'outcome chirurgico, i pazienti con sintomatologia cognitiva lieve sono quelli che raggiungeranno l'outcome migliore.

Questo è in linea con quanto affermato dalla letteratura, visto che i problemi cognitivi sono gli ultimi a risentire dei benefici derivanti dallo shunt ventricolo – peritoneale e spesso, a causa di una coesistente demenza, non si ha nessun miglioramento.

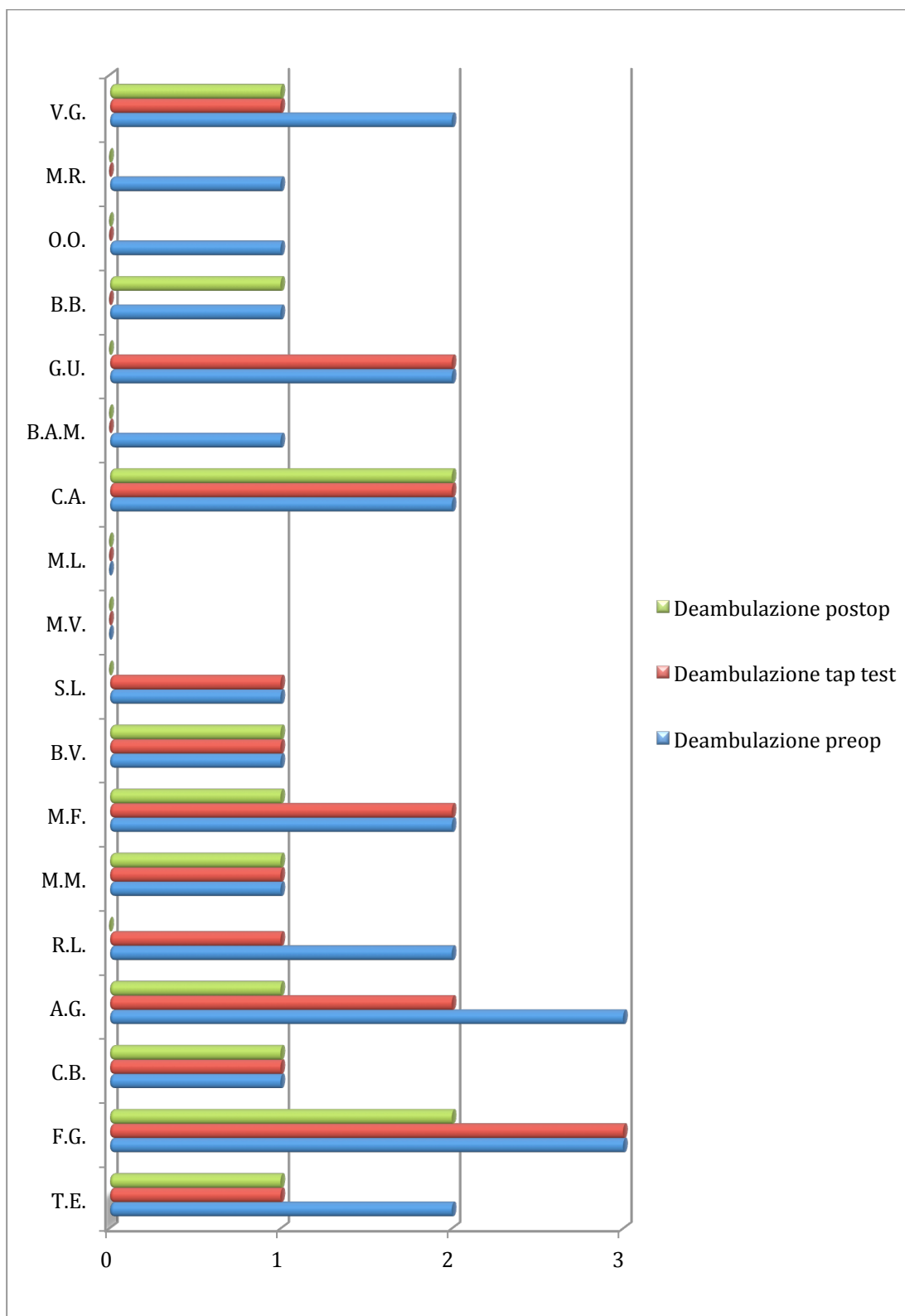


Figura 48 – Grafico riguardante le variazioni nella deambulazione dopo tap test e dopo intervento chirurgico.

Si passa da una valutazione della deambulazione media di 1,44 a una di 0,67, con un miglioramento che interessa il 61,11% dei pazienti.

Dividendo i pazienti in 4 gruppi otteniamo:

- 11,11% di pazienti con deambulazione impossibile (score 3)
- 33,33% di pazienti con deambulazione considerevolmente instabile (score 2)
- 44,44% di pazienti con deambulazione cauta (score 1)
- 11,11% di pazienti con deambulazione normale (score 0).

