

Terapie intensive perioperatorie in pazienti con tumori cerebrali

Perioperative intensive care in patients with brain tumours

Mariana A. Aquafredda¹, Gustavo R. Piñero², Luis R. Moscote Salazar³, Carolina Polo Torres³, Sandra M. Castella Leones³, Daniel Godoy⁴

¹ *Terapia Intensiva Ospedale "Felipe Glasman"; Bahía Blanca, Argentina*

² *Terapia Intensiva Ospedale Municipale "Leónidas Lucero"; Bahía Blanca, Argentina*

³ *Università Nazionale di Cartagena; Colombia*

⁴ *Unità di Terapia Neurointensiva; Sanatorio Pasteur, Catamarca, Argentina*

Abstract

The surgery of brain tumours is not free from complications, above all taking into account that today the patients operated are even older and with multiple comorbidities associated. The multi-disciplinary preoperative evaluation aims at minimising the risks; nevertheless this evaluation has not yet been defined and is not based on a strong evidence. The detailed clinical history, the physical examination including functional status and the neuroimaging are the fundamental pillars.

The more critical complications occur in the immediate postoperative period: cerebral oedema, postoperative haemorrhage, intracranial hypertension and convulsions; other complications, such as pulmonary thromboembolism or infections, develop lately but are not less severe. Every surgical approach has its own complications in addition to the ones common to the whole neurosurgery.

Keywords

Brain tumour; Cerebral oedema; Perioperative evaluation; Neurosurgery; Complications; Postoperative period; Intensive care

Corresponding author

Dr. Daniel Godoy

E-mail: dagodoytorres@yahoo.com.ar

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in merito agli argomenti e ai farmaci citati nel presente articolo

Introduzione

Si stima che nel mondo l'incidenza annua di tumori al cervello sia di 4,5 ogni 100.000 abitanti, con punte di presentazione in diverse fasce di età: un primo picco tra 0 e 4 anni, un ulteriore incremento tra i giovani adulti a partire dai 24 anni per poi aumentare gradualmente l'incidenza fino a raggiungere un appiannamento tra i 65 e i 79 anni. I gliomi rappresentano circa il 50% dei tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) negli adulti, con una predominanza di quelli di origine astrocitaria, oligodendrogliale ed ependimale, che insieme rappresentano il 70% del totale [1,2]. Per quanto riguarda la localizzazione anatomica, i tumori della fossa posteriore e delle aree parasellari sono più comuni nei bambini e nei giovani adulti, mentre negli adulti sono predominanti i tumori sopratentoriali. Indipendentemente dall'etnia, i tumori cerebrali sono più frequenti nel sesso maschile, ad eccezione di meningiomi e neurinomi. Ogni tumore al cervello ha una propria biologia, prognosi e trattamento; ciò si deve al fatto che questi si sviluppano a partire da una crescita anormale di uno specifico tipo di cellule, mentre altri tumori hanno origine in cellule che non appartengono al parenchima cerebrale, come meningiomi o linfomi. Nonostante queste differenze, i più diffusi tumori intracranici hanno in comune il quadro clinico e l'approccio diagnostico e terapeutico perioperatorio [3]. Generalmente, il trattamento da selezionare per ciascun tumore cerebrale dipenderà dalle sue dimensioni, dalla sede tumorale, dal tipo di tumore, dal tasso di crescita e dalle condizioni di salute generali del paziente. Le opzioni di trattamento comprendono la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, specifici agenti biologici o una combinazione degli stessi. Tuttavia la resezione chirurgica (dopo aver valutato il rischio perioperatorio) è di solito la prima raccomandazione di trattamento per ridurre rapidamente la pressione intracranica.

Sebbene la letteratura sia limitata e la medicina basata sulle evidenze non fornisca raccomandazioni al riguardo, dopo molti anni di esperienza crediamo che subito dopo l'evacuazione di una massa tumorale sia consigliabile almeno inizialmente il controllo e il monitoraggio stretto del paziente nell'Unità di Terapia Intensiva (UTI). La durata della permanenza nella UTI è molto variabile, in funzione tra le altre cose dello stato precedente della patologia, dei tempi chirurgici, di incidenti in anestesia e di complicanze durante l'intervento chirurgico (es. ipotensione arteriosa, sanguinamento, aritmie, ipertensione intracranica, necessità di neuromonitoraggio). Da quanto sopra, la terapia intensiva è in gran parte giustificata dal fatto che le complicanze che minacciano la vita spesso si verificano nel periodo immediatamente postoperatorio. Dato che l'obiettivo primario è recuperare quanto prima l'omeostasi neurologica e sistemica, l'UTI appare senza dubbio l'ambiente naturale in cui sono fornite tutte le condizioni per un intervento rapido [4]. I problemi che più frequentemente si verificano nei pazienti con tumori cerebrali includono: convulsioni, edema peritumorale, sanguinamento postoperatorio, pneumocefalo, ipertensione arteriosa, disturbi del metabolismo di sodio e acqua, effetti collaterali dovuti a farmaci ricevuti e predisposizione accentuata al tromboembolismo venoso. La percentuale di complicanze dopo un intervento chirurgico in caso di tumore al cervello è relativamente bassa. In una review su 1.771 tumori sopratentoriali operati, la mortalità perioperatoria è stata del 2,1% e la morbilità associata del 10% [5]. Nonostante le iniziative istituzionali volte a garantire la qualità delle cure, ottimizzare l'uso delle risorse mediche e il controllo dei costi e, a differenza di altre patologie chirurgiche che riguardano la terapia intensiva, poca attenzione è stata rivolta a valutare l'influenza della terapia intensiva nel periodo perioperatorio [6]. Incoraggiati da questo e dalla mancanza di linee guida cliniche per affrontare la questione, abbiamo deciso di fare la seguente review.

Fase preanestetica

La valutazione preoperatoria è un'attività fondamentale dell'équipe medica. Tutti i pazienti in attesa di sottoporsi a un intervento chirurgico devono ricevere una valutazione preanestetica, che non dovrebbe

essere limitata a una valutazione rapida e superficiale del paziente. L'obiettivo è: costruzione dell'anamnesi, esame fisico completo e analisi approfondita degli esami complementari. Nella storia clinica si devono acquisire tutti i dati inerenti la malattia attuale, la ragione dell'intervento, così come la storia clinica, le allergie e le terapie farmacologiche in corso. Devono essere esaminati i precedenti interventi chirurgici e le eventuali difficoltà o complicanze durante gli stessi. Uno dei più utilizzati e diffusi metodi per valutare la condizione generale è l'uso della scala ASA (*American Society of Anesthesiology*) [7] (Tabella I), ma ciò è stato oggetto di critiche pesanti per la sua soggettività, e la sua incapacità di predire la mortalità [8].

ASA I	Individuo sano < 70 anni
ASA II	Paziente con infermità sistemica lieve o sano > 70 anni
ASA III	Paziente con infermità sistemica grave non disabilitante
ASA IV	Paziente con infermità sistemica grave disabilitante
ASA V	Paziente moribondo. Aspettativa di vita < 24 ore senza intervento chirurgico

Tabella I. Classificazione ASA [7]

Per quanto riguarda l'esame fisico è molto importante valutare:

- **habitus del corpo:** grado di obesità, alterazioni muscolo scheletriche;
- **sistema cardiovascolare:** valutazione della pressione arteriosa, frequenza cardiaca, soffi cardiaci, aritmie, cianosi o dispnea. Si deve eseguire un elettrocardiogramma (ECG), cercando di focalizzare l'attenzione sull'identificazione di disturbi cardiaci potenzialmente gravi come malattie coronariche, precedente infarto miocardico, aritmie sintomatiche, presenza di pacemaker o cardiodefibrillatore implantabile. È importante identificare insufficienza cardiaca e anemia, dato che i pazienti cardiopatici costituiscono una sottopopolazione speciale ad elevato rischio perioperatorio. L'*American Heart Association* (AHA) ritiene che la storia clinica e l'esame fisico siano sufficienti per determinare il profilo di rischio. Se questo profilo non è chiaro o solleva dubbi è conveniente ricorrere ad un esame non invasivo dello stress cardiaco, che dovrebbe essere eseguito anche in pazienti individuati come ad alto rischio [9]. Anche se non ci sono raccomandazioni a tal riguardo, in questo gruppo di pazienti con malattie cardiache si dovrebbe prendere in considerazione un ecocardiogramma, dal momento che questo esame ci consente di valutare la reale funzione ventricolare e ci guida nella scelta dei farmaci anestetici e nella gestione emodinamica perioperatoria. Le complicanze cardiache dopo chirurgia non cardiovascolare non dipendono solo da fattori di rischio specifici, ma anche dal tipo di intervento chirurgico e dalle condizioni in cui esso avviene [8-10]. I fatto-

Indice di rischio cardiaco di Lee rivisto [11]

Criteri – Fattori di rischio (1 punto per ciascuno)

- interventi di chirurgia ad alto rischio
- storia di ictus/TIA (TIA = attacco ischemico transitorio)
- cardiopatia ischemica (non rivascolarizzata)
- insulina preoperatoria
- storia di insufficienza cardiaca
- creatinina > 2 mg/dl

Risultati – Tasso di eventi cardiovascolari (IC 95%)

- 0 punti = **0,4%** (0,05-1,5)
- 1 punto = **0,9%** (0,3-2,1)
- 2 punti = **6,6%** (3,9-10,3)
- 3 o più punti = **11,0%** (5,8-18,4)

Complicanze predette dallo score

- Infarto miocardico acuto (IMA), edema polmonare, blocco AV completo, fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco

ri chirurgici che influenzano il rischio cardiaco sono connessi all'urgenza, all'estensione, al tipo e alla durata della procedura, e inoltre alle variazioni di temperatura corporea, perdita di sangue e alterazioni del *milieu* interno e dei compartimenti liquidi corporei [10]. Negli ultimi 30 anni si sono realizzati diversi indici di rischio sulla base dell'analisi multivariata dei dati osservazionali che rappresentano la relazione tra caratteristiche cliniche e morbimortalità cardiaca perioperatoria. L'indice elaborato da Lee [11] è considerato uno dei più completi e predittivi per la valutazione del rischio cardiaco nella chirurgia non cardiaca [8-14];

