

Il consulente internista in neurochirurgia

The internal medicine specialist and neurosurgery

A. Pizzini¹, M. Silingardi¹, I. Iori¹, S. Zaccaroni², C. Vezzadini², R. Zoni² *

¹ UO Medicina I, Centro Emostasi e Trombosi, AO "Santa Maria Nuova", Reggio Emilia

² SC Medicina Interna, AUSL di Bologna, Ospedale "Bellaria", Bologna

KEY WORDS

Neurosurgical problem
Glycemic control
Thromboembolic risk
Neurosurgical bleeding

Summary BACKGROUND The neurosurgical patient is often a real challenge for the physicians, because of a frequent multimorbidity and a higher risk for severe complications. Cooperation between internal medicine specialist and neurosurgeon is essential to prevent the fatal effects of cranial and spinal injuries. The topic issues of medical interest in neurosurgery are the disorders of sodium balance, the glycemic control, the thromboembolic risk, the intracerebral bleeding management and the infective problems. The neurosurgeons could be worried by treating these complications that are mostly of internal medicine interest and that could unfortunately rise the risk of death or irreversible insults. **AIM OF THE REVIEW** This review summarizes the modality of diagnosis and therapy of the foremost concerns in neurosurgical field.

Introduzione

Per le criticità legate alla sede dell'intervento e alla gravità delle complicanze correlate, la neurochirurgia presenta problematiche di particolare impegno per il consulente internista. In ambito neurochirurgico, infatti, si possono manifestare problemi medici con sequele neurologiche anche fatali. I problemi con cui l'internista si trova più frequentemente a confrontarsi, riguardano principalmente la gestione del bilancio idroelettrolitico e il controllo glicometabolico, oltre alle complicanze trombotico-emorragiche e alle infezioni (**Tab. 1**).

In questa revisione si discutono le problematiche endocrinologiche, vascolari, infettivologiche e generali. Per gli aspetti correlati alle alterazioni elettrolitiche (ipo-ipernatriemie) si rimanda alle recenti esaustive revisioni di Sgambato *et al.* [1,2].

Controllo endocrinologico

In neurochirurgia sono frequenti le sequele endocrinologiche sia per interventi diretti sulla regione ipotalamo-ipofisaria (per esempio, asportazione di adenomi, lesioni del peduncolo ipofisario) sia per ischemia-emorragia delle connessioni vascolari ipotalamo-ipofisarie (circolo portale).

Il diabete insipido (DI) è una comune complicanza di lesioni ipotalamo-ipofisarie, ma può manifestarsi anche in corso di altre patologie cerebrali, quali traumi, meningiti batteriche, intossicazione da alcol, ipertensione endocranica o morte cerebrale, e in seguito all'uso di fenitoina. In particolare, dopo la chirurgia ipofisaria vi è un'aumentata incidenza di sviluppo di DI, che può essere transitorio o

Tabella 1 Principali problemi di competenza internistica in neurochirurgia

Problemi endocrino-metabolici

- Iponatriemia
- Ipernatremia
- Diabete insipido e/o poliuria
- Problemi endocrinologici correlati alla neurochirurgia
- Gestione del diabete mellito

Problemi vascolari

- Profilassi del tromboembolismo venoso
- Terapia del tromboembolismo venoso postoperatorio
- Gestione di ematomi/emorragie cerebrali da terapia anticoagulante orale
- Gestione dell'ipertensione arteriosa e delle urgenze/emergenze ipertensive

Problemi infettivologici

- Profilassi antibiotica
- Gestione del paziente febbrile

Miscellanea

- Dissecazione dei tronchi sovraortici
- Trombosi venose cerebrali
- Vasculiti del sistema nervoso centrale
- Neoplasie del sistema nervoso centrale

* Corrispondenza:

Attilia Pizzini, UO Medicina I, Centro Emostasi e Trombosi, Arcispedale Santa Maria Nuova, viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia, e-mail: Attilia.Pizzini@asmn.re.it

permanente e può manifestarsi con due distinte modalità: il 50% dei pazienti presenta un deficit transitorio e acuto di ormone antidiuretico (*Anti Diuretic Hormone*, ADH) che si risolve nell'arco di 3-5 giorni; un piccolo gruppo di pazienti manifesta invece DI precocemente, seguito da un ripristino della capacità di concentrare le urine nelle successive 1-2 settimane, con nuova recidiva di DI permanente.

Nel DI si hanno:

- poliuria (> 30 mL/kg/h o nell'adulto > 200 mL/h);
 - urine ipotoniche (peso specifico urinario < 1.022);
 - progressiva disidratazione e conseguente ipernatriemia.
- Se l'escrezione urinaria è > 300 mL/h per 2 ore, si deve somministrare vasopressina (5-10 µg im o sc ogni 6 ore) o analoghi sintetici dell'ADH (desmopressina acetato, DDAVP: 0,5-2 µg ev ogni 8 ore o 10-20 µg per inalazione nasale). La DDAVP non ha gli effetti vasocostrittori della vasopressina e causa meno di frequente crampi addominali, vista la sua selettività per i recettori V2. Il deficit parziale di ADH può essere invece trattato efficacemente con clorpropamide (250-750 mg/die), clofibrato o carbamazepina, che promuovono il rilascio di ADH e la risposta renale all'ADH stesso.

Nei pazienti con DI post-traumatico, può comparire a distanza di un mese dall'evento anche un ipopituitarismo parziale o totale, per ridotta riserva dell'ipofisi anteriore, spesso non associato a segni e sintomi clinici [3].

L'anomalia di più frequente riscontro è rappresentata dal deficit di somatotropina (*Growth Hormone*, GH), seguito in ordine di frequenza dal deficit di ormone adrenocorticotropo (*Adrenocorticotropic Hormone*, ACTH), di ormone follicolo-stimolante (*Follicle Stimulating Hormone*, FSH) e di ormone luteinizzante (*Luteinizing Hormone*, LH). Un ipopituitarismo anteriore deve essere sospettato in tutti i casi di fratture della base cranica o temporali, oppure in caso di comparsa di DI.