Abbiamo riscontrato il miglioramento maggiore nei pazienti con difficoltà di marcia più lievi (score 1), con scomparsa completa del disturbo e normalizzazione nel 50% dei casi.

In 10 pazienti su 18 è stato misurato il tempo di marcia, come descritto nel capitolo precedente.

Si passa da un tempo di marcia medio di 17,7 secondi prima dell'intervento, a uno di 14,2 secondi.

Anche questo dato rappresenta un segno di miglioramento.

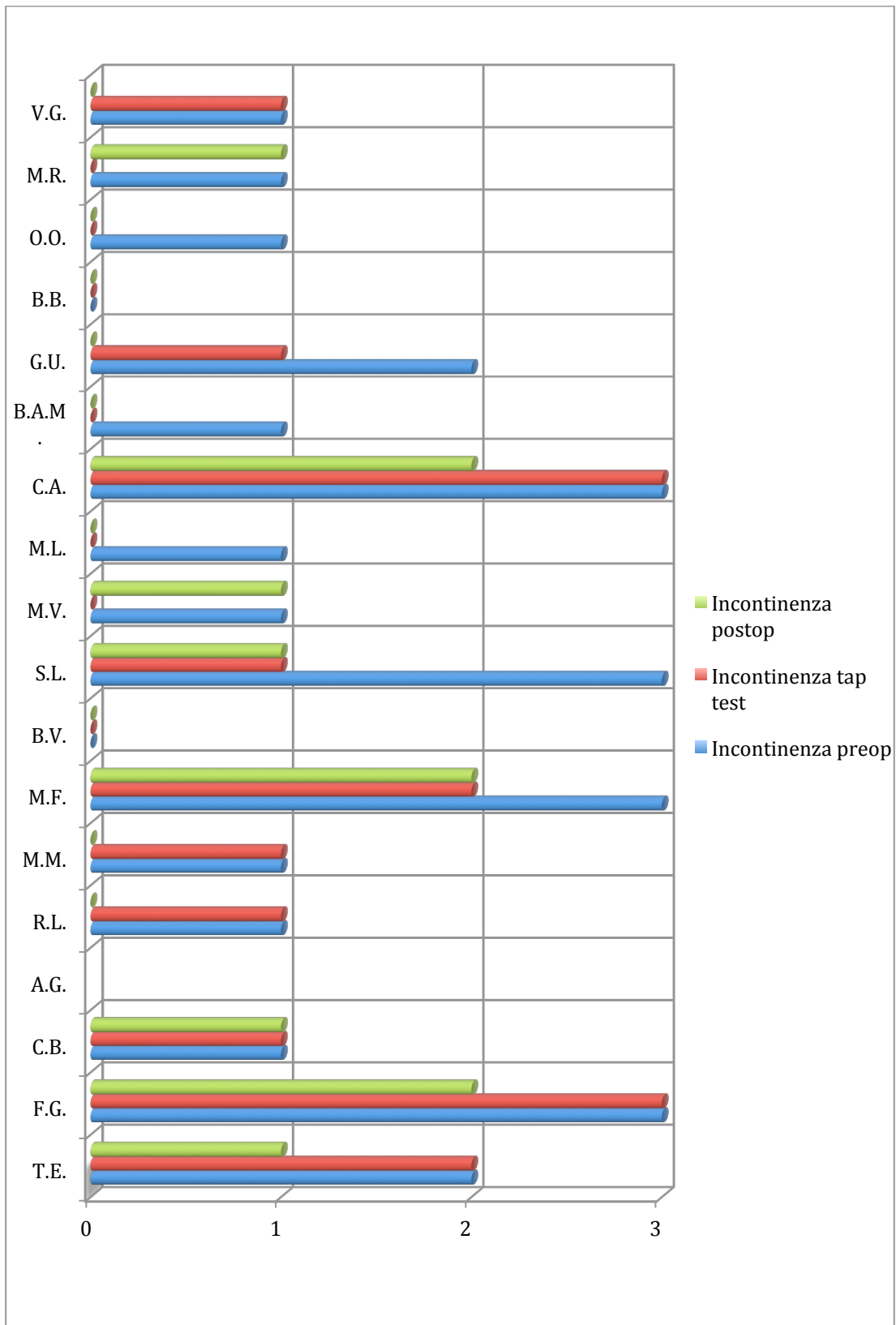


Figura 49 – Grafico riguardante le variazioni nella minzione dopo tap test e dopo intervento chirurgico.

Si passa da una valutazione dell'incontinenza media di 1,47 a una di 0,71, con un miglioramento che interessa il 70,59% dei pazienti.