- **sistema respiratorio:** è imprescindibile determinare il grado di apertura della bocca, la presenza di ostruzioni, infezioni acute o croniche, così come rilevare i potenziali problemi durante l'intubazione, lo stato dei denti e la semeiotica del volto. Uno dei fattori di rischio modificabili è il fumo; si raccomanda di smettere di fumare 8 settimane prima dell'intervento, al fine di consentire il recupero dei meccanismi di trasporto mucociliare, ridurre le secrezioni e diminuire i livelli di monossido di carbonio [14]. La radiografia del torace e la spirometria o altri test di funzionalità polmonare sono indicati solo nei casi considerati ad alto rischio in cui i risultati ottenuti potenzialmente potrebbero alterare la procedura chirurgica, la gestione anestesiológica o l'assistenza postoperatoria [14-17];
- **valutazione neurologica:** è di vitale importanza valutare il grado di coinvolgimento neurologico, così come lo stato funzionale del paziente. La scala di Karnofsky (Tabella II) è un buono strumento per determinare la prognosi [18,19]. Con l'utilizzo di questa scala, Lansen e colleghi hanno valutato 186 pazienti con tumori cerebrali, dei quali 172 sono stati operati. I fattori più importanti associati alla sopravvivenza sono stati: ripetuti interventi chirurgici, punteggi della scala Karnofsky, estensione della resezione chirurgica ed età del paziente. In base alla scala, il 68% dei pazienti era autonomo prima dell'intervento, il 13% parzialmente autonomo e il 9% non autonomo. Dopo l'intervento chirurgico, l'81% era autonomo, il 12% parzialmente autonomo e il 7% totalmente non autonomo. La scala Karnofsky al momento del ricovero predice la sopravvivenza, confermando che un punteggio ≥ 80 è associato a una buona prognosi [18]. Attualmente la scala mantiene la propria validità nel valutare lo stato neurologico e la qualità della vita prima e dopo l'intervento chirurgico [17,18];
- **esami complementari:** devono essere richiesti con criterio valutando il tipo di procedura, la complessità della stessa e le comorbilità associate [19,20]. Le perdite di sangue sono generalmente frequenti: per questa ragione è conveniente tipizzare il gruppo sanguigno e l'Rh per eventuali trasfusioni. Nei pazienti neurochirurgici un ematocrito tra il 30-33% garantisce ipoteticamente un giusto equilibrio tra la disponibilità di O_2 e la viscosità del sangue [21-22]. Un normale esame preventivo della coagulazione non predice la possibilità che vi possano essere disordini della stessa nella fase

100	Normale, non lamenta nessun sintomo, nessuna evidenza di malattia
90	Normali attività, ma lievi segni e sintomi di malattia
80	Attività normale con sforzo, con alcuni segni e sintomi di malattia
70	Capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere le normali attività o di lavoro attivo
60	Richiede attenzione occasionale, ma può prendersi cura di sé
50	Richiede grande attenzione, anche di tipo medico. Costretto a letto per meno del 50% della giornata
40	Invalido, disabile, ha bisogno di cure e attenzioni speciali. Costretto a letto per più del 50% della giornata
30	Invalido grave, disabile grave, trattamento attivo di supporto
20	Completamente allettato, paziente molto grave, richiede ospedalizzazione e trattamento attivo
10	Morente
0	Morto

Tabella II. Scala di Karnofsky

intraoperatoria o nell'immediato periodo postoperatorio [20]. Gli esami neuroradiologici – la tomografia assiale computerizzata (TAC), la risonanza magnetica nucleare (RMN) e/o l'angiografia – permettono di valutare le dimensioni della lesione, la vascolarizzazione, la localizzazione, la presenza di edema cerebrale, l'ipertensione endocranica, l'idrocefalo, ecc. [19-23].

Considerazioni sull'anestesia

Tumori sopratentoriali

I tumori più frequentemente asportati sono meningiomi, gliomi, cisti colloidali del terzo ventricolo o epidermoidi delle cisterne basali e metastasi uniche. I meningiomi per la loro vascolarizzazione sono più propensi a sanguinare a differenza dei gliomi che di solito presentano un edema maggiore e spostamenti strutturali. È importante che l'anestesista analizzi, con il *neuroimaging*, le caratteristiche del tumore (ubicazione, dimensioni, vascolarizzazione, prossimità ai seni venosi, presenza di ipertensione endocranica), al fine di visualizzare e rilevare eventuali complicanze che possano insorgere durante l'intervento chirurgico.

Vanno valutati lo stato di idratazione e la volemia soprattutto in chirurgia di emergenza, in cui può essere necessario usare mannitolo o diuretici che possono aggravare ulteriormente uno stato di ipovolemia o di disidratazione preesistenti. Al tempo stesso si devono indagare eventuali disturbi del metabolismo del sodio come la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH), la *Cerebral Salt Wasting Syndrome* (CSWS) e/o il diabete insipido. Il bilancio idrico intraoperatorio, la diuresi e l'uso di agenti osmoticamente attivi devono essere documentati efficacemente e adeguatamente.

La medicazione preanestesia deve essere effettuata con la massima cautela, a causa del rischio di depressione respiratoria, ipoventilazione e ipercapnia che possono agire come lesioni secondarie in grado di aggravare la lesione cerebrale [24].

Tumori della fossa posteriore

I pazienti affetti da questa patologia tumorale possono presentare disfagia, perdita del riflesso tussigeno, disfunzione laringea, compromissione variabile dei nervi cranici inferiori e deterioramento dello stato di coscienza. Tutti questi fattori determinano la possibilità di compromettere la difesa e la permeabilità delle vie respiratorie; è quindi indispensabile identificare gli effetti in modo da prevenire e pianificare azioni da compiere nel periodo immediatamente postoperatorio [19,20,25,26].

La posizione in cui si trova il paziente durante l'intervento chirurgico può portare a complicanze specifiche. Ad esempio, la posizione seduta porta con sé rischi di tetraplegia, paraplegia, edema facciale, macroglossia ed embolia gassosa, presente nel 40% dei casi [25]. Per questa ragione è importante determinare se il paziente ha un foro ovale permeabile o *shunt* intracardiaco o polmonare, in quanto la loro presenza è controindicata nella chirurgia in posizione seduta, così come in presenza di malattie coronariche, instabilità emodinamica o stenosi grave del canale cervicale [26,27].

Tumori ipofisari

I tumori ipofisari costituiscono un gruppo eterogeneo, che richiede da parte dell'anestesista la conoscenza della fisiologia e patologia del complesso sistema endocrino [24,28-30]. Questi tumori sono stati classificati in base alla loro dimensione e funzionalità – microadenomi (< 1 cm) e macroadenomi (> 1 cm) – che a loro volta possono essere funzionanti o non funzionanti.

I segni e sintomi del tumore ipofisario sono in relazione con la dimensione e il tipo di ormone secreto. I tumori non funzionanti sono generalmente macroadenomi e si manifestano con segni di compressione quali cefalee e disturbi visivi [24].

La valutazione preanestetica dovrebbe concentrarsi sull'ottenimento dei dati rilevanti per la gestione dell'anestetico. Ad esempio, gli acromegalici possono presentare complicanze inerenti la propria anatomia come vie respiratorie difficili o impedimento per ottenere la corretta posizione chirurgica [27-29], mentre i pazienti con Morbo di Cushing hanno una vasta gamma di patologie concomitanti, tra cui ipertensione arteriosa, intolleranza al glucosio, miopatie, neuropatie, osteoporosi e obesità [28-33]. Di fatto, è indispensabile il controllo delle disfunzioni ormonali, della volemia e del *milieu* interno per la possibile insorgenza di diabete insipido o della sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Non deve essere sospesa la somministrazione di farmaci correlata a disfunzioni endocrine. Nel periodo perioperatorio, i pazienti con ipopituitarismo dovrebbero ricevere corticosteroidi e seguire la terapia ormonale sostitutiva in vigore. L'assistenza di un endocrinologo è preziosa nell'indirizzare l'applicazione pratica dello studio e la definizione di una terapia mirata [28-33].

Chirurgia del tumore cerebrale con il paziente cosciente

Le prime esperienze di craniectomia con pazienti svegli in anestesia locale è datata 1886. Da allora a oggi, i progressi in campo anestesistico hanno permesso che questa tecnica si perfezionasse e diventasse una soluzione nel trattamento di alcuni tipi di tumori cerebrali.

Le indicazioni per la craniectomia a paziente sveglio si possono classificare in:

- anatomiche;
- fisiologiche;
- farmacologiche.

Nella prima categoria sono incluse quelle lesioni localizzate nel parenchima cerebrale in regioni funzionalmente importanti o eloquenti (responsabili del discorso), come per esempio quelle che risiedono nel lobo parietale sinistro (linguaggio). L'indicazione fisiologica si verifica in pazienti in cui è necessaria la stimolazione profonda congiuntamente con il monitoraggio neurofisiologico, come nel caso di tumori che coinvolgono i gangli basali, mentre l'indicazione farmacologica è limitata a quei pazienti sottoposti a chirurgia per il controllo dei focolai epilettogeni.

Le tecniche anestetiche per questo tipo di chirurgia si sono evolute nel tempo e si possono riassumere in due forme fondamentali:

- anestesia locale associata a sedazione cosciente (Ramsay ≤ 3);
- anestesia generale con lo stato di veglia intraoperatoria (comunemente indicato come paziente *asleep-awake-asleep*).

Quest'ultima tecnica offre vantaggi addizionali dato che il paziente evita la spiacevole esperienza del fissaggio cranico e la realizzazione della craniectomia.

In entrambe le modalità, l'anestesia locale e il blocco regionale sono complementari e di uso continuo. Attualmente l'uso del propofol associato a oppioidi come remifentanil costituisce lo schema più comune per l'induzione dell'anestesia. Terminata l'apertura della dura madre, si diminuisce la dose sedoanalgesica iniziando l'intervento con il paziente cosciente.

Completata la valutazione intraoperatoria, si torna a "far dormire" il paziente fino alla fine dell'intervento chirurgico [34,35].