Il DI è invece un fenomeno relativamente comune alle fratture della base cranica e ai traumi craniofacciali. Compare più precocemente rispetto all'ipopituitarismo anteriore, nell'arco di pochi giorni o settimane. Anche un danno ipossico cerebrale secondario ad arresto cardiaco, a shock emorragico o a overdose farmacologica può indurre DI.

La diagnosi di ipopituitarismo anteriore talora può essere complessa, in quanto la secrezione ormonale basale ipofisaria può risultare del tutto normale e i sintomi clinici del difetto ipofisario possono essere estremamente sfumati e solo tardivi (amenorrea, galattorrea, astenia, riduzione dei caratteri sessuali secondari). Devono, pertanto, essere effettuati test di stimolo in grado di documentare la ridotta riserva tropinica ipofisaria, e anche il trattamento sostitutivo è indicato solamente in caso di deficit tropinico che compare sotto stimolo [3] (Tab. 2).

Controllo glicemico

Nei pazienti neurochirurgici il controllo glicemico risulta fondamentale, poiché elevati livelli plasmatici di glucosio forniscono il substrato per il metabolismo anaerobio durante i periodi di ischemia, con conseguente incremento dei livelli di lattato e acidosi metabolica intracellulare, che aggrava il danno neuronale [4]. Si è osservato, infatti, che alti livelli glicemici nel periodo postoperatorio correlano con una prognosi peggiore. Si raccomandano, quindi, valori di glicemia compresi fra 80 e 150 mg/dL. Livelli > 200 mg/dL richiedono invece la correzione insulinica, anche nei pazienti che non hanno diabete manifesto.

Il paziente neurochirurgico sviluppa frequentemente iperglicemia per vari motivi: a seguito dello stress chirurgico si verifica un aumentato rilascio di catecolamine e di ormoni controregolatori (ACTH, cortisolo e GH) con riduzione della secrezione insulinica. A ciò poi si aggiunge l'uso di steroidi che promuovono la gluconeogenesi e incrementano la produzione epatica di glucosio, comportando in soggetti predisposti e con ridotta riserva insulinica lo sviluppo del diabete. Spesso l'esordio di queste forme di diabete misconosciuto è addirittura drammatico, con quadri di vero e proprio coma iperosmolare non chetosico (CINC) [4,5]. Nei pazienti neurochirurgici l'incidenza di CINC è del 10%.

- I principali criteri diagnostici per definire il CINC sono:
- iperglicemia con valori di glucosio spesso > 400 mg/dL e talora fino a 1.000 mg/dL;

Tabella 2 Principali test per la valutazione del deficit ipofisario

Ormone	Test	Interpretazione
GH	GHRH (1 µg/kg) + arginina (30 g in 30') ev Ipglicemia insulinica (0,05-0,15 U/kg ev)	Normale: GH > 3 µg/dL Glicemia < 40 mg/dL, GH > 3 µg/dL
PRL	TRH (200-500 µg ev)	PRL basale > 2 µg/dL con aumento > 200%
ACTH	CRH (1 µg/kg ore 8)	Incremento dell'ACTH di 2-4 volte e cortisolo > 20-25 µg/dL
TSH	Prelievo basale di ft3 ft4 TRH (200-500 µg ev)	Ridotti con TSH basso TSH aumentato di almeno 5 mUI/mL con OT non elevati
LH, FSH	GnRH (100 µg/kg ev)	LH aumentato di 10 U/L e FSH aumentato di 2 U/L

Fonte: Ciric I, et al. *Neurosurgery* 1997;40(2):225-36.

Legenda: GH = *Growth Hormone*; GHRH = *Growth-Hormone-Releasing-Hormone*; PRL = prolattina; TRH = *Thyrotropin Releasing Hormone*; ACTH = *Adrenocorticotropic Hormone*; CRH = *Corticotropin Releasing Hormone*; TSH = *Thyroid Stimulating Hormone*; ft3 = tri-iodotironina libera; ft4 = tiroxina libera; OT = ormoni tiroidei; LH = *Luteinizing Hormone*; FSH = *Follicle Stimulating Hormone*.

- osmolarità plasmatica > 330 mOsm/kg (osmolalità plasmatica: 2(Na) + glucosio/18);
- glicosuria;
- disidratazione (con Na variabile da 119 a 188 mEq/L associato a ipopotassiemia);
- assenza di chetosi;
- alterazione del sistema nervoso centrale (SNC).

Possono essere inoltre presenti leucocitosi, iperazotemia (rapporto azotemia/creatininemia 30:1 a indicare un deficit di fluido extracellulare prerenale) e insufficienza renale. In due terzi dei pazienti non vi è una precedente storia di diabete mellito, mentre nel 50% dei casi si ha un evento scatenante costituito spesso da disidratazione, infezione o uso di farmaci che aggravano l'omeostasi glucidica (tiazidici, steroidi, fenitoina, mannitolo e glicerolo). Alcuni pazienti si presentano con febbre, stato di shock e/o in coma, mentre in altri i segni neurologici possono essere del tutto assenti.

Il primo cardine del trattamento [5] è la correzione dell'ipovolemia e dell'ipertonicità, mediante la somministrazione di soluzioni saline ipotoniche (0,45%), eventualmente associata alla supplementazione di potassio. Inoltre l'iperpoglicemia deve essere corretta con piccoli boli di insulina rapida (0,1 U/kg ev), seguiti da un'infusione endovenosa continua a una velocità variabile in base al peso del paziente (0,1 U/kg/h) e all'andamento orario dei livelli glicemici. Occorre evitare una riduzione eccessivamente rapida della glicemia, in quanto può indurre ipoglicemia ed edema cerebrale. In genere si raccomanda di non superare 25 U/h di insulina. Quando la glicemia è scesa intorno a 300 mg/dL, si può ridurre l'infusione insulinica e quando i livelli di glucosio sono compresi fra 300 e 250 mg/dL, con osmolarità plasmatica \leq 315 mOsm/kg, si può passare alla somministrazione insulinica sottocutanea.

Tromboembolismo venoso

Profilassi

I pazienti neurochirurgici sono a più alto rischio trombotico rispetto ai pazienti della chirurgia generale. Gli studi condotti con fibrinogeno radiomarcato in soggetti non sottoposti a profilassi mostrano un'incidenza di trombosi venosa profonda (TVP) del 22%, con un 5% di TVP prossimali. I pazienti neoplastici sono il gruppo a maggior rischio (31% in uno studio su soggetti operati per glioma) [6].