Il 22,22% dei pazienti presentava uno score di 3, il 5,56% uno score di 2, il 55,56% uno score di 1 e il 16,67% uno score 0 o non era valutabile.

I miglioramenti più evidenti sono stati riscontrati nel 70% dei pazienti con sintomatologia più lieve (score 1).

Il settaggio della valvola medio è stato di:

- 113,33 durante l'intervento
- 120,56 alla dimissione
- 117,78 a 1 mese dall'intervento.

Questo conferma che, essendo necessarie minime variazioni del settaggio, il metodo utilizzato per deciderne l'impostazione durante la derivazione liquorale è affidabile.

Per una descrizione più accurata del metodo si rimanda al capitolo sul "Trattamento dell'idrocefalo cronico dell'adulto".

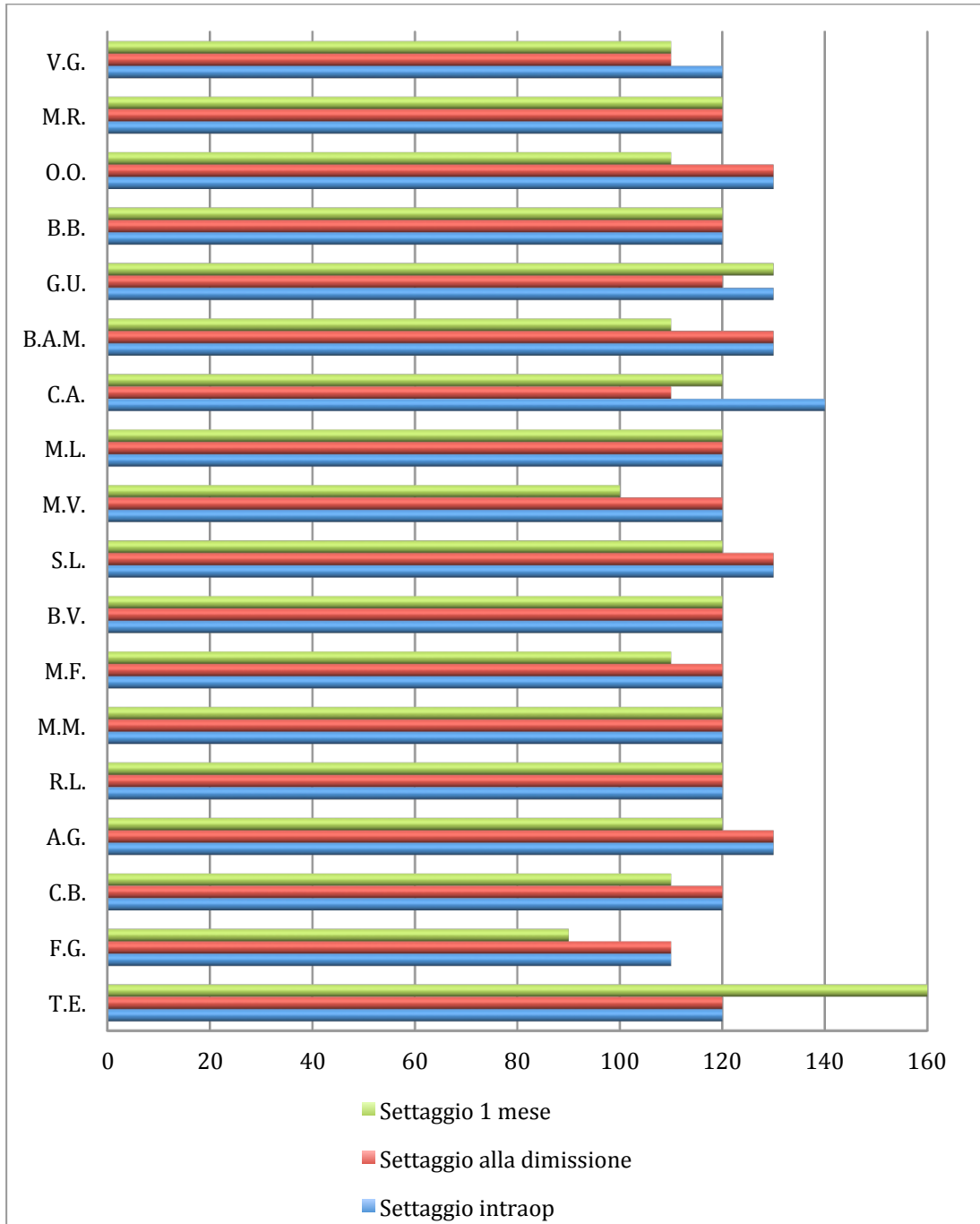


Figura 50 – Grafico riguardante le variazioni nel settaggio della valvola all’intervento, alla dimissione e a 1 mese.