Terapia intensiva

Le cure generali postoperatorie sono comuni a tutte le patologie neurocritiche. È importante agire secondo i protocolli al fine di evitare lesioni secondarie sistemiche che mettano in pericolo il recupero neurologico. L. J. Vincent ha ideato un acronimo che riassume e aiuta a memorizzare i punti chiave nella cura quotidiana

dei pazienti critici: il cosiddetto FAST HUG (“abbraccio rapido”), che rappresenta gli aspetti base e gli elementi generali che influiscono direttamente nell’evoluzione dei pazienti critici [36] (Tabella III).

Altre misure di carattere generale sono orientate a prevenire o limitare lesioni cerebrali secondarie. Tra queste possiamo citare la prevenzione e il trattamento di ipossiemia, ipotensione arteriosa, e le fluttuazioni nei livelli di biossido di carbonio. L’ipertermia deve essere trattata in modo aggressivo [36,38-40].

Le complicanze con maggior incidenza nel periodo postoperatorio possono essere classificate come disturbi neurologici: edema cerebrale, ipertensione endocranica, emorragia intracerebrale, pneumocefalo, condizioni che compromettono la circolazione del liquido cerebrospinale e convulsioni. Tra le complicanze non neurologiche si trovano: ipertensione arteriosa, malattia tromboembolica e disturbi del milieu interno, principalmente del sodio [38-41].

F Feeding (alimentazione)	Promuovere l'alimentazione precoce e incoraggiare l'uso della via enterale
A Analgesia	La gestione del dolore è di fondamentale importanza, poiché il dolore può innescare aumenti della pressione intracranica (PIC). Prestare particolare attenzione, nei pazienti sedati, ai sintomi autonomici come manifestazione del dolore
S Sedation (sedazione)	Sia la scarsa sia l'eccessiva sedazione possono essere dannose per il paziente. Una scarsa sedazione può causare agitazione, il disaccoppiamento del'AVM (assistenza ventilatoria meccanica) con aumenti ingiustificati della PIC. Una sedazione eccessivamente profonda può causare ipotensione arteriosa e depressione respiratoria
T Thromboembolic prophylaxis (tromboprofilassi)	I pazienti con tumori cerebrali hanno un aumentato rischio di malattia tromboembolica. Valutare il momento e il tipo più adeguato di profilassi (farmacologica, meccanica)
H Head of bed (posizione della testiera)	La posizione della testa influenza il rischio di micro-aspirazione e di polmoniti intraospedaliere. Nei pazienti neurocritici l'elevazione della testa a 30 gradi permette un migliore drenaggio venoso che abbassa la PIC
U Ulcer prophylaxis (profilassi ulcere gastroduodenali dovute a stress)	La migliore profilassi per le ulcere da stress è l'alimentazione enterale precoce. L'incidenza può essere aumentata nei pazienti che ricevono alte dosi di corticosteroidi. Altri fattori di rischio sono: la ventilazione meccanica, l'ipossiemia grave, la sepsi, lo shock, il danno renale acuto e una precedente storia di ulcera gastroduodenale
G Glycemic control (controllo della glicemia)	L'iperglicemia è stata associata a prognosi non favorevole nei pazienti critici in generale e neurologici in particolare. Devono essere eseguiti stretti controlli della glicemia e deve essere individualizzata la terapia insulinica. Correggere rapidamente episodi di ipoglicemia perché la loro presenza è molto più deleteria per il tessuto cerebrale [37]

Tabella III. FAST HUG, i punti chiave per la cura quotidiana dei pazienti critici

Gestione perioperatoria dell’edema cerebrale

L’edema associato a tumori cerebrali è soprattutto di tipo vasogenico [42-46] (Figura 1). L’alterazione principale risiede da un lato nei vasi di neoformazione, che da mancano di giunzioni endoteliali occludenti, e dall’altro sostanze rilasciate dal tumore, come il fattore di crescita endoteliale, contribuiscono ad aumentare la permeabilità degli stessi [47-53]. I meccanismi che aumentano la permeabilità capillare variano a seconda del tipo di tumore; per esempio, nei gliomi di alto grado le cellule endoteliali della parete vascolare vengono sostituite da cellule tumorali che non hanno la barriera ematoencefalica

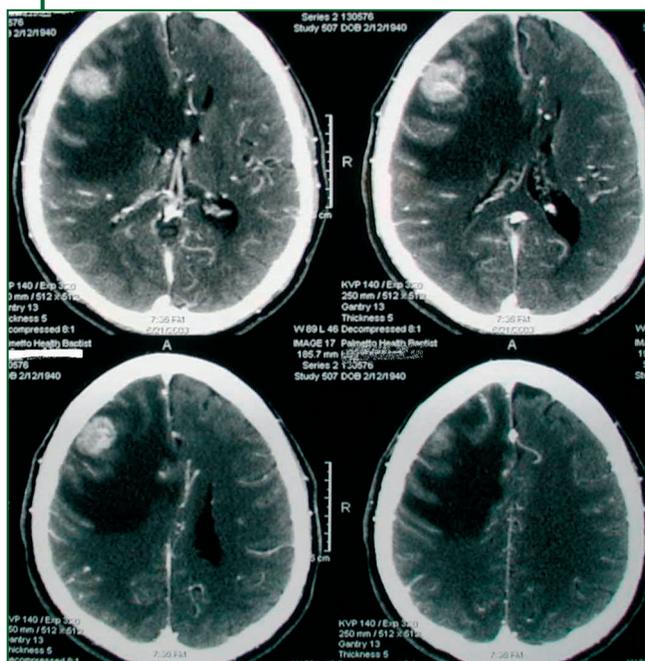


Figura 1. Edema cerebrale vasogenico peritumorale

spostamento delle strutture cerebrali con la possibile insorgenza di sindromi da ernia cerebrale e ischemia favorite dalla compressione delle strutture vascolari e dalla riduzione della pressione di perfusione cerebrale (PPC) [42-53].

Da decenni la terapia comprende l'uso di corticosteroidi. Tuttavia, i suoi effetti benefici non sono ancora stati chiariti con certezza. Tra i possibili meccanismi di neuroprotezione elenchiamo [51-54]:

- riduzione della permeabilità della barriera ematoencefalica;
- riduzione della permeabilità dei vasi di nuova formazione;
- riduzione della produzione del liquido cerebrospinale;
- aumento del trasporto di liquidi dall'interstizio;
- inibizione diretta della crescita tumorale e dell'apoptosi;
- inibizione di perossidazione e idrolisi lipidica;
- mantenimento del flusso di sangue tissutale;
- mantenimento del metabolismo aerobico;
- riduzione del calcio intracellulare;
- riduzione della degradazione dei neurofilamenti;
- aumento dell'eccitabilità neuronale;
- miglioramento della trasmissione sinaptica;
- stabilizzazione delle membrane.

I corticosteroidi sono indicati in pazienti con edema peritumorale sintomatico. Desametasone è la terapia farmacologica d'elezione, in primo luogo grazie alla sua bassa attività mineralcorticoide e al minor rischio di immunosoppressione e deterioramento cognitivo rispetto ad altri steroidi [51-53]. La dose iniziale abituale è di 10 mg, seguita da 16 mg/die in due/quattro dosi, anche se vi è evidenza che dosaggi più bassi possono essere altrettanto efficaci. La dose può essere aumentata fino a 100 mg/die, se necessario [36,51-53]. Uno studio prospettico randomizzato ha valutato gli effetti terapeutici e gli eventi avversi di 3 dosi giornaliere di desametasone in 96 pazienti con metastasi cerebrali. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi che hanno ricevuto 4, 8 o 16 mg/die rispettivamente. Tutti i dosaggi hanno dimostrato di essere efficaci nel migliorare la sintomatologia neurologica. Tuttavia, la comparsa di effetti collaterali

(BEE) [47-53]. Qualcosa di simile accade con i meningiomi e alcune metastasi che provengono da strutture ectodermiche e che mancano di BEE. Questi tumori extra-assiali generano maggiormente edemi, e si contraddistinguono inoltre perché una volta resecati possono esacerbare o aggravare l'edema, cosa che può essere fatale. Tale situazione è chiamata "edema cerebrale maligno post-resezione" [47-53].

Fisiologicamente, il cervello tende a espellere il liquido in eccesso attraverso di un "effetto canale di scolo" proporzionato alla circolazione del liquor attraverso il sistema ventricolare e lo spazio subaracnoideo. Ciò consente la circolazione costante dei liquidi e il rinnovamento dello spazio extracellulare. Se questo meccanismo di compensazione è superato, il liquido si accumula lentamente nello spazio extracellulare [42-53].

L'edema causa la reazione della massa, aumenta la pressione intracranica (PIC), favorisce lo

ha mostrato una dose-dipendenza. Nessun paziente trattato con 4 mg/die per quattro settimane ha sviluppato miopia, mentre il 25% dei pazienti trattati con 16 mg/die ha sviluppato miopia prossimale. L'emergere di fasce cushingoidi è stato rispettivamente del 32% e 65% nei pazienti trattati con 4 e 16 mg. Nei pazienti con deficit neurologico o sintomi di ipertensione endocranica si consiglia l'uso di 10 mg ev in bolo, seguiti da quattro dosi giornaliere pari a 4 mg/die [55].

Dopo aver iniziato il trattamento con desametasone il suo massimo effetto si osserva tra le 24 e le 72 ore. Superati i sintomi dopo 2 o 3 settimane, si raccomanda di sospenderne la somministrazione. La sospensione deve essere graduale scendendo del 50% della dose somministrata ogni 4 giorni in pazienti con una buona evoluzione clinica. Un gruppo speciale è costituito da individui che presentano un edema cerebrale consistente o scarso controllo dei sintomi a causa del rischio di peggioramento clinico dopo l'interruzione della terapia: in questo caso si raccomanda la diminuzione del 35% della dose ogni 8 giorni. Una minoranza di pazienti può richiedere il trattamento cronico con 1 o 2 mg/die con una qualità di vita accettabile [51-53,55,56].