La profilassi meccanica è largamente usata in neurochirurgia in quanto non gravata da complicanze emorragiche. Compressione meccanica intermittente e calze elastiche sono risultate di pari efficacia negli studi vs placebo (riduzione del rischio relativo per TVP del 68%). Lo schema di profilassi più efficace è quello che associa i mezzi meccanici a eparina a basso peso molecolare (EBPM). Due trial clinici randomizzati hanno mostrato che associare una EBPM (nadroparina 3.800 U o enoxaparina 4.000 U) alla calza elastica 18-24 ore dopo l'intervento risulta più efficace e non comporta un incremento delle complicanze emorragiche

[7]. Il dato, però, deve essere interpretato con cautela: se si considerano tutti i trial, l'incidenza di emorragia cerebrale è doppia per i pazienti trattati con EBPM rispetto alla profilassi meccanica e la maggior parte delle emorragie si verifica entro i primi 2 giorni dall'intervento [7]. In molti centri è consuetudine effettuare la profilassi meccanica e posporre l'inizio della EBPM alla negatività di un controllo con tomografia assiale computerizzata (TAC) cerebrale 24 ore dopo l'intervento. Benché assolutamente condivisibile, la metodica non è mai stata validata. Non sono disponibili studi riguardo alla durata ottimale della profilassi antitrombotica: è ragionevole prostrarla per almeno 7 giorni e fino alla ripresa della mobilizzazione. Nei pazienti con lesione completa del midollo spinale, l'EBPM (enoxaparina 4.000 U/die) è più efficace rispetto all'eparina non frazionata o alla profilassi meccanica. La profilassi deve coprire, oltre al periodo acuto in cui il rischio è massimo, anche la fase precoce di riabilitazione (3 mesi). Nei casi di lesione midollare incompleta la profilassi farmacologica è controindicata (rischio emorragico con lesione midollare completa) e va differita di 3-5 giorni per ottenere un'adeguata emostasi [6,7].

La profilassi deve essere individualizzata in funzione del rischio trombotico del singolo paziente: riportiamo (Tab. 3) lo schema di stratificazione del rischio impiegato presso la UO di Neurochirurgia dell'Ospedale "Bellaria" (Bologna).

Terapia

Dopo 24 ore, in una ferita chirurgica ben affrontata e suturata l'emostasi è completata, pertanto si può iniziare la te-

Tabella 3 Valutazione del rischio tromboembolico individuale

Fattori personali predisponenti	
• Storia di tromboembolismo venoso	= 1,5 punti
• Trombofilia congenita o acquisita	= 1,5 punti
• Neoplasia	= 1,5 punti
• Età > 60 anni	= 1,5 punti
• Obesità	= 1 punto
• Contraccettivo orale	= 1 punto
• Arteriopatia organica arti inferiori/ Cardiopatia ischemica	= 1 punto
• Varici	= 0,5 punti
Fattori associati all'evento	
• Chirurgia intracranica	= 2,5 punti
• Tumori cerebrali	= 3 punti
• Chirurgia spinale	= 1 punto
• Intervento complesso, di lunga durata	= 1 punto
• Arto plegico	= 1 punto
Rischio basso (< 1)	Calze elastiche e mobilizzazione precoce
Rischio moderato (1,5-2,5)	Enoxaparina 2.000 U + calze elastiche
Rischio alto (> 3)	Enoxaparina 4.000 U dal giorno successivo all'intervento, dopo controllo TAC postoperatorio che abbia escluso segni di sanguinamento, + calze elastiche

rapia anticoagulante. Per converso, l'emorragia cerebrale è una controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante e l'unica misura da attuare in tali casi è il posizionamento di un filtro cavale [6,7]. Tra questi due estremi si colloca la maggior parte delle situazioni della clinica quotidiana, per ognuna delle quali non esistono evidenze forti o linee guida. Il clinico, quindi, deve effettuare una valutazione beneficio/rischio nei singoli casi.

Se la TAC esclude l'emorragia, il paziente va trattato in quanto prevale il rischio di embolia polmonare (EP) fatale associato alla TVP in atto. Questo rischio è certamente diverso in presenza di una TVP prossimale o distale.

- Dati storici su pazienti non trattati documentano un rischio di EP pari al 30% per una TVP prossimale e, in presenza di TVP distale, un rischio di estensione prossimale del 20% con EP nel 10% dei casi. Il rischio di emorragia cerebrale in corso di eparina ev/EBPM in pazienti con TVP/EP è dello 0,1% (non esistono dati relativi a pazienti con TVP/EP ed emorragia cerebrale). Vale pertanto la pena trattare un paziente con TVP prossimale con anticoagulazione piena (eparina non frazionata/eparina a basso peso molecolare).
- In caso di TVP distale può essere ragionevole, anche secondo la nostra esperienza, impiegare dosi profilattiche di EBPM per 7-14 giorni e monitorare ecograficamente se la TVP progredisce o no [7,8]. Alcuni studi randomizzati e una metanalisi documentano l'efficacia di dosi ridotte, anche profilattiche, di EBPM in pazienti con TVP ed elevato rischio emorragico [8].

Il timing della diagnosi di tromboembolismo venoso (TEV) è importante, visto che la maggior parte dei casi di emorragia in corso di profilassi con EBPM si verifica nelle prime 48 ore. Un evento TEV il settimo giorno postoperatorio può essere trattato con dosi piene di EBPM, con l'aspettativa di un basso rischio emorragico. Il periodo di maggior rischio è pertanto la prima settimana. In questo periodo potrebbero essere usate dosi profilattiche o intermedie di EBPM. Dal quattordicesimo giorno si può passare all'anticoagulazione piena. In un altro setting ad alto rischio per un episodio di emorragia cerebrale la maggioranza degli esperti ritiene sicura la ripresa della terapia anticoagulante orale (TAO) dopo 7-10 giorni [9].

Emorragia cerebrale in corso di terapia anticoagulante orale

L'incidenza di emorragia cerebrale in corso di TAO è destinata ad aumentare nei prossimi anni, in relazione alla sempre più frequente indicazione a tale tipo di terapia. La prevalenza di fibrillazione atriale, maggiore indicazione alla TAO, risulta infatti aumentata per il progressivo invecchiamento della popolazione generale [9,10].