Infine, per quanto riguarda le complicanze, se ne sono presentate in 4 pazienti su 18, ossia il 22,22%. Questo dato è più o meno in linea con la letteratura, che riporta un tasso di complicanze a 5 anni del 32%.

3.5. CONCLUSIONI

Da quanto emerso dall'analisi della casistica clinica della nostra struttura, è possibile evidenziare alcuni punti chiave nella gestione del paziente con idrocefalo cronico dell'adulto.

È fondamentale attivare un *percorso dedicato* alla diagnosi e trattamento di questa patologia.

In particolare, visti i risultati ottenuti nell'ultimo anno, nonostante si tratti di un'analisi preliminare, è importante rimarcare che per ottenere un buon outcome è necessaria una *diagnosi precoce*.

Come si evince dai dati esaminati nella sezione "Risultati e discussione", i pazienti che hanno ottenuto un maggior miglioramento clinico sono quelli che presentavano al momento della diagnosi uno score minore.

È necessario sensibilizzare in questo senso soprattutto i medici di famiglia, perché indirizzino correttamente i pazienti e ne facilitino l'iter diagnostico – terapeutico.

È quindi importante, oltre alla diagnosi precoce, un *trattamento chirurgico precoce*, per evitare il peggioramento della sintomatologia e la sua progressiva irreversibilità, soprattutto dal punto di vista cognitivo.

Riteniamo che questi elementi siano necessari nel processo di coordinazione tra diagnosi clinica, timing chirurgico e outcome.

- [1] Paolo Missori, Sergio Paolini and Antonio Curra. From congenital to idiopathic adult hydrocephalus: a historical research. *Brain* 2010; 133; 1836–1849.
- [2] Cattaneo - Anatomia del sistema nervoso centrale e periferico dell'uomo (1989), Monduzzi Editore.
- [3] Anastasi, Balboni, Motta, Trattato di anatomia umana (2012), Edi. Ermes.
- [4] Youmans Neurological Surgery, 4-Volume Set, 6th Edition (2011), Elsevier.
- [5] Brown. Molecular Mechanisms of Cerebrospinal Fluid Production. *Neuroscience*. 2004; 129(4): 957–970. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.003.
- [6] Edsbagge M, Tisell M, Jacobsson L, Wikkelso C. Spinal CSF absorption in healthy individuals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Dec;287(6):R1450-5. Epub 2004 Aug 12, PMID: 15308484.
- [7] T. Brinker, W. Lüdemann, D. Berens von Rautenfeld, M. Samii. Dynamic properties of lymphatic pathways for the absorption of cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol* (1997) 94 : 493–498.
- [8] Lena Koh, Andrei Zakharov and Miles Johnston. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: Is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? *Cerebrospinal Fluid Research* 2005, 2:6 doi:10.1186/1743-8454-2-6.
- [9] Marek Czosnyka , Zofia Czosnyka , Kiran J. Agarwal-Harding , John D. Pickard. Modeling of CSF Dynamics: Legacy of Professor Anthony Marmarou. *Hydrocephalus, Acta Neurochirurgica Supplementum*, Vol. 113, 2012.
- [10] U. Meier, F. St. Zeilinger, D. Kintzel. Diagnostic in Normal Pressure Hydrocephalus: A Mathematical Model for Determination of the ICP-Dependent Resistance and Compliance. *Acta Neurochir (Wien)* (1999) 141: 941±948.
- [11] Fernell E, Hagberg G, Hagberg B. Infantile hydrocephalus epidemiology: an indicator of enhanced survival. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 70:F123.

- [12] Massimi L, Paternoster G, Fasano T, Di Rocco C. On the changing epidemiology of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2009 Jul;25(7):795-800. doi: 10.1007/s00381-009-0844-4. Epub 2009 Feb 24.
- [13] H. Rekate. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Research* 2008, 5:2.
- [14] Kirkpatrick, M, Engleman, H, Minns, RA. Symptoms and signs of progressive hydrocephalus. *Arch Dis Child* 1989; 64:124.
- [15] Hydrocephalus fact sheet. National Institute of Neurological Disorders and Stroke.
https://www.ninds.nih.gov/disorders/hydrocephalus/detail_hydrocephalus.htm.
- [16] Diagnosis of hydrocephalus. Hydrocephalus Association.
<https://www.hydroassoc.org/hydrocephalus-education-and-support/learning-about-hydrocephalus/diagnosis-of-hydrocephalus>. Accessed June 11, 2011.
- [17] Bradley WG Jr. Diagnostic tools in hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am.* 2001 Oct;12(4):661-84, viii.
- [18] Raimondi AJ. A unifying theory for the definition and classification of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1994 Jan;10(1):2-12.
- [19] The Medical Treatment of Hydrocephalus. *Can Med Assoc J.* 1924 November; 14(11): 1108.
- [20] N. Guthkelch. Hydrocephalus and its treatment. *Proc R Soc Med.* 1967 December; 60(12): 1263–1264. PMID: PMC1901490
- [21] Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev.* 1999 Oct;22(2-3):67-93; discussion 94-5.
- [22] Gerald D. Silverberg. Normal pressure hydrocephalus (NPH): ischaemia, CSF stagnation or both. *Brain* (2004), 127, 947±948.