Sebbene la terapia con corticosteroidi abbia facilitato il trattamento dell'edema peritumorale, questi farmaci sono associati a un gran numero di effetti collaterali che possono verificarsi nel breve o lungo termine. I corticosteroidi possono indurre intolleranza al glucosio che persiste anche dopo la sospensione della terapia. Questa intolleranza è stata osservata nel 50% circa dei pazienti che hanno ricevuto terapia con corticosteroidi per più di un mese [57]. Un altro effetto indesiderato è la miopia steroidea che si osserva nel 20% circa di coloro che ricevono più di 8 mg di desametasone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi per più di due settimane. L'incidenza di disturbi neuropsichiatrici non è ben conosciuta, ma si sa che la sua comparsa è dose-dipendente [58]. È inoltre noto che circa il 2% dei pazienti in trattamento con corticosteroidi può presentare infezioni respiratorie a causa di *Pneumocystis carinii*. Sebbene questo tipo di infezione sia più comune nei pazienti con HIV con conta CD4 bassa, la profilassi è attualmente raccomandata nei pazienti trattati con corticosteroidi per oltre un mese [59,60].

Un altro effetto indesiderato associato all'uso di corticosteroidi è l'ulcera peptica, anche se è stato dimostrato che il rischio è basso, più basso perfino del trattamento con FANS. Pertanto, l'uso di H₂-antagonisti o inibitori della pompa è limitata al periodo postoperatorio immediato in pazienti trattati con dosi elevate o con storia di ulcera peptica [61]. Infine, uno degli effetti tardivi osservati è il rischio di iponatriemia che può aggravare l'edema cerebrale.

Le ricerche attuali hanno permesso di migliorare le conoscenze fisiopatologiche, basate principalmente sulla scoperta del ruolo degli astrociti e della famiglia di proteine canale genericamente denominate "acquaporine", che sono attivamente coinvolte nel metabolismo dell'acqua cerebrale. Con ciò si apre un vasto campo di ricerca destinato allo sviluppo di nuove alternative terapeutiche [51-53,62-64].

È importante qui ricordare che gli anticonvulsivanti comunemente usati, quali fenitoina e fenobarbitale diminuiscono la concentrazione sierica di desametasone o di prednisone. Queste interazioni possono anche accadere in senso contrario: ciò significa che può essere osservato il declino dei livelli sierici di fenitoina utilizzando contemporaneamente desametasone ad alte dosi. Queste interazioni devono essere tenute in considerazione, dato che alla sospensione di desametasone si eleverebbero le concentrazioni sieriche di fenitoina a livelli potenzialmente tossici [51-53].

Iperensione intracranica

Non esistono praticamente dati di prevalenza per la misurazione della pressione intracranica nel periodo postoperatorio dei tumori cerebrali. In uno studio del nostro gruppo (non pubblicato), al 54% dei pazienti è stata misurata la PIC. Non c'è stato un criterio uniforme nel monitorarla: è stata indicata più frequentemente nei casi di edema peritumorale con grande effetto massa o con deterioramento clinico associato a sanguinamento postoperatorio [65,66]. In assenza di dati su questa

particolare patologia, è importante estrapolare le conoscenze acquisite in altre situazioni di lesioni neurologiche.

La gestione dell'aumento della PIC è una delle sfide intellettuali più appassionanti per l'intensivista. È necessario avere familiarità con le cause extraneurologiche che influenzano direttamente il suo aumento [67]. Prima di prendere misure è consigliabile un'analisi approfondita e rigorosa delle possibili cause, dato che tutte le misure farmacologiche tese a ridurre la PIC non sono prive di effetti collaterali che possono aggravare la lesione primaria [38,67].

Di seguito elenchiamo le cause sistemiche che possono portare a un aumento della PIC [38,67]:

- ipotensione;
- ipossia;
- ipercapnia/ipocapnia;
- ipertermia;
- iperglicemia/ipoglicemia;
- iponatriemia;
- ipoproteinemia;
- blocco del drenaggio venoso (posizione della testa, morsetto del tubo tracheale);
- trasmissione di altre pressioni corporee: PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*)/pressione intra-addominale.

Un metodo semplice da memorizzare per la valutazione di un paziente con PIC elevata è la cosiddetta regola "PENSAR", dove:

- P: Precedente stato del paziente;
- E: Evoluzione;
- N: Note (anestesia, infermeria);
- S: Situazione in cui si verifica l'aumento della PIC;
- A: Azioni e trattamenti precedenti;
- R: Risposta ai trattamenti precedenti.

Precedente stato del nostro paziente

È necessario fare riferimento alla gravità clinica al momento del ricovero, alla localizzazione e al tipo di tumore, ai risultati del *neuroimaging* e alle pratiche chirurgiche effettuate: chirurgia programmata o d'emergenza? Segni di ernia cerebrale? Precedente idrocefalia? Complicanze intraoperatorie?

Evoluzione

Va valutata l'evoluzione clinica e tomografica durante la permanenza nell'Unità di Terapia Intensiva, la presenza di comorbilità associate e di complicanze durante la degenza. Va inoltre stimato il deterioramento neurologico, respiratorio o emodinamico.

Note

Le registrazioni dell'infermeria hanno un ruolo vitale nella presente valutazione. Va analizzata l'evoluzione delle registrazioni di PIC, pressione arteriosa media, pressione positiva continua, stato pupillare, pattern respiratorio e stato del drenaggio, se presente. Occorre inoltre valutare altri parametri importanti quali: PVC (pressione venosa centrale), bilancio idrico, temperatura corporea, frequenza cardiaca e pulsossimetria.

Situazione in cui si verifica l'aumento della PIC

Si deve considerare se ci sia stato qualche evento scatenante che possa interessare l'aumento della PIC (come ad esempio igiene, rotazioni posturali, cambio del morsetto del tubo tracheale, aspirazione,

disconnessione della ventilazione meccanica, ostruzione del tubo endotracheale, cambiamento della modalità ventilatoria). Vanno inoltre controllati lo stato emodinamico (ipotensione arteriosa, shock, necessità di farmaci inotropi o vasopressori) e la profondità della sedoanalgesia (scala di Ramsay o altro) senza dimenticare che questa terapia è uno dei primi passi e pilastro fondamentale nella gestione dell'aumento della pressione intracranica.

Azioni e trattamenti precedenti

Questo controllo è mirato a valutare il livello di intensità del trattamento terapeutico a cui è sottoposto il paziente. L'aumento della PIC non risulta uguale in un paziente che va verso parametri normali senza trattamenti specifici per la gestione del PIC rispetto a un altro paziente con PIC normale che sta però ricevendo mannitolo, ipertonici, iperventilazione, ecc.

Risposta a trattamenti precedenti

Questo step è finalizzato a valutare la risposta a diverse opzioni terapeutiche, per stabilire se vi sia refrattarietà al trattamento che si sta utilizzando.

Allo stato attuale, il monitoraggio continuo della pressione intracranica è indispensabile nella gestione dei pazienti con TEC (trauma cranio-encefalico) grave e altre patologie neurocritiche, rappresenta uno strumento diagnostico in grado di guidare la terapia in maniera oggettiva ed evolutiva, aiutandoci inoltre a definire la prognosi. Tra le misure di carattere generale per evitare inutili aumenti di pressione intracranica possiamo includere i seguenti fattori [38,67]:

- testa e collo allineati sollevati a 30 gradi rispetto alla linea orizzontale, posizione neutra, volti a favorire il drenaggio venoso attraverso le vene giugulari, evitando un aumento del volume ematico cerebrale (VEC);
- sedoanalgesia adeguata: destinata a eliminare il dolore, favorire l'interazione paziente-ventilatore. Il punteggio ideale da raggiungere è un valore di 5 o 6 nella scala Ramsay;
- assistenza nella ventilazione meccanica;
- riduzione della pressione intratoracica al minimo:
 - evitare o ridurre al minimo la stimolazione tracheale;
 - lidocaina iv o transtracheale prima dell'aspirazione delle secrezioni;
 - valutare il modo più appropriato per la ventilazione meccanica;
 - adeguare i livelli di PEEP;
 - uso di miorelassanti, se necessario;
- neuroprotezione fisiologica: consiste nell'adozione di misure generali dirette a realizzare l'equilibrio fisiologico sistemico, fondamentale per proteggere il cervello danneggiato. Sono progettate per prevenire lesioni secondarie, che possono scatenare, aggravare e/o perpetuare il danno primario.

Una tecnica mnemonica per ricordare quanto sopra riportato è la cosiddetta "Regola delle 6 N o 6 normalità" (Figura 2) [38,67].

La febbre deve essere trattata in maniera perentoria e aggressiva dato che ha noti effetti deleteri sui neuroni e sulla BEE nello stimolare la produzione di radicali liberi di ossigeno e aumentare i livelli di aminoacidi eccitatori; aumenta inoltre le richieste metaboliche cerebrali di ossigeno e

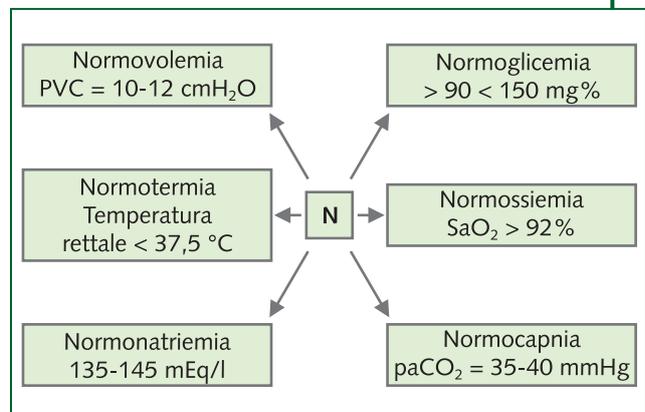


Figura 2. Regola delle 6 N

diminuisce la soglia convulsiva. Per questa ragione in molte malattie neurocritiche ha dimostrato di essere un fattore indipendente di prognosi infausta [38,68-71]. Si consiglia inoltre di mantenere livelli di emoglobina che assicurino un corretto trasporto di O₂ al cervello. Il livello ottimale non è ancora fissato, ma, in generale, è auspicabile che sia di 8-10 g/dl [72-75]. Studi di coorte hanno dimostrato che la mortalità di questo gruppo di pazienti si riduce nel caso di ricovero in un'Unità di Terapia Intensiva dedicata espressamente all'assistenza di pazienti neurocritici, probabilmente per un particolare interesse per la patologia, per una maggiore aderenza ai diversi protocolli di trattamento, per il rapido passaggio a strutture di riabilitazione, ecc. [6,38].