L'emorragia cerebrale è un processo dinamico: è dimostrato, infatti, che l'ematoma si espande per 7-12 ore; nel paziente anticoagulato questa fase è ulteriormente protratta fino a 48 ore. Il volume dell'ematoma cerebrale misura-

to alla TAC correla con l'outcome clinico: per valori > 60 cc vi è una mortalità > 60%. Diventa pertanto essenziale ripristinare una normale coagulazione. A tal fine non si può utilizzare la vitamina K, naturale antidoto dei dicumarolici, poiché il suo effetto (sintesi dei fattori emocoagulativi epatici vitamina K-dipendenti) richiede 12-24 ore. La somministrazione di plasma fresco congelato è efficace, ma pone diversi problemi pratici: la dose raccomandata è di 15-20 mL/kg, per cui occorrono mediamente 1,0-1,5 L di plasma, che deve essere reperito presso il centro trasfusionale e infuso velocemente, con il concreto rischio di un sovraccarico volumetrico.

Il presidio farmacologico attualmente più efficace e raccomandato in Italia dalla Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulanti (FCSA) è la somministrazione di concentrati del complesso protrombinico (PCC) alla dose di 30-50 U/kg in funzione del valore di *International Normalised Ratio* (INR) cui si è verificato l'evento. Il PCC va somministrato anche per valori di INR < 2 in quanto, come si è detto, la coagulazione deve essere normalizzata subito. Dopo 15 minuti bisogna controllare l'INR e, se è ancora alterato, si può ripetere una dose di PCC. Pochi studi di confronto tra PCC e plasma (un solo trial randomizzato controllato su pochi pazienti) dimostrano un più rapido effetto del PCC nella normalizzazione dell'INR [10]. Sono peraltro descritte complicanze trombotiche in seguito al suo impiego. Per tutte queste ragioni, oltre che per motivi legati al costo del PCC, il trattamento farmacologico dell'emorragia cerebrale in corso di TAO è ancora oggi molto variabile nei diversi Paesi e nelle diverse strutture (in Italia, per esempio, il PCC viene utilizzato solo nel 30% dei casi). In accordo con la FCSA, riteniamo che la somministrazione di PCC sia il trattamento più efficace dell'emorragia cerebrale in corso di TAO e che vada eseguita al più presto. Il trattamento con PCC va effettuato, ovviamente, anche in caso di trattamento chirurgico dell'emorragia: non si può operare senza una normale coagulazione. Occorre peraltro ricordare che il recente studio Surgical Treatment for Intracerebral Hemorrhage (STICH) ha mostrato l'inefficacia della terapia chirurgica nelle emorragie cerebrali (non da TAO) a sede sopratentoriale: la sola chiara indicazione è risultata l'ematoma cerebellare di dimensioni > 3 cm [9-11].

Una possibile alternativa al PCC è costituita dal fattore VII ricombinante, attualmente in fase avanzata di sperimentazione nell'emorragia cerebrale senza/con anticoagulanti orali. I dati oggi disponibili, per quanto interessanti, sono da considerarsi preliminari: l'impiego del fattore VII ricombinante nell'emorragia cerebrale in corso di TAO è ancora off-label [10,11].

Quando riprendere la TAO nei portatori di protesi valvolari meccaniche cardiache?

Esistono ben pochi dati al riguardo, su non più di 150 pazienti in cui la TAO è stata ripresa 7-14 giorni dopo l'evento, seguiti per 4 anni. Il rischio di recidiva emorragica sarebbe contenuto entro il 3%/anno/paziente.

La raccomandazione delle ultime linee guida dell'American Heart Association e di un recente panel di esperti verte comunque sulla sicurezza della ripresa della TAO dopo 7-10 giorni [9,11].

Noi siamo soliti iniziare una dose profilattica di EBPM a distanza di 7-10 giorni ed effettuare un monitoraggio mediante TAC. Ricominciamo la TAO dopo 15 giorni in caso di emorragia di volume contenuto (< 1/3 di un emisfero) o dopo 30 giorni se l'emorragia è estesa.

È giustificata la ripresa della TAO in un paziente con fibrillazione atriale?

Tale decisione deve essere individualizzata. Il rischio di recidiva emorragica è certamente maggiore per emorragia lobare (dovuta prevalentemente ad angiopatia amiloide) rispetto alle forme intraparenchimali profonde. Il paziente va poi stratificato per il rischio di stroke ischemico: in presenza di pregressi eventi, la ripresa della TAO è più ragionevole; se il paziente era in profilassi primaria è più indicato passare all'antiaggregante piastrinico, gravato da un minor rischio. Un recente panel di esperti, pur concordando sui parametri da considerare, ha espresso opinioni divergenti tra i vari autori [9,11].

È necessario sospendere l'antiaggregante piastrinico prima della neurochirurgia?

Qual è il trattamento per l'emorragia in corso di ASA?

Anticoagulanti e antiaggreganti sono un chiaro fattore di rischio per emorragia cerebrale. I risultati dei trial indicano per l'acido acetilsalicilico (ASA) un'incidenza dello 0,2% (doppia rispetto alla popolazione generale di controllo); l'associazione con clopidogrel aumenta ulteriormente tale rischio. È opportuno, pertanto, sospendere la terapia antiaggregante piastrinica una settimana prima di un intervento neurochirurgico [11-13].

Il meccanismo d'azione dell'ASA è il blocco irreversibile della ciclossigenasi-1. Il clopidogrel blocca irreversibilmente il recettore dell'adenosina-difosfato. La piastrina è anucleata e non può risintetizzare nuovi enzimi. L'unico mezzo per ripristinare un'adeguata funzione piastrinica in corso di sanguinamento attribuito all'antiaggregante è l'impiego di nuove piastrine (trasfusione di concentrati piastrinici).