- [23] Sigrid Friese, MD, Uwe Hamhaber, Michael Erb and Uwe Klose. B – Waves in Cerebral and Spinal Cerebrospinal Fluid Pulsation Measurement by Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr*, Volume 28, Number 2, March/April 2004.
- [24] Krauss JK, Droste DW, Bohus M, Regel JP, Scheremet R, Riemann D, Seeger W. The relation of intracranial pressure B-waves to different sleep stages in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;136(3-4):195-203.
- [25] Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(1–2): 15–26. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0015.
- [26] Mori E. et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol med chir (tokyo)* 52, 775 – 809, 2012.
- [27] Bradley WG Jr, Whittemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Jan-Feb;12(1):31-9.
- [28] Mori K, Mima T. To what extent has the pathophysiology of normal-pressure hydrocephalus been clarified? *Crit Rev Neurosurg*. 1998 Jul 20;8(4):232-43.
- [29] Wilson RK, Williams MA. Evidence that congenital hydrocephalus is a to idiopathic normal pressure hydrocephalus in only a subset of patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 508–511, 2007.
- [30] Kuriyama N, Tokuda T, Miyamoto J, Takayasu N, Kondo M, Nakagawa M. Retrograde jugular flow associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Ann Neurol* 64: 217–221, 2008.
- [31] Grant, Bateman. Vascular Compliance in Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1574–1585, October 2000.
- [32] G.A. Bateman. The Pathophysiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Cerebral Ischemia or Altered Venous Hemodynamics?

AJNR Am J Neuroradiol 29:198–203.

[33] Haris Chrysikopoulos. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Thoughts on etiology and pathophysiology. *Medical Hypotheses* 73 (2009) 718–724.

[34] Takahashi Y, Kawanami T, Nagasawa H, Iseki C, Hanyu H, Kato T. Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: A novel subgroup of NPH. *J Neurol Sci* 308: 149–151, 2011.

[35] M.D. Cusimano, D. Rewilak, D.T. Stuss, J.C. Barrera-Martinez, F. Salehi, M. Freedman. Normal-Pressure Hydrocephalus: Is There a Genetic Predisposition? *Can J Neurol Sci.* 2011; 38: 274-281.

[36] Takeo Kato, Hidenori Sato, Mitsuru Emi, Tomomi Seino, Shigeki Arawaka, Chifumi Iseki, Yoshimi Takahashi, Manabu Wada and Toru Kawanami. Segmental Copy Number Loss of SFMBT1 Gene in Elderly Individuals with Ventriculomegaly: A Community-Based Study. *Intern Med* 50: 297-303, 2011, DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4505.

[37] Alexander McGirr, Michael D. Cusimano. Familial aggregation of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Novel familial case and a family study of the NPH triad in an iNPH patient cohort. *Journal of the Neurological Sciences* 321 (2012) 82–88.

[38] Stephen Dombrowski, Kevin Crutchfield, Karolyn Ligon, Judith Becker and Mark Luciano. Evidence for CSF-vascular compliance coupling in normal pressure hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Research* 2009, 6 (Suppl 1):S36, doi:10.1186/1743-8454-6-S1-S36.

[39] Paulo Bugalho, Joao Guimara. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: A clinical study. *Parkinsonism and Related Disorders* 13 (2007) 434–437.

[40] R. Sakakibara et al. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurology and Urodynamics* 27:507-510 (2008).

[41] U. Meier, F. S. Zeilinger and D. Kintzel. Signs, Symptoms and Course of Normal Pressure Hydrocephalus in Comparison with Cerebral Atrophy.

Acta Neurochir (Wien) (1999) 141: 1039±1048.

[42] Michael Kiefer, Andreas Unterberg. The Differential Diagnosis and Treatment of Normal-Pressure Hydrocephalus. Deutsches Ärzteblatt International, Dtsch Arztebl Int 2012; 109(1–2): 15–26.

[43] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research (1975) (3): 189–98. DOI:10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID 1202204.

[44] C. Wikkelso, H. Andersson, C. Blomstrand, G. Lindqvist. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1982;45:64-69.