Per quanto riguarda gli obiettivi terapeutici specifici, i valori di PIC devono essere mantenuti al di sotto di 20-25 mmHg, conseguendo allo stesso tempo una PPC > 50 mmHg. Per raggiungere questi obiettivi si usa un protocollo a scaglioni e sequenziale [76]. In ogni momento si deve considerare l'evacuazione delle lesioni occupanti spazio (LOS), soprattutto nel periodo postoperatorio: nuovi sanguinamenti, pneumocefalo o edema maligno come si verifica di tanto in tanto dopo la rimozione di grandi meningiomi situati nella regione frontale. Sebbene le misure per controllare i livelli aumentati di PIC non abbiano avuto un forte sostegno basato sulle evidenze [77], «l'assenza di evidenza non equivale a evidenza di assenza». Dette misure terapeutiche per decenni sono state e sono utilizzate in tutte le Unità del mondo che trattano pazienti vittime di lesioni cerebrali: sono disponibili molteplici revisioni di buona qualità [78-80]. Le opzioni di trattamento a seconda della loro complessità e dei potenziali effetti avversi sono divise in misure di primo e secondo livello di trattamento.

Tra le misure di primo livello abbiamo:

- **drenaggio del liquor cefalorachidiano (LCR)**, che si può effettuare attraverso ventricolostomia o drenaggio lombare (tumori della fossa posteriore) sia in modo continuo a una velocità non superiore a 20 ml/h sia in modo intermittente secondo i valori della PIC [76];
- **osmoterapia**, utilizzando mannitolo o soluzioni saline ipertoniche [81-87]. Recentemente Ching-Tang Wu e collaboratori [88] hanno condotto uno studio prospettico randomizzato su 238 pazienti sottoposti a chirurgia programmata dei tumori cerebrali. Essi sono stati randomizzati a ricevere mannitolo o soluzione salina ipertonica al 3% in dosi equimolari. L'obiettivo primario è stato valutare gli effetti sulla riduzione del volume cerebrale intraoperatorio, mentre gli obiettivi secondari sono stati valutare la permanenza in terapia intensiva e in ospedale. Gli Autori hanno osservato differenze significative a favore della soluzione salina al 3% nella riduzione cerebrale intraoperatoria, non trovando alcuna differenza significativa in degenza in terapia intensiva né in quella ospedaliera [88];
- **iperventilazione**, che si deve usare per brevi periodi e solo di fronte ad aumenti della pressione intracranica, non in profilassi. Ha effetti deleteri a livello cerebrale e sistemico, per esempio la vaso-costrizione coronarica che può portare a ischemia miocardica in pazienti predisposti [89,90];
- **indometacina**: agente antinfiammatorio non steroideo con proprietà vasoattive a livello del sistema vascolare cerebrale. Abbassa notevolmente e rapidamente i livelli di PIC. Diminuisce il flusso ematico cerebrale che si mantiene accoppiato al metabolismo e al consumo di ossigeno. L'ischemia cerebrale non è stata chiaramente dimostrata. Ha inoltre proprietà neuroprotettive [91-96].

La mancata risposta alle suddette misure definisce la refrattarietà dell'ipertensione endocranica. Una situazione del genere è presente nel 10-20% dei casi, casi in cui si ricorre alle suddette misure di secondo livello tra cui si incontrano: l'induzione del coma barbiturico, l'ipotermia o la craniectomia decompressiva, che in questi casi è associata a risultati deludenti [97].

Sanguinamento postoperatorio

Il sanguinamento postoperatorio è una complicanza potenzialmente grave con una prevalenza stimata del 2-10% (Figura 3). Tra i principali fattori di rischio possiamo includere: l'emostasi inadeguata, l'iper-

tensione arteriosa, l'improvvisa decompressione del sistema ventricolare, la lesione vascolare diretta, le difficoltà tecniche di dissezione del tumore, la retrazione del parenchima [32,98-105]. Anche la trombocitopenia è stata associata a questa complicanza. La più alta incidenza di sanguinamento, tra 20 e 30%, è stata osservata nei tumori di origine gliale come gli oligodendrogliomi-astrocitomi e i glioblastomi multiformi seguiti dai meningiomi. La metastasi del melanoma è associata a un tasso di sanguinamento del 50% circa. Altre metastasi sanguinanti sono quelle di origine carcinomatosa (polmonari, renali, coloretali), quelle da mixomi atriali o coriocarcinomi. Gli adenomi ipofisari possono sanguinare nella sella turcica o nella regione soprasellare, dando origine alla sindrome di Sheehan o a un'apoplessia pituitaria [32,106].

Seguono temporaneamente una curva bimodale con un picco iniziale entro le prime sei ore dopo l'intervento e un secondo picco dopo le prime 24 ore, associato alla comparsa di un edema perilesionale [101-105]. Gli ematomi postoperatori si manifestano abitualmente con un improvviso deterioramento dello stato di coscienza, l'insorgenza di un nuovo focolaio neurologico o l'aggravamento di quello esistente, spesso non distinguibile da altre situazioni come l'edema cerebrale.

La diagnosi deve essere effettuata precocemente, guadagnando rilevanza lo stretto controllo clinico unitamente al monitoraggio della pressione intracranica e della TAC.

La morbimortalità del sanguinamento postoperatorio è alta, soprattutto in ematomi superiori a 3 cm di diametro nel caso di emorragia soprasellare, o in quelli che presentano svuotamento ventricolare o si trovano nella fossa cranica posteriore [24,100].

Anche se meno frequentemente, l'emorragia si può verificare come complicanza di procedure mini-invasive come la biopsia stereotassica. In gran parte di queste, essa compare nelle prime 12 ore, eccezionalmente dopo la prima giornata. Field e collaboratori hanno analizzato un gruppo di 500 pazienti sottoposti a biopsia stereotassica per diverse patologie intracraniche e studiato i fattori di rischio di emorragia dopo la procedura.

Dopo una dettagliata analisi delle diverse circostanze che possono influenzare lo sviluppo di sanguinamento, gli Autori hanno notato come fattori di rischio i tumori localizzati nella regione pineale e la presenza di una conta piastrinica inferiore a 150.000/mm [105].

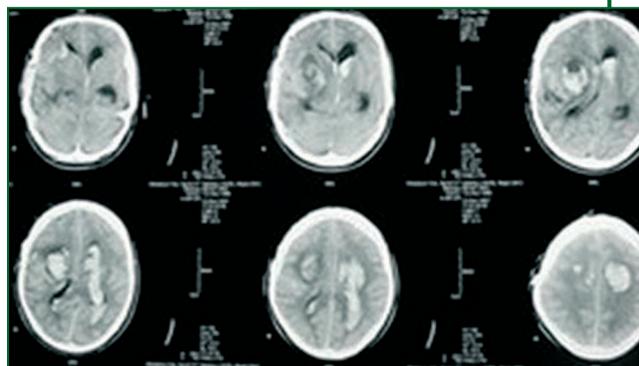


Figura 3. Sanguinamento intratumorale postoperatorio

Idrocefalia e fistole liquorali

L'idrocefalia come causa di improvviso peggioramento dello stato neurologico è più comune nei tumori del terzo ventricolo o infratentoriali. Si può presentare in qualsiasi momento durante il corso dell'evoluzione della patologia. Clinicamente si manifestano come sindrome da ipertensione endocranica o sono parte del processo sintomatico causato dal tumore. I tumori causano idrocefalia per compressione o ostruzione della circolazione dell'LCR a causa del tumore stesso o per le sue complicanze (edema, sanguinamento) (idrocefalia ostruttiva) o per l'aumento della concentrazione di proteine nell'LCR, alterando il riassorbimento dello stesso (idrocefalia comunicante) [32,106,107].

Il trattamento dell'idrocefalia è controverso. Alcuni Autori hanno proposto di collocare il drenaggio ventricolare esterno preoperatorio, rivendicando i seguenti benefici: miglioramento dello stato clinico-neurologico, prevenzione del peggioramento clinico, possibilità di monitorare la PIC (cosa che consen-

te l'ottimizzazione della gestione dell'edema cerebrale), miglioramento delle condizioni chirurgiche e diminuito bisogno di shunt definitivo [106,108].

Chi si oppone a questo comportamento basa le proprie conclusioni sulla possibilità di riduzione improvvisa della pressione intracranica con lo sviluppo di ematoma epidurale, la possibilità di ernia ascendente nei tumori infratentoriali, le lesioni dirette parenchimali, il rischio di sanguinamenti e infezioni [106].

Nel tentativo di trovare le variabili che possono essere associate con la presenza di complicanze liquorali in pazienti con tumori della fossa posteriore, Santamarta e collaboratori hanno scoperto che l'unica variabile indipendente è la dimensione del tumore. In questo studio gli Autori hanno osservato che i pazienti che hanno ricevuto ventricolostomia avevano un tasso di complicanze più elevato rispetto ad altri metodi di trattamento (serbatoio sottocutaneo, drenaggio ventricolo-peritoneale o neuroendoscopia) [109].

Uno studio condotto in pazienti pediatrici affetti da tumori della fossa posteriore ha concluso che i pazienti a cui era stata collocata una derivazione ventricolare preoperatoria avevano un tasso di complicanze inferiore [108].

Inoltre, è stato osservato che l'insorgenza di fistola del liquido cerebrospinale non è correlata al grado di idrocefalia precedente, alla collocazione del drenaggio ventricolare o al tipo di chiusura durale [108].

La struttura della dura madre nella fossa cranica posteriore è più lassa rispetto alla dura madre supratentoriale e la sua ricostruzione è più difficile: ciò predispone all'insorgenza di fistole postoperatorie. Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di fistole del LCR si incontrano:

- approccio transfenoidale;
- approccio translabirintico;
- chiusura incompleta o cattiva della dura madre;
- apertura delle celle mastoidee;
- meningiomi frontali.

Va osservato che per azione della gravità è più facile l'uscita del LCR dalla base del cranio alla fossa cranica posteriore causando la formazione di raccolte epidurali del LCR, chiamate pseudomeningoceli [107].