Controllo della pressione arteriosa

Dopo le procedure neurovascolari o neurochirurgiche, la comparsa di ipertensione arteriosa e tachicardia si associa a un rischio maggiore di sviluppare emorragia cerebrale e infarto miocardico. Circa l'80% dei pazienti sottoposti a craniotomia in elezione può richiedere, nel periodo postoperatorio, un trattamento della pressione arteriosa (PA). Le cause più comuni di ipertensione arteriosa sono rappresentate dalla comparsa di dolore, distensione vescicale,

tremori, senza contare che un eccessivo incremento dei valori di PA associato a bradicardia e alterazioni dello stato di coscienza deve indurre il sospetto di un danno intracranico grave. In genere i pazienti senza storia anamnestica di ipertensione arteriosa dovrebbero mantenere livelli di PA sistolica fra 110 e 140 mmHg. Il controllo pressorio risulta invece più stretto, con range fra 110 e 120 mmHg, in caso di interventi a livello della fossa cranica posteriore, poiché il rischio emorragico può determinare effetti disastrosi. Nelle resezioni sopratentoriali, invece, si possono raggiungere valori di PA sistolica fra 140 e 160 mmHg. La nausea e il dolore secondari agli interventi di craniotomia possono poi costituire uno stimolo potente all'innalzamento dei valori pressori, perciò è bene controllare adeguatamente questi due sintomi.

In genere se il paziente non è critico, ma i livelli di PA rimangono costantemente elevati, si può utilizzare il nitroprussiato in infusione continua ev. Tale vasodilatatore è tuttavia da evitare nelle situazioni critiche, perché può determinare un aumento della pressione intracranica. Inoltre, se usato ad alte dosi (≥ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o per periodi prolungati, il nitroprussiato può causare acidosi lattica, insufficienza renale, astenia e alterazioni dello stato di coscienza per accumulo di un suo metabolita intermedio, il tiocianato. Se, quindi, si pone la necessità di somministrare il nitroprussiato per più di 24 ore, è consigliabile aggiungere un altro agente per via endovenosa, per esempio l'enalapril. Quest'ultimo viene iniziato alla dose di 0,625 mg/6 h ev e incrementato fino a un massimo di 5 mg/6 h.

Un altro vasodilatatore indicato per la sua breve emivita è la nitroglicerina [14], che esercita anche effetti favorevoli sul circolo coronarico. La nitroglicerina non comporta la produzione di metaboliti tossici e non causa un effetto di "rebound" alla sua sospensione. Durante l'infusione di nitroglicerina si può però verificare un aumento della pressione intracranica, soprattutto nei pazienti con ridotta compliance endocranica, in conseguenza della dilatazione dei vasi di capacitanza intracranici con successivo aumento del flusso sanguigno cerebrale.

Un aumento del tono simpatico sposta l'autoregolazione cerebrale verso pressioni elevate, pertanto l'uso di simpaticolitici ha un effetto benefico sull'ischemia cerebrale [15]. Il labetalolo, grazie alla sua durata d'azione relativamente lunga (4,9 h), può essere un valido ausilio nel trattamento dell'ipertensione arteriosa postoperatoria. Questo β -bloccante riduce rapidamente la PA mediante una diminuzione della gittata cardiaca e delle resistenze sistemiche vascolari. Un vantaggio specifico del labetalolo è che non supera la barriera ematoencefalica e, quindi, influenza in misura minima la pressione di perfusione cerebrale. In genere si inizia il trattamento per via endovenosa al dosaggio minore (da 0,1 mg/kg a un massimo di 1,6 mg/kg) ogni 5-10 min, fino a raggiungere i livelli pressori desiderati.

L'esmololo è un altro β -bloccante cardioselettivo, a breve durata d'azione (emivita 9,2 min) e da somministrare per via endovenosa. Viene metabolizzato primariamente da un'esterasi nel citosol eritrocitario, pertanto è rapidamente

eliminato anche nei pazienti con insufficienza epatica o renale. L'esmololo viene utilizzato con successo nel controllo della PA dopo craniotomia e costituisce un valido presidio anche nel periodo postoperatorio [15].

Il metoprololo, un β -antagonista cardioselettivo, non determina un significativo incremento della pressione intracranica, né del flusso cerebrale o del consumo di ossigeno, quando è somministrato ai pazienti in coma con ipertensione intracranica dopo danno cerebrale [15].

L'idralazina, la nicardipina e la nifedipina sono altri agenti utili nel controllo perioperatorio della PA, tuttavia devono essere utilizzate con cautela in quanto possono determinare ipertensione intracranica [15].

Nei pazienti con ipertensione arteriosa cronica si richiede una maggiore pressione di perfusione al fine di mantenere la normale funzione cerebrale. È necessario, quindi, garantire valori di PA sistolica fra 140 e 160 mmHg. In genere si preferisce ripristinare il precedente trattamento domiciliare quando possibile, soprattutto se si tratta di farmaci che determinano un "rebound" ipertensivo alla loro sospensione [15].

Profilassi antibiotica in neurochirurgia

A chi?

Si distinguono i casi elencati qui di seguito.

- Neurochirurgia (NCH) *pulita* (rischio di infezione < 5%) [16].

Craniotomia: la profilassi antibiotica è tendenzialmente indicata.

Deve essere rivolta verso Gram+ e *Staphylococcus aureus*. Chirurgia spinale: può non essere effettuata alcuna profilassi.

- NCH *pulita* ma *contaminata* (chirurgia della base cranica: transorale, transfenoidale, fratture).
La profilassi è indicata e deve essere rivolta verso Gram+, Gram- e anaerobi.
- NCH *sporca* (shunt cerebrospinali, posizionamento di corpi estranei, shunt esterni).
La profilassi antibiotica è indicata e deve essere rivolta principalmente verso Gram+.
- Dispositivi di monitoraggio della pressione endocranica.
La profilassi antibiotica non è efficace nel ridurre la percentuale di infezione.

Come e quando?

- NCH *pulita*.
Cefazolina 1 g ev in unica dose, un'ora prima dell'intervento.
In alternativa: vancomicina 1 g ev in unica dose.
- NCH *pulita* ma *contaminata*.
Clindamicina 900 mg ev in unica dose.
In alternativa: teicoplanina 400 mg ev all'induzione dell'anestesia.
Altri schemi: amoxicillina/clavulanato 1,2 g ev oppure cefuroxima 1,5 g ev + metronidazolo 0,5 g ev.