[45] Panagiotopoulos V, Konstantinou D, Kalogeropoulos A, Maraziotis T. The predictive value of external continuous lumbar drainage, with cerebrospinal fluid outflow controlled by medium pressure valve, in normal pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien). 2005 Sep;147(9):953-8; discussion 958. Epub 2005 Jul 25.

[46] Pasquale De Bonis, Annunziato Mangiola, Angelo Pompucci, Rita Formisano, Pierpaolo Mattogno, Carmelo Anile. CSF dynamics analysis in patients with post-traumatic ventriculomegaly. Clinical Neurology and Neurosurgery 115 (2013) 49– 53.

[47] James A Wilson et al. Imaging in Normal Pressure Hydrocephalus. <http://emedicine.medscape.com/article/342827-overview#showall>.

[48] C. Wikkelso, H. Andersson, C. Blomstrand, M. Matousek and P. Svendsen. Computed tomography of the brain in the diagnosis of and prognosis in normal pressure hydrocephalus. Neuroradiology (1989) 31:160-165.

[49] Tsunoda A, Mitsuoka H, Sato K, Kanayama S. A quantitative index of intracranial cerebrospinal fluid distribution in normal pressure hydrocephalus using an MRI-based processing technique. Neuroradiology. 2000 Jun;42(6):424-9.

- [50] J. Krauss et al. Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting? *Neurosurgery*, volume 40(1), January 1997, pp. 67 – 74.
- [51] Al-Zain FT, Rademacher G, Meier U, Mutze S, Lemcke J. The role of cerebrospinal fluid flow study using phase contrast MR imaging in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;102:119-23. DOI 10.1007/s00415-011-6038-5.
- [52] T. Koyama et al. Diffusion tensor imaging of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel – based fractional anisotropy study. *Neurolo Med Chir (Tokio)* 52, 68 – 74, 2012.
- [53] Kohei Marumoto, Tetsuo Koyama, Masashi Hosomi, Norihiko Kodama, Hiroji Miyake and Kazuhisa Domen. Diffusion tensor imaging in elderly patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus or Parkinson's disease: diagnosis of gait abnormalities. *Fluids and Barriers of the CNS* 2012, 9:20.
- [54] Shigenori Kanno, Nobuhito Abe, Makoto Saito, Masahito Takagi, Yoshiyuki Nishio, Akiko Hayashi, Makoto Uchiyama, Risa Hanaki, Hirokazu Kikuchi, Kotaro Hiraoka, Hiroshi Yamasaki, Osamu Iizuka, Atsushi Takeda, Yasuto Itoyama, Shoki Takahashi, Etsuro Mori. White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *J Neurol* (2011) 258:1949–1957.
- [55] Balmiki Ray, Patricio F. Reyes, Debomoy K. Lahiri. Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) patients: Change in CSF levels of amyloid precursor protein (APP), amyloid-beta (Ab) peptide and phospho-tau. *Journal of Psychiatric Research* 45 (2011) 539e547.
- [56] Andrew Tarnaris, Laurence D. Watkins and Neil D Kitchen. Biochemical studies in Biomarkers in chronic adult hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Research* 2006, 3:11 doi:10.1186/1743-8454-3-11.
- [57] Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(1–2): 15–26. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0015.
- [58] M. Kim et al. Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure

Hydrocephalus from Other Dementias Using Diffusion Tensor Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:1496–1503, Sep 2011.

[59] Ghassan K. Bejjani and Maxim D. Hammer. Normal-Pressure Hydrocephalus, Another Treatable “Dementia”: Part II. *Contemporary neurosurgery*, Volume 27, Number 17.

[60] Nobumasa Kuwana, Chia-Cheng Chang, Susumu Ito, Takaakira Yokoyama. Management of patients with normal pressure hydrocephalus by using lumboperitoneal shunt system with the Codman Hakim programmable valve: 6 years of clinical experience. *International Congress Series* 1247 (2002) 511 – 517.

[61] Orin Bloch, Michael W. McDermott. Lumboperitoneal shunts for the treatment of normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience* 19 (2012) 1107–1111.

[62] Julio Sotelo, Nicasio Arriada, Miguel Angel Lopez. Ventriculoperitoneal shunt of continuous flow vs valvular shunt for treatment of hydrocephalus in adults. *Surgical Neurology* 63 (2005) 197– 203.

[63] Florian Ringel, Johannes Schramm, Bernhard Meyer. Comparison of programmable shunt valves vs standard valves for communicating hydrocephalus of adults: a retrospective analysis of 407 patients. *Surgical Neurology* 63 (2005) 36–41.

[64] Leonardo Rangel-Castilla, Sean Barber, Yi Jonathan Zhang. The Role of Endoscopic Third Ventriculostomy in the Treatment of Communicating Hydrocephalus. *WORLD NEUROSURGERY* 77 [3/4]: 555-560, MARCH/APRIL 2012.