Il trattamento della fistola del LCR può essere medico o chirurgico: riposo, posizionamento della testiera a 30 gradi, vasocostrittori nasali in gocce, uso di lassativi per evitare manovre di Valsalva, diuretici come acetazolamide nella quantità di 250-500 mg/die, che diminuisce la produzione di LCR, ma richiede diversi giorni per iniziare la propria azione. Se con queste misure la fistola persiste, si raccomanda di procedere con punture lombari ripetute o drenaggio lombare continuo. Se le misure precedenti non avessero buon esito, procedere alla riparazione chirurgica [109].

Profilassi anticonvulsivante e gestione delle convulsioni

Le crisi comiziali in pazienti con tumore al cervello sono strettamente legate alla localizzazione dello stesso. Il tempo e le forme in cui si presenta variano a seconda del tipo di crisi che includono: semplice, complessa, con o senza generalizzazione.

La prevalenza è del 30-40% circa [46,53].

I pazienti che presentano convulsioni come parte dello spettro clinico tumorale (4%) si possono dividere in due gruppi:

- individui in cui le convulsioni sono l'unico sintomo, spesso bambini e adolescenti;
- individui in cui le convulsioni sono parte di una più ampia e variegata sintomatologia, più diffusa negli adulti e anziani [110].

Tra i fattori predisponenti delle convulsioni possiamo elencare: il tipo di tumore, la localizzazione cortico-subcorticale, le variazioni peritumorali (sanguinamenti) e la genetica di ogni individuo.

I portatori dei gliomi di basso grado sono più inclini a crisi epilettiche, probabilmente correlate a una sopravvivenza più prolungata [111,112]. La Tabella IV mostra la frequenza delle crisi per tipo di tumore.

Come già accennato, la posizione del tumore colpisce il potenziale epilettogeno, evidenziando quelli corticali. In relazione alla localizzazione anatomica, i tumori frontali, temporali e parietali presentano convulsioni più frequentemente, essendo poco comuni nei tumori in posizione occipitale. È molto raro che i tumori sellari o infratentoriali causino convulsioni, ciò nonostante se si estendono sopra il tentorio questa eventualità potrebbe verificarsi.

Le difficoltà di trattamento sono correlate con le proteine tumorali che inducono resistenza ai farmaci antiepilettici e interazioni con altri farmaci, in special modo chemioterapici.

Nella gestione di questi casi è importante stabilire parametri di consenso, come indicato dalla *American Academy of Neurology* [113]:

- è giustificato l'avvio alla somministrazione di farmaci antiepilettici in pazienti che hanno presentato episodi di convulsione;
- gli antiepilettici non sono raccomandati di routine, come profilassi. Una meta-analisi di quattro studi clinici randomizzati con più di 300 pazienti ha mostrato che la profilassi anticonvulsivante è inefficace nella prevenzione delle convulsioni. In aggiunta a queste informazioni otto studi non randomizzati per un totale di 1.100 pazienti hanno mostrato che tra i soggetti che avevano ricevuto la profilassi anticonvulsivante, il 25% aveva presentato effetti collaterali e ciò aveva portato alla sospensione del farmaco;
- si raccomanda di interrompere la somministrazione di farmaci antiepilettici dopo un periodo di una settimana dall'intervento se il paziente non ha avuto episodi convulsivi;
- ad oggi non ci sono evidenze che giustifichino di raccomandare un particolare agente anticonvulsivante.

Wick e collaboratori suggeriscono che in pazienti con tumori cerebrali l'acido valproico diminuisce il tasso di ricorrenza: solo il 44% dei pazienti trattati con questo farmaco ha sviluppato recidive, rispetto al 70% di carbamazepina o al 51% di fenitoina [114].

Un problema che non dobbiamo dimenticare è che questo gruppo di pazienti ha manifestato effetti avversi più frequentemente. Inoltre, a causa della terapia multifarmacologica aumentano le possibilità di interazioni tra farmaci che talvolta non raggiungono livelli sierici adeguati o dall'altro lato aumentano a livelli tossici.

In Tabella V elenchiamo i principali farmaci, dosi ed effetti collaterali. A tutt'oggi non esistono studi randomizzati che abbiano confrontato l'efficacia dei farmaci antiepilettici "vecchi" e "nuovi" in pazienti con tumori cerebrali, anche se circa il 60% dei trattamenti convenzionali di prima linea fallisce nel controllo delle convulsioni [115].

Hilderbrand e collaboratori hanno riportato il controllo completo delle convulsioni solo nel 12,6% dei pazienti trattati con valproato, carbamazepina, gabapentin, lamotrigina o clobazam in associazione con la chemioterapia. Tuttavia, la combinazione di terapia anticonvulsivante e del trattamento antitumorale specifico ha ridotto significativamente il grado di generalizzazione delle convulsioni [115].

Nell'ultimo decennio lo sviluppo di nuovi farmaci antiepilettici ha aumentato enormemente e in maniera promettente le aspettative e l'"arsenale" terapeutico disponibile per il controllo delle convulsioni.

Tipo di tumore	Frequenza (%)
Tumore disembrionblastico neuroepiteliale	100
Ganglioglioma	90
Astrocitoma di basso grado	75
Meningioma	29-60
Glioblastoma multiforme	30-50
Metastasi	20-35
Tumori leptomeningei	10-15
Linfoma primario del SNC	10

Tabella IV. Frequenza delle convulsioni per tipo di tumore cerebrale

Farmaci	Dosi	Livelli sierici	Raccomandazioni	Effetti collaterali
Carbamazepina	600-1.200 mg/die, suddiviso in 2-3 assunzioni	4-12 µg/ml	Si raccomanda di iniziare con un terzo della dose durante 5-7 giorni, e incrementarla in uguale quantità per lo stesso periodo di tempo. Se si osservano effetti avversi, diminuire la quantità che si è aumentata ogni settimana	La sonnolenza è il più importante, è correlato con alti livelli sierici o un rapido aumento degli stessi, rash cutaneo, diplopia, atassia. Raramente si verifica epatotossicità, depressione midollare, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico
Acido valproico	1.000-3.600 mg/die in 2 dosi	50-100 µg/ml	Si raccomanda di iniziare a usare lo stesso schema utilizzato con carbamazepina	Epatotossicità, pancreatite, iperammoniemia, trombocitopenia, sonnolenza, tremore, inibizione dell'aggregazione piastrinica, diminuzione del fibrinogeno, alopecia transitoria
Difenilidantoina	300-400 mg/die	10-20 µg/ml	Si inizia con dose piena dato che è un farmaco sicuro. Richiede dosi di carico di 15-20 mg/kg di peso corporeo. Diluire in soluzione salina normale, dato che il destrosio precipita la preparazione	Flebite, dolore nel tragitto venoso usato, iperplasia gengivale, irsutismo, rash cutaneo, quando si aumentano le concentrazioni sieriche: sedazione, aritmie, tremore, nistagmi, mancata coordinazione motoria, disturbi dell'andatura, epatotossicità
Fenobarbital	150-300 mg/die	10-45 µg/ml	-	Sedazione, nistagmi, atassia, irritabilità, confusione, deficit cognitivo
Gabapentin	900-3.600 mg/die	-	Farmaco con ampio margine di sicurezza	Nausea, vertigini, diplopia, atassia
Lamotrigina	200-400 mg/die	-	Si inizia con la minor dose possibile e si aumenta ogni 2 settimane	Soprattutto dermatologici, da rash cutaneo a sindrome di Stevens-Johnson, specialmente se combinata con acido valproico
Levetiracetam	500-3.000 mg/die in 2 dosi	-	-	Sonnolenza, pochi effetti collaterali

Tabella V. Panoramica sui principali farmaci anticonvulsivanti

Le risposte positive ai nuovi farmaci antiepilettici sono superiori al 50% e la percentuale di pazienti liberi da convulsioni varia tra il 20 e il 91% in base ai diversi studi [115].

Molti degli studi sono stati effettuati con levetiracetam, ottenendo tassi di risposta positivi superiori al 60%. Gli effetti indesiderati sono stati minimi: sonnolenza (di solito all'inizio del trattamento), affaticamento e debolezza. Considerando tutti gli studi realizzati con questo farmaco, i risultati forniscono una buona evidenza sulla sua sicurezza ed efficacia. Inoltre, il farmaco non provoca induzione o inibizione dell'enzima del citocromo P450, non ha metaboliti attivi e non presenta legami con proteine di trasporto, cosa che impedisce l'interazione con altri farmaci [115].

Studi con un numero minore di pazienti sono stati effettuati con gabapentin, pregabalin e tiagabina. Perry e Sawka hanno trattato con gabapentin 14 pazienti con glioma di alto grado e epilessia intrattabile: sono stati in grado di controllare in forma completa le crisi in 8 dei 14 pazienti, mentre nel complesso è stata ridotta la frequenza degli episodi epilettici [115]. Un piccolo numero di 9 pazienti trattati con pregabalin ha mostrato una riduzione degli episodi convulsivi del 50%. Tuttavia, il 25% aveva dovuto

interrompere la somministrazione del farmaco a causa di gravi effetti collaterali [115]. Topiramato è riuscito a ridurre l'incidenza di convulsioni nel 76% dei pazienti con tumori cerebrali di origine diversa, mentre il 56% degli stessi non ha avuto convulsioni.

Più recentemente piccoli studi non controllati hanno usato zonisamide e lacosamide riuscendo a controllare in maniera promettente gli episodi convulsivi rispettivamente nell'83% e nel 77% dei casi.

In base ai nuovi sviluppi, attualmente c'è un incremento nella tendenza a prescrivere farmaci antiepilettici che non provocano induzione enzimatica, come levitiracetam, gabapentin, pregabalin e lamotrigina. In assenza di studi comparativi, il parere di esperti è propenso all'uso di levitiracetam e pregabalin da soli o in associazione, in quanto entrambi sono facili da somministrare e titolare, sono clinicamente efficaci e sono ben tollerati dai pazienti [116].