- NCH *sporca*.

Teicoplanina 400 mg ev all'induzione dell'anestesia.

Vancomicina 10 mg intraventricolare + gentamicina 3 mg intraventricolare.

In alternativa: trimetoprim (160 mg) + sulfametoxazolo (800 mg) ev preoperatori e ogni 12 ore per 3 dosi [16].

Infezioni

Le infezioni possono rappresentare un serio problema diagnostico nel periodo postoperatorio, soprattutto nei pazienti critici. Febbre e leucocitosi sono segni spesso indicativi di infezione, ma possono essere comuni anche in pazienti non infetti. La risposta allo stress, i danni a livello pontino, le disfunzioni autonome da lesioni frontali bilaterali possono determinare febbre di origine non infettiva. Alcuni tipi di terapia (steroidi) o di presidi terapeutici (derivazioni liquorali) possono invece predisporre alle infezioni.

Come nel paziente neurologico, anche nel neurochirurgico l'alterazione dello stato di coscienza e il ridotto riflesso della tosse e/o della deglutizione, derivanti dalla patologia di base o dagli effetti farmacologici indotti dall'anestesia, possono comportare l'inalazione del contenuto gastrico e il conseguente sviluppo di polmonite [17]. In aggiunta, i pazienti neurochirurgici sono sovente in trattamento con antiacidi e antistaminici (anti-H2), per ridurre l'incidenza di ulcere da stress e gastriti erosive, o assumono terapie nutrizionali enterali che possono causare un'eccessiva alcalinizzazione gastrica, con maggiore rischio di infezioni polmonari legate all'aspirazione. I batteri maggiormente coinvolti sono costituiti da anaerobi sia Gram+ (*Peptostreptococchi* e *Streptococcus intermedius*) sia Gram- (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Prevotella*).

Si distinguono in particolare le forme infettive elencate qui di seguito [17].

- *Polmonite chimica da aspirazione (aspiration pneumonitis, sindrome di Mendelson)*: è un'infezione acuta del polmone da insulto chimico, determinato dal passaggio nelle vie respiratorie (laringe, trachea e albero bronchiale) di contenuto sterile gastrico. La polmonite chimica esordisce in modo improvviso con tosse, tachipnea, ipossia, cianosi, broncospasmo, edema polmonare acuto e progressione verso l'insufficienza respiratoria. La terapia si avvale dell'aspirazione delle vie aeree superiori; in genere non è indicato il trattamento antibiotico in quanto può portare alla selezione di microrganismi resistenti.
- *Polmonite da aspirazione (aspiration pneumonia)*: è un'infezione polmonare che si sviluppa per inalazione di secrezioni oro-faringee colonizzate da germi patogeni. L'episodio di aspirazione in queste forme risulta spesso misconosciuto e la diagnosi deve essere sospettata quando un paziente a rischio presenta alla radiografia del torace un infiltrato in una tipica sede polmonare (negli allettati a livello dei segmenti posteriori dei lobi superiori e apicali dei lobi inferiori, mentre nei non allettati nei segmenti basali dei lobi inferiori). *Streptococcus pneumo-*

niae, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ed Enterobatteri predominano nei pazienti con sindrome da aspirazione acquisita in comunità, mentre i microrganismi Gram-, incluso *Pseudomonas aeruginosa*, predominano nelle forme ospedaliere. La terapia antibiotica delle polmoniti da aspirazione è sempre indicata e si avvale di agenti con spettro diretto verso i Gram-, come le cefalosporine di terza generazione, i fluorochinoloni e la piperacillina. Gli antibiotici con specifica attività anaerobia in genere non sono indicati di routine e trovano invece applicazione solo in pazienti con gravi patologie periodontali, espettorato purulento o evidenza di polmonite necrotizzante o di ascesso polmonare alla radiografia del torace.

Sinusiti mascellari si associano all'intubazione rinotracheale (dal 20 al 40% dei pazienti intubati) e sono considerate un fattore di rischio per polmoniti nosocomiali. I patogeni più frequentemente coinvolti sono: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* ed *E. coli*. La diagnosi di sinusite mascellare deve essere formulata tramite TAC dei seni. La terapia si avvale dell'aspirazione, del lavaggio e del trattamento antibiotico sistemico.

Le infezioni delle vie urinarie derivano dall'impiego prolungato del catetere vescicale.

Le otiti medie possono verificarsi in un sesto dei pazienti intubati con traumi cranici.

Ventricoliti e meningiti [18,19] complicano i traumi penetranti, le procedure neurochirurgiche con lesione della dura e i *devices* intraventricolari.

Le infezioni legate alla craniotomia sono poco frequenti, data l'estrema attenzione posta alla preparazione neurochirurgica (preparazione della cute preincisione, tecniche asettiche). La percentuale di infezione postcraniotomia varia dal 2%, in corso di profilassi antibiotica, al 6% in assenza di profilassi.

I fattori che possono aumentare il rischio di infezione sono la durata della procedura, il reintervento, l'età del paziente, la presenza di derivazioni cerebro-spinali. I microrganismi maggiormente coinvolti in questi tipi di infezioni sono gli Stafilococchi. La diagnosi viene posta in base alla positività per gli indici di flogosi (Velocità di Eritrosedimentazione, VES, e *Polymerase Chain Reaction*, PCR) e alle caratteristiche neuroradiologiche, ma soprattutto in base alla positività dell'esame colturale del liquor. Il trattamento di prima scelta è costituito dalla vancomicina e dal ceftazidime.

Le infezioni delle ventricolostomie [18] richiedono invece un trattamento protratto a causa dell'alta percentuale di recidiva. Gli agenti eziologici più frequentemente coinvolti sono *Staphylococcus epidermidis* e *S. aureus*. La perdita di liquor attorno al catetere ventricolare rappresenta il più importante fattore di rischio per sovrainfezione. La terapia delle ventricoliti associate ai dispositivi di shunt comprende la rimozione del catetere infetto e il trattamento per 2 settimane con antibiotici per via endovenosa e intratecale. L'uso di vancomicina e/o gentamicina intraventricolare può for-

nire un importante beneficio terapeutico aggiuntivo, soprattutto in corso di infezioni gravi. La dose standard di vancomicina intraventricolare è di 20 mg/die, eventualmente modificata in relazione alle dimensioni del ventricolo.