[65] Joshua R. Dusick, David L. McArthur, Marvin Bergsneider. Success and complication rates of endoscopic third ventriculostomy for adult hydrocephalus: a series of 108 patients. *Surgical Neurology* 69 (2008) 5–15.

[66] Gangemi M, Donati P, Maiuri F, Longatti P, Godano U, Mascari C. Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus. *Minim Invasive Neurosurg* 1999;42(3):128-32.

[66] Hyunjin Woo, Dong-Hun Kang, Jaechan Park. Preoperative determination of ventriculostomy trajectory in ventriculoperitoneal shunt

surgery using a simple modification of the standard coronal MRI. *Clin Neurosci* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.01.025>.

[67] Hiroji Miyake, Yoshinaga Kajimoto, Hisayuki Murai, Sadahiro Nomura, Shigeki Ono, Yuji Okamoto, Yoshihiro Sumi. Assessment of a Quick Reference Table Algorithm for Determining Initial Postoperative Pressure Settings of Programmable Pressure Valves in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: SINPHONI Subanalysis. *Neurosurgery* 71:722–728, 2012 DOI: 10.1227/NEU.0b013e318260fef7.

[68] Takeshi Satow, Masaaki Saiki and Takayuki Kikuchi (2012). *Complications Associated with Surgical Treatment of Hydrocephalus, Hydrocephalus*, Dr Sadip Pant (Ed.), ISBN: 978-953-51-0162-8.

[69] Schoenbaum SC, Gardner P, Shillito J. Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations, and therapy., *J Infect Dis.* 1975 May;131(5):543-52.

[70] Spanu T, Romano L, D'Inzeo T, Masucci L, Albanese A, Papacci F, Marchese E, Sanguinetti M, Fadda G., Recurrent ventriculoperitoneal shunt infection caused by small-colony variants of *Staphylococcus aureus*., *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41(5):e48-52. Epub 2005 Jul 20.

[71] Spanu G, Karussos G, Adinolfi D, Bonfanti N., An analysis of cerebrospinal fluid shunt infections in adults. A clinical experience of twelve years. *Acta Neurochir (Wien).* 1986;80(3-4):79-82.

[72] Richards HK, Seeley HM, Pickard JD., Efficacy of antibiotic-impregnated shunt catheters in reducing shunt infection: data from the United Kingdom Shunt Registry. *J Neurosurg Pediatr.* 2009 Oct;4(4):389-93. doi: 10.3171/2009.4.PEDS09210.

[73] Parker SL, Attenello FJ, Sciubba DM, Garces-Ambrossi GL, Ahn E, Weingart J, Carson B, Jallo GI., Comparison of shunt infection incidence in high-risk subgroups receiving antibiotic-impregnated versus standard shunts. *Childs Nerv Syst.* 2009 Jan;25(1):77-83; discussion 85. doi: 10.1007/s00381-008-0743-0. Epub 2008 Nov 5.

[74] Pattavilakom A, Xenos C, Bradfield O, Danks RA., Reduction in shunt infection using antibiotic impregnated CSF shunt catheters: an Australian prospective study. *J Clin Neurosci.* 2007 Jun;14(6):526-31.

- [75] Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr.* 2008 Jan;1(1):48-56. doi: 10.3171/PED-08/01/048.
- [76] Hayashi T, Shirane R, Yokosawa M, Kimiwada T, Tominaga T. Efficacy of intraoperative irrigation with saline for preventing shunt infection. *J Neurosurg Pediatr.* 2010 Sep;6(3):273-6. doi: 10.3171/2010.5.PEDS1018.
- [77] Sørensen P, Ejlersen T, Aaen D, Poulsen K. Bacterial contamination of surgeons gloves during shunt insertion: a pilot study. *Br J Neurosurg.* 2008 Oct;22(5):675-7. doi: 10.1080/02688690802295645.
- [78] Stone J, Gruber TJ, Rozzelle CJ. Healthcare savings associated with reduced infection rates using antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt procedures. *Pediatr Neurosurg.* 2010;46(1):19-24. doi: 10.1159/000314053. Epub 2010 May 5.
- [79] Cozzens JW, Chandler JP. Increased risk of distal ventriculoperitoneal shunt obstruction associated with slit valves or distal slits in the peritoneal catheter. *J Neurosurg.* 1997 Nov;87(5):682-6.
- [80] Khan QU, Wharen RE, Grewal SS, Thomas CS, Deen HG Jr, Reimer R, Van Gerpen JA, Crook JE, Graff-Radford NR. Overdrainage shunt complications in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and lumbar puncture opening pressure. *J Neurosurg.* 2013 Aug 9.
- [81] Czosnyka Z, Czosnyka M, Richards HK, Pickard JD. Posture-related overdrainage: comparison of the performance of 10 hydrocephalus shunts in vitro. *Neurosurgery.* 1998 Feb;42(2):327-33; discussion 333-4.
- [82] Kyung Rae Cho, Je Young Yeon, Hyung Jin Shin. Upward Migration of a Peritoneal Catheter Following Ventriculoperitoneal Shunt. *J Korean Neurosurg Soc* 53 : 383-385, 201.
- [83] Atsumi Tamura, Dai Shida and Kyosuke Tsutsumi. Abdominal cerebrospinal fluid pseudocyst occurring 21 years after ventriculoperitoneal shunt placement: a case report. *BMC Surgery* 2013, 13:27.
- [84] Alp Ozgun BOrcek, Soner CIVI, Mustafa Golen , Hakan Emmez, M. Kemali Baykaner. An Unusual Ventriculoperitoneal Shunt Complication:

Spontaneous Knot Formation. *Turkish Neurosurgery* 2012, Vol: 22, No: 2, 261-264.

[85] Perrin RG, Bernstein M. Tension pneumoventricle after placement of a ventriculoperitoneal shunt: a novel treatment strategy. Case report. *J Neurosurg.* 2005 Feb;102(2):386-8.

[86] Kawajiri K, Matsuoka Y, Hayazaki K. Brain tumors complicated by pneumocephalus following cerebrospinal fluid shunting--two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1994 Jan;34(1):10-4.

[87] Yoo IH, Yum SK, Oh SJ, Kim KM, Jeong DC. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy Disseminated by a Ventriculoperitoneal Shunt and Diagnosed from the Inguinal Sac. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Jul 3.

[88] Vanneste J, Augustijn P, Dirven C, Tan WF, Goedhart ZD. Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review. *Neurology.* 1992 Jan;42(1):54-9

[89] Klinge P, Hellström P, Tans J, Wikkelsø C. European iNPH Multicentre Study Group., One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurol Scand.* 2012 Sep;126(3):145-53. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01676.x. Epub 2012 May 10.

[90] Hellstrom P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. *Acta Neurol Scand.* 2012; 126: 229–237.

[91] Madoka Nakajima et al. Leucine-rich α -2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir* (2011) 153:1339–1346, DOI 10.1007/s00701-011-0963-z.

[92] Niklas Lenfeldt et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: increased supplementary motor activity accounts for improvement after CSF drainage. *Brain* (2008), 131, 2904 ^2912, doi:10.1093/brain/awn232.

[93] Lisa D. Ravdin et al. Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110 (2008) 455–461.

- [94] Mori E., Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 48(Suppl):S1–S23.
- [95] R Walchenbach, E Geiger, R T W M Thomeer, J A L Vanneste. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:503–506.
- [96] Benito Pereira Damasceno. Normal pressure hydrocephalus. Diagnostic and predictive evaluation, *Dementia & Neuropsychologia* 2009 March;3(1):8-15.
- [97] Moussa W. et al. Predictive value of lumbar infusion test in normal pressure hydrocephalus. *Bull. Alex. Fac. Med.* 46 No. 3, 2010.
- [98] B Kahlon, G Sundbärg, S Rehncrona. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:721–726.
- [99] Wei-Ju Lee et al. Brain MRI as a predictor of CSF tap test response in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol* (2010) 257:1675–1681, DOI 10.1007/s00415-010-5602-8.
- [100] Eide, Brean. Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting. *Cerebrospinal Fluid Research* 2010, 7:5.
- [101] A Shiino, Y Nishida, H Yasuda, M Suzuki, M Matsuda, T Inubushi. Magnetic resonance spectroscopic determination of a neuronal and axonal marker in white matter predicts reversibility of deficits in secondary normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1141–1148, doi: 10.1136/jnnp.2003.019943.
- [102] Tanaka, Akira MD; Kimura, Masato MD; Nakayama, Yoshiya MD; Yoshinaga, Shinya MD; Tomonaga, Masamichi MD, *Cerebral Blood Flow and Autoregulation in Normal Pressure Hydrocephalus*, *Neurosurgery: Volume* 40(6), June 1997, pp 1161-1167

[103] Pasquale De Bonis, Annunziato Mangiola, Angelo Pompucci, Rita Formisano, Pierpaolo Mattogno, Carmelo Anile. CSF dynamics analysis in patients with post-traumatic ventriculomegaly. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115 (2013) 49– 53.

[104] Carmelo Anile, Pasquale De Bonis, Alessio Albanese, Alessandro Di Chirico, Annunziato Mangiola, Gianpaolo Petrella and Pietro Santini. Selection of patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus for shunt placement: a single-institution experience. *J Neurosurg* 113:64–73, 2010.