I pazienti con tumori cerebrali hanno un maggior rischio di **convulsioni refrattarie**, non solo a causa del substrato e della posizione anatomica, ma per la maggiore prevalenza di complicanze come il sanguinamento intratumorale e la resistenza molecolare ai farmaci antiepilettici, relazionata alla produzione di proteine espressione del gene MDR1 (ABCB1), che si comporta come glicoproteina trasportatrice di sostanze lipofile, impedendo loro di penetrare nel tessuto cerebrale. Questo elemento è stato segnalato per carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina e felbamato, mentre levitiracetam non sembra influenzato da tali prodotti cellulari, cosa che potenzialmente conferisce a quest'ultimo un posto privilegiato tra le alternative terapeutiche [110-112].

La definizione di stato epilettico (SE) si è modificata nel tempo. Inizialmente è stato genericamente definito come convulsioni persistenti durante un periodo prolungato o convulsioni ripetute frequentemente senza recupero dello stato di coscienza tra le diverse crisi. Successivamente il fattore tempo è stato incluso nella definizione, prendendo come standard la durata di 30 minuti per definire lo SE. Questo periodo non è stato preso in modo arbitrario, ma sulla base di studi sperimentali che hanno mostrato la comparsa di lesioni neurologiche oltre il detto periodo. D'altra parte, maggiore è la durata della SE, inferiore è la possibilità che i farmaci anticonvulsivanti agiscano in modo efficace. Per questa ragione attualmente lo stato epilettico è definito come presenza di convulsioni per più di 5 minuti: con questo si fornisce un criterio chiaro e concreto per promuovere un trattamento precoce e aggressivo [117-119].

Non esiste una definizione uniforme di SE refrattario. In pratica, è utile classificare lo stato epilettico refrattario come il fallimento del trattamento anticonvulsivante di prima e seconda linea (quindi, benzodiazepine, fenitoina, acido valproico). Tale definizione semplifica il protocollo di trattamento e sottolinea la necessità di aumentare e intensificare la terapia definita.

L'obiettivo del trattamento per SE è interrompere le convulsioni il più rapidamente possibile e prevenire le recidive.

I punti chiave nella gestione degli SE risiedono sulle seguenti considerazioni [117-120]:

- lo SE è un'emergenza, dato che se prolungato e generalizzato, può portare alla morte o a un grave e permanente danno neurologico;
- quanto più aggressivo e rapido sarà il trattamento, migliore sarà il risultato;
- la resistenza ai farmaci è in stretta relazione con l'inizio tardivo della terapia;
- le benzodiazepine sono la terapia di prima linea più efficace;
- lo SE refrattario richiede un trattamento in terapia intensiva con l'induzione di anestesia generale e la ventilazione meccanica, oltre al monitoraggio EEG continuo.

Prevenzione della malattia tromboembolica

La malattia tromboembolica venosa (TEV) è un evento comune in tutti i pazienti con tumori cerebrali, soprattutto nel periodo postoperatorio. Questa complicanza aumenta la morbimortalità, ragion per cui è indispensabile adottare misure preventive. Sebbene la maggior parte degli eventi tromboembolici si

verifichi durante la permanenza del paziente in terapia intensiva o nel periodo immediatamente postoperatorio, il rischio di TEV persiste per tutta la malattia. Uno studio ha dimostrato che l'incidenza di trombosi venosa profonda sintomatica è stata del 24% in un follow-up di circa diciassette mesi, dopo le prime sei settimane dall'intervento. Tra i principali fattori di rischio possiamo includere i portatori dei gliomi ad alto grado e gli individui con età superiore a 60 anni e/o con deficit motori, in particolare degli arti inferiori [36,51,53].

Per molti anni e davanti all'eventualità di trovarsi una anticoagulazione controindicata, si è ricorso a mettere un filtro nella vena cava inferiore associato a un alto indice di varie complicanze. Le evidenze oggi disponibili consentono che questi pazienti siano trattati con eparina non frazionata per via endovenosa seguita da anticoagulanti orali, o la terapia iniziale con eparina a basso peso molecolare (EBPM) [36,51,53]. I vantaggi di questa seconda opzione si basano sul fatto che può essere somministrata a quei pazienti che non tollerano la via orale, con minor rischio di trombocitopenia, facilità di somministrazione e non assenza di necessità di monitoraggio in laboratorio.

Durante il periodo perioperatorio, una rigorosa profilassi riduce sostanzialmente l'incidenza di TEV. La profilassi multimodale include l'uso di calze elastiche, stivali a compressione pneumatica in combinazione con enoxaparina (4.000 UI anti-Xa o 40 mg/die) o eparina sodica (5.000 U ogni 12 ore): questo schema può eliminare la TEV sintomatica in pazienti sottoposti a craniotomia [51].

L'incidenza di eventi tromboembolici nei pazienti neurochirurgici è relativamente alta, oscillando per la trombosi venosa profonda (TVP) tra 0-34% e per l'embolia polmonare sintomatica tra 0-3,8% [121,122].

Nei pazienti con tumori cerebrali l'incidenza di trombosi venose sintomatiche è del 24% ed è stata individuata entro sei settimane dopo l'intervento chirurgico arrivando fino a 17 mesi successivi allo stesso [121,122].

In una meta-analisi realizzata su 7.779 pazienti neurochirurgici è stato identificato come fattore di rischio per lo sviluppo di trombosi venosa profonda in pazienti anziani con tumore al cervello sottoposti a craniectomia [121].

In accordo al rischio tromboembolico si è suddivisa questa popolazione in maniera semplice [121]:

- rischio molto elevato: i pazienti con una storia di malattia tromboembolica o trombofilia.
- rischio elevato: i pazienti con tumori cerebrali sottoposti a craniectomia.
- rischio moderato: i pazienti sottoposti a craniectomia senza neoplasie cerebrali.
- rischio basso: i pazienti sottoposti a neurochirurgia senza craniectomia.

Le linee guida ACCP (*American College of Chest Physicians*) suggeriscono tromboprofilassi di routine per i pazienti con neurochirurgia maggiore mediante l'uso di stivali a compressione pneumatica intermittente o, in alternativa, eparina sodica o a basso peso molecolare. Nei pazienti a rischio molto alto è raccomandata nel postoperatorio la combinazioni di metodi fisici con eparina [123].

Nei pazienti con neoplasie cerebrali può essere più sicura la profilassi farmacologica con eparina in forma precoce (entro le 12 ore postoperatorie), sempre bilanciando il rischio di sanguinamento postoperatorio: davanti a una chirurgia complessa ad alto rischio di sanguinamento, la profilassi farmacologica può essere rinviata fino a quando l'inizio della terapia non sia considerato sicuro [121-123].

Alterazioni del metabolismo del sodio

L'iponatriemia è l'alterazione del *milieu* interno più comune in medicina clinica, è associata a prognosi negativa e all'impatto sui costi diretti di ospedalizzazione. Nei pazienti neurochirurgici la prevalenza di iponatriemia è alta, secondo alcuni studi superiore al 50%. L'iponatriemia aumenta il rischio di complicanze come deterioramento dello stato mentale, edema cerebrale, convulsioni, vasospasmo e può persino causare la morte, quindi è importante stabilire modelli di comportamento per diagnosi e tratta-

mento precoci [124-131]. Le entità più frequenti di presentazione nel periodo postoperatorio sono la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) o la *Cerebral Salt Wasting Syndrome* (CSWS) [124-131]. La fisiopatologia della SIADH si basa su un eccesso di ormone antidiuretico che aumenta il riassorbimento dell'acqua a livello renale, provocando un aumento della stessa nello spazio extracellulare, con la contestuale riduzione della concentrazione di sodio, in altre parole detto iponatriemia da diluizione. Nel caso della *Cerebral Salt Wasting Syndrome*, descritto per la prima volta nel 1950, non è chiaro il meccanismo fisiopatologico. Tuttavia, è noto che il peptide natriuretico cerebrale svolge un ruolo importante nella genesi di questa sindrome, in quanto si è visto che la sua presenza regola il rilascio di peptide natriuretico atriale, che causa la perdita renale di sodio e acqua [124,130,131].

La differenziazione di queste sindromi può non essere facile, dato che entrambe sono presenti con l'iponatriemia: nella Tabella VI è stato riportato lo schema per la diagnosi differenziale tra le due patologie. Il volume extracellulare nella *Cerebral Salt Wasting Syndrome* è basso, mentre nella SIADH è normale o alto. Nella pratica quotidiana ci sono gravi difficoltà nel determinare in maniera affidabile lo stato del volume extracellulare. I parametri che abbiamo al letto del paziente per stimare tale volume (peso al giorno – spesso non rilevabile –, bilancio dei liquidi, presenza di ipotensione ortostatica, frequenza cardiaca, ematocrito, rapporto BUN (indice di azoto ureico)-creatinina, acido urico e pressione venosa centrale) sono poco sensibili e mancano di specificità. La diminuzione della osmolalità sierica e l'elevata concentrazione urinaria di sodio (a volte superiore ai valori plasmatici) sono spesso un marcatore rilevante della *Cerebral Salt Wasting Syndrome* [124-131].

Anche se può sembrare facile stabilire la diagnosi differenziale tra le due condizioni, nella pratica molte volte questa chiarezza si affievolisce. Classicamente la restrizione dei liquidi è stato il trattamento standard per SIADH e può determinare un miglioramento in questo tipo di pazienti; l'opposto accade nei pazienti con CSWS che hanno mostrato un marcato peggioramento.

Wijdicks e collaboratori hanno riportato che dei 26 pazienti interpretati come affetti da SIADH e trattati con la restrizione dei liquidi, 21 hanno sviluppato infarto cerebrale. Gli Autori hanno ipotizzato che questi pazienti probabilmente potrebbero essere affetti da CSWS. Così, la restrizione idrica non è patognomonica, e non è esente da rischi, potendo essere dannosa: pertanto non si giustifica tale prassi in pazienti con danno cerebrale [125].