Le meningiti nel paziente neurochirurgico [19] possono derivare da disseminazione per contiguità da una fonte infettiva a livello dei seni nasali o mascellari, dall'orecchio interno o da focolai osteomielitici, secondariamente a trauma cranico o impianto cocleare, oppure possono rappresentare una complicanza diretta postoperatoria. Nell'adulto i principali agenti eziologici sono *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*, ma possono essere coinvolti anche *S. aureus*, bacilli coliformi o *Pseudomonas aeruginosa*, specialmente in caso di disseminazione ematogena a distanza. I pazienti possono presentare febbre elevata con segni meningei, alterazione dello stato mentale e talora rash cutanei di tipo petecchiale (in corso di infezione da *N. meningitidis*). L'esame del liquor cerebrospinale mostra un aumento della pressione liquorale (> 180 mmH₂O), leucocitosi polimorfonucleata (> 1.000 cellule/μL), ridotta concentrazione di glucosio (< 40 mg/dL) e/o rapporto glucosio liquor/glucosio sierico < 0,4, aumentata concentrazione di proteine (> 0,45 g/L). Le colture batteriche liquorali sono positive in più dell'80% dei casi e la colorazione di Gram dimostra la presenza di microrganismi nel 60% dei casi. Il test di agglutinazione al lattice per la ricerca antigenica è utile per porre una diagnosi rapida di meningite batterica da *Neisseria*, *Pneumococcus* o *Haemophilus*, specialmente nei pazienti che sono stati pretrattati con antibiotici e in quelli in cui la colorazione di Gram e l'esame colturale del liquor sono risultati negativi. La terapia si avvale dell'uso di ampicillina (12 g/die ogni 4 ore) + ceftazidime (6 g/die ogni 8 ore) + vancomicina (2 g/die ogni 6 ore).

Le meningiti asettiche [20] si associano invece a infezioni virali: enterovirus, poliovirus, herpes simplex, arbovirus, leptospirosi; possono derivare, inoltre, da reazioni farmacologiche (ibuprofene, naprossene, trimetoprim-sulfametossolo) o da neoplasie (craniofaringiomi, cisti dermoidi, glioblastomi, linfomi e leucemie) o, infine, essere l'espressione di vasculiti a interessamento cerebrale (lupus eritematoso sistemico, connettivopatie, malattia di Behçet). Questi pazienti rispondono al trattamento steroideo. Anche in caso di interventi a livello della fossa cranica posteriore si ha un rischio maggiore di meningiti asettiche da irritazione del flusso cerebrale. La diagnosi differenziale con le forme batteriche si avvale dell'esame colturale e chimico-fisico del liquor, che non presenta le caratteristiche sopra menzionate.

Miscellanea

L'internista può essere chiamato a discutere su pazienti con patologie di sua competenza che possono stazionare in reparto neurochirurgico per vari motivi (osservazione intensiva per eventuali manovre invasive, definizione diagnostica di espansi cerebrali di origine indeterminata).

Dissecazione carotido-vertebrale

È una patologia rara, ma sempre più spesso diagnosticata, da sospettare in caso di ischemia cerebrale in soggetti giovani senza fattori di rischio vascolare. La terapia medica si avvale della somministrazione di antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti [21]: benché non vi siano evidenze a supporto della superiorità dell'uno o dell'altro farmaco, l'approccio più consolidato prevede la terapia anticoagulante (eparina in fase acuta poi warfarin, target INR 2,5) per 3 mesi, quindi, una volta ottenuta una soddisfacente ricanalizzazione, ASA. Sono descritte procedure interventistiche (stent) in caso di fallimento (recidive ischemiche) in corso di terapia antitrombotica.

Trombosi venosa cerebrale

Responsabile del 5% degli ictus giovanili [22], la trombosi venosa cerebrale è anch'essa sempre più indagata e diagnosticata. Il ruolo del consulente internista nelle trombosi venose cerebrali, che di frequente richiedono un ricovero urgente in neurochirurgia per deficit neurologico acuto o turbe della coscienza di natura da definire, consiste nel contribuire attivamente alla diagnosi, alla terapia e al follow-up. Il caso classico in cui sospettarla è la giovane donna che assume il contraccettivo orale e accusa cefalea di nuova insorgenza. La terapia prevede l'impiego di eparina/EBPM seguita da warfarin (target INR 2,5) per 3-6 mesi. Il trattamento va effettuato anche in presenza di focolai emorragici documentati alla TAC/RMN, che sono pertanto controindicazioni relative.

Vasculiti del sistema nervoso centrale

L'interessamento del sistema nervoso periferico e/o centrale può verificarsi nel corso di ogni vasculite sistemica [23]. La diagnosi comprende l'esclusione di numerose altre alternative e la conferma di una vasculite intracranica attraverso un percorso clinico-strumentale spesso difficile e complesso. L'esempio della vasculite primitiva del SNC è indicativo sotto questo profilo.

Di particolare importanza in tale ambito è il ruolo diagnostico della biopsia cerebrale: di fronte a un paziente affetto da encefalopatia evolutiva con segni focali sospetti per *Primary Angiitis of the Central Nervous System* (PACNS), nel quale l'angiografia sia risultata negativa e si siano escluse cause infettive o sistemiche, una biopsia positiva può consentire di individuare una patologia a prognosi potenzialmente infausta, ma il cui decorso può essere condizionato favorevolmente da un adeguato trattamento terapeutico.

Il rischio di complicanze da biopsia cerebrale oscilla fra lo 0,5 e il 2,0%. Per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio e accrescere il potenziale diagnostico dell'indagine, si raccomanda di evitare biopsie stereotassiche a cielo coperto, che potrebbero fornire materiale non rappresentativo a causa della distribuzione focale delle lesioni. È opportuno, inoltre, procedere al prelievo di corteccia e leptomeninge,

possibilmente sotto guida RM e preferibilmente nell'emisfero non dominante [23,24].

Neoplasie del sistema nervoso centrale di interesse internistico

Le metastasi cerebrali e vertebrali di tumori sistemici hanno una prevalenza superiore ai tumori primitivi del SNC. Circa il 15% dei pazienti deceduti per cancro presentava metastasi cerebrali sintomatiche e un 5% metastasi del midollo spinale. La disseminazione è perlopiù ematogena, nei territori di distribuzione dell'arteria cerebrale media e posteriore, e il polmone è di gran lunga la sede di origine più comune. Il tumore della mammella, specialmente la forma duttale, metastatizza prevalentemente al cervelletto e alla parte posteriore dell'ipofisi. Anche le neoplasie maligne gastroenterostinali e il melanoma si localizzano frequentemente al cervello. Tra i tumori meno comuni vi sono le neoplasie tiroidee e delle cellule germinali. Rare sono le metastasi parenchimali al midollo spinale. Nel 10% circa dei pazienti con metastasi cerebrali la sede della neoplasia primitiva rimane occulta, anche dopo una valutazione completa comprendente l'antigene carcino-embriionario (*Carcinoembryonic Antigen*, CEA), i test di funzionalità epatica, l'esame della cute e della tiroide e una TAC di torace, addome e pelvi. Spesso il tumore primitivo responsabile è un melanoma o un microcitoma polmonare. L'aspetto radiologico delle metastasi non è specifico e la diagnosi differenziale comprende gli ascessi cerebrali, la necrosi da radiazioni, la toxoplasmosi, i granulomi (tubercolosi e sarcoidosi), le lesioni demielinizzanti, i tumori cerebrali primitivi, i linfomi, gli ictus, le emorragie e le lesioni traumatiche. La citologia liquorale non è indicativa, poiché le metastasi cerebrali intraparenchimali non liberano quasi mai cellule nel liquor. Tuttavia, la diagnosi istologica è essenziale e può essere necessario ricorrere alla biopsia stereotassica o alla metastasectomia [25].

Le metastasi leptomeningee sono presenti nell'8% dei pazienti con tumori solidi metastatici, ma l'adenocarcinoma della mammella, del polmone, del tratto gastroenterico e il melanoma ne sono più spesso i responsabili. Esistono, però, anche quadri di meningite leucemica e linfomatosa.

I linfomi del SNC possono essere primitivi o secondari. I primitivi sono neoplasie a cellule B di grado elevato senza riscontro sistemico. Si osservano prevalentemente nei soggetti immunocompromessi (sottoposti a trapianto o affetti da AIDS) con infezione delle cellule tumorali da virus di Epstein-Barr, ma la loro incidenza è in aumento anche tra i soggetti immunocompetenti. Spesso sono multicentrici e possono avere origine dalle meningi. Esiste un coinvolgimento leptomeningeo nel 15% dei casi all'esordio e nel 50% durante il decorso, e del bulbo oculare nel 15% dei casi. La prognosi è peggiore rispetto ai linfomi extracerebrali.

Terapia basilare è il metotrexato ad alte dosi per via sistemica, seguito da eventuale radioterapia panencefalica e alte dosi di citarabina. La risposta è variabile in relazione al grado di immunosoppressione, alla disseminazione e al performance status pretrattamento.

I linfomi secondari sono manifestazioni di malattie sistemiche in soggetti adulti affetti da linfoma a cellule B o da leucemie a cellule B con coinvolgimento dell'osso, del midollo osseo, dei testicoli e dei seni paranasali. Il trattamento prevede la chemioterapia sistemica e intratecale, più la radioterapia del SNC. La prognosi dipende dalla malattia sistemica [26].

Bibliografia

- [1] Sgambato F, Prozzo S. Le iponatriemie: problemi diagnostici e terapeutici, semplici e complessi. *GIMI* 2003;2(2 Suppl): 8-37.
- [2] Sgambato F, Prozzo S, Caporaso C, Milano L, Sgambato E, Piscitelli GL. La fisiopatologia clinica delle ipersodiemie. *IJM* 2007;(1) 2:6-18.
- [3] Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40(2):225-36.
- [4] Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27(2):553-91.
- [5] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(12):2739-48.
- [6] Green D. Prevention and treatment of venous thromboembolism in neurologic and neurosurgical patients. In: Kitchens C, Alving B, Kessler C. Consultative haemostasis and thrombosis. Philadelphia (PE): WB Saunders, 2001:549-57.
- [7] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338-400S.
- [8] Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Rudd A. Anticoagulation or inferior vena cava filter placement for patients with primary intracerebral hemorrhage developing venous thromboembolism? *Stroke* 2003;34(12):2999-3005.
- [9] Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007;82(1):82-92.
- [10] Marietta M, Pedrazzi P, Girardis M, Torelli G. Intracerebral haemorrhage: an often neglected medical emergency. *Intern Emerg Med* 2007;2(1):38-45.
- [11] Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38(6):2001-23.
- [12] Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257(5):399-414.
- [13] Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36(7):1588-93.
- [14] Friederich JA, Butterworth JF. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesth Analg* 1995;81(1):152-62.
- [15] Tietjen CS, Hurn PD, Ulatowski JA, Kirsch JR. Treatment modalities for hypertensive patients with intracranial pathology: options and risks. *Crit Care Med* 1996;24(2):311-22.
- [16] Gilbert N, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sande MA. Profili antibiotici in chirurgia. In: Guida Sanford alla terapia antimicrobica 2004. Salerno: Momento Medico, 2005:201-3.
- [17] Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344(9):665-71.
- [18] Gerner-Smidt P, Stenager E, Kock-Jensen C. Treatment of ventriculostomy-related infections. *Acta Neurochir* 1988;91 (1-2):47-9.
- [19] Kaufman BA, Tunkel AR, Pryor JC, Dacey RG. Meningitis in the neurosurgical patient. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4(4):677-701.
- [20] Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4(4):599-622.
- [21] Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344(12):898-906.
- [22] Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352(17):1791-8.
- [23] Calabrese LH. Clinical management issues in vasculitis. Angiographically defined angiitis of the central nervous system: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):S127-30.
- [24] Salvarani C, Brown RD, Calamia K, et al. Primary central nervous system vasculitis (PCNSV). *Reumatismo* 2006;58 (3 Suppl):162-6.
- [25] Aragon-Ching JB, Zujewski JA. CNS metastasis: an old problem in a new guise. *Clin Cancer Res* 2007;13(6):1644-7.
- [26] Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(1):24-35.