Nel caso della CSWS il trattamento standard è stato la sostituzione del volume, anche se si è discusso su quale possa essere il liquido più efficace. Di recente, le soluzioni saline ipertoniche hanno ottenuto vantaggi rispetto alle soluzioni isotoniche nel trattamento di questa condizione. Anche se non vi sono protocolli su evidenze da studi controllati, i dati preliminari suggeriscono

	SIADH	CSWS
Sodio plasmatico (mmol/l)	< 135	< 135
Osmolarità plasmatica (mOsm/kg)	< 285	< 285
Osmolarità urinaria (mOsm/kg)	> 200	> 200
Sodio urinario (mmol/l)	> 25	> 25
Peso	Aumentato	Diminuito
Bilancio dei fluidi	Positivo	Negativo
Distensione della vena giugulare	Positiva	Negativa
Ematocrito	Basso	Alto
Urea	Bassa	Alta
Albumina sierica	Normale	Alta
Creatinina	Bassa	Alta
Acido urico	Normale o basso	Basso
Bicarbonato	Basso	Elevato
Potassio sierico	Normale	Normale o alto
Pressione venosa centrale (cmH ₂ O)	> 6	< 6
Pressione di incuneamento (mmHg)	> 8	< 8
Frequenza cardiaca	Normale	Alta

Tabella VI. Schema per la diagnosi differenziale tra SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) e CSWS (*Cerebral Salt Wasting Syndrome*)

come promettente il trattamento con soluzione salina al 2 al 3% con stretto monitoraggio di laboratorio. I controlli del sodio plasmatico devono essere effettuati ogni sei ore, con l'obiettivo di correggere di 0,5 mEq/l ogni ora. Con un rigoroso controllo gli effetti avversi della terapia con ipertonici sono generalmente evitati.

L'uso di fludrocortisone (non in commercio in Italia) nei pazienti con emorragia subaracnoidea (ESA) si è mostrato utile, grazie alla sua potente azione mineralcorticoide che produce un bilancio positivo di sodio e una concomitante diminuzione della natriuresi. Questi pazienti possono presentare ipokalemia come effetto indesiderato. Uno studio ha mostrato benefici simili usando idrocortisone con dosi di 1.200 mg/die per 10 giorni [124,129].

Come osservato in precedenza in pazienti con SIADH, la restrizione idrica è stato il target terapeutico, ma molti pazienti con SIADH possono rispondere in modo improprio a questa strategia per due motivi fondamentali: in primo luogo il gruppo di pazienti con iponatriemia sintomatica richiede la correzione attiva della stessa; in secondo luogo il fenomeno di autoregolazione dei vasi cerebrali può essere compromesso o abolito (in questi casi la restrizione idrica può essere molto dannosa).

Potremmo quindi concludere che la gravità dei sintomi di iponatriemia è il metro di misura che guiderà la nostra scelta terapeutica. Le soluzioni saline ipertoniche sembrano essere l'opzione migliore. Si dovrebbe cercare di non superare 10 mEq/die di aumento della natremia. La CSWS può altresì richiedere un generoso apporto di soluzioni isotoniche per correggere la deplezione del volume intravascolare e di fludrocortisone per fermare la natriuresi e il bilancio negativo di sodio. In pazienti con SIADH con sintomi minori o asintomatici la condotta più adeguata è la restrizione dei liquidi e un attento monitoraggio della natremia.

Infine, al momento della comparsa di poliuria associata a ipernatremia si deve tenere a mente la possibilità di trovarsi di fronte a un quadro di diabete insipido, quadro che può essere frequente nella chirurgia del tumore dell'ipofisi [32,124-131]. Il trattamento qui risulta nel riequilibrio idrico e ormonale con desmopressina [32,127].

Pneumocefalo

Il pneumocefalo si definisce come la presenza di aria all'interno della cavità cranica situata nello spazio extradurale, subdurale, subaracnoideo, intraparechimatoso o intraventricolare [132-134] (Figura 4). Appare presto o tardivamente con un'incidenza variabile dal 2,5 al 16%. Le forme con cui si presenta

sono diverse. Possono essere semplici (ossia clinicamente silenti e constatabili solo attraverso l'*imaging*) o possono causare sintomi come sonnolenza, confusione mentale, cefalea, nausea e vomito. Talvolta l'"intrappolamento" dell'aria si produce a causa della tensione, provocando effetto massa e sindrome da ipertensione endocranica. La diagnosi differenziale con edema o sanguinamento è difficile e richiede l'aiuto del *neuroimaging*. Tra i fattori associati alla sua comparsa possiamo citare: craniectomia, craniotomia, puntura lombare, drenaggio ventricolare esterno, erosione tumorale ed effetto "valvola", che si verifica quando si apre un comparto inestensibile con tessuti molli come il cervello e l'anestesia con gas solubili come l'ossido nitroso.



Figura 4. Neuroencefalo ipertensivo

Per quanto riguarda il trattamento dei pneumocefali semplici si richiede solo l'osservazione, dato che vengono riassorbiti spontaneamente in circa 3 giorni, a meno che siano associati con fistole di LCR, nel qual caso devono seguire le linee guida per il trattamento di quest'ultima. Il pneumocefalo tensivo costituisce un'emergenza neurochirurgica, e si ottiene un notevole miglioramento al momento del suo svuotamento [132-134].

Ipertensione arteriosa postoperatoria

L'ipertensione arteriosa nel periodo postoperatorio è molto comune dopo un intervento chirurgico per tumore cerebrale, tuttavia l'esatta natura di questo fenomeno è ancora sconosciuta [135,136]. L'incidenza varia a seconda della localizzazione, del grado di ipertensione endocranica, di escissioni e capacità di secernere alcune sostanze da parte del tumore, che a seconda dei gruppi è tra il 30 e il 90% [135-137]. Dal punto di vista fisiopatologico è ben noto che la compressione rostrale ventrolaterale del tronco encefalico essenzialmente in tumori della fossa posteriore causi il rilascio di catecolamine, che sono anche stimolate in tumori glomici giugulari o in feocromocitomi intracraniali [137]. I tumori ipofisari, come adenomi e prolattinomi, sono anche associati a ipertensione arteriosa, ma attraverso il rilascio di prolattina o vasopressina [28,29]. Olsen e collaboratori hanno dimostrato che in pazienti operati per tumori sopratentoriali che avevano sviluppato ipertensione arteriosa, oltre all'aumento del rilascio del sistema postoperatorio simpatico, si è attivato il sistema renina-angiotensina-aldosterone [136]. Esistono altre situazioni che potrebbero innescare questa complicanza. Ad esempio [135-140]:

- ipertensione arteriosa precedente;
- anestesia, stress chirurgico;
- dolore postoperatorio;
- ritenzione vescicale dell'urina;
- *shivering* o tremori postoperatori;
- veglia, soprattutto se il paziente rimane curarizzato;
- ipertensione endocranica.

In questo gruppo di pazienti, l'ipertensione arteriosa è stata associata a peggioramento clinico nel periodo postoperatorio, sia per sanguinamenti o per edema nei casi in cui è compromessa l'autoregolazione cerebrale: per questo livelli elevati di ipertensione arteriosa dovrebbero essere trattati in modo aggressivo. A causa dell'assenza di raccomandazioni che guidino la terapia, il nostro gruppo di lavoro ha estrapola-

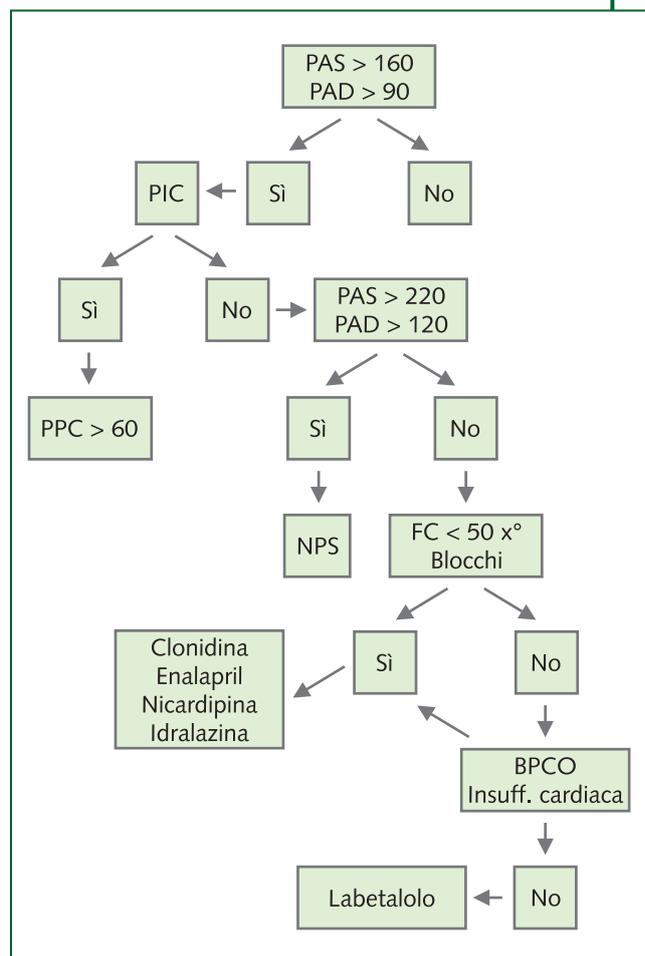


Figura 5. Protocollo per la gestione dell'ipertensione arteriosa dopo emorragia intracerebrale spontanea

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; FC = frequenza cardiaca; NPS = nitroprussiato di sodio; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica; PIC = pressione intracranica; PPC = pressione di perfusione cerebrale

to alcuni comportamenti per la gestione dell'ipertensione arteriosa da attuarsi dopo emorragia intracerebrale spontanea [140]:

- valutazione dei livelli pressori e dei farmaci prima dell'intervento;
- correzione dei fattori predisponenti sopra citati;
- trattamento aggressivo quando l'ipertensione arteriosa postoperatoria è associata a edema polmonare acuto, infarto acuto del miocardio, aneurisma dissecante dell'aorta o insufficienza renale acuta;
- in tutti gli altri casi iniziamo la terapia quando la pressione arteriosa suprema 160/90 o i valori medi pressori arteriosi siano superiori a 110 mmHg;
- se si dispone di monitoraggio della pressione intracranica, consideriamo la quota pressoria per raggiungere e mantenere la pressione di perfusione cerebrale > 55 mmHg;
- la scelta del farmaco si basa sul protocollo schematizzato nella Figura 5.

Conclusioni

Lo sviluppo tecnologico degli ultimi anni, soprattutto nel campo del *neuroimaging*, insieme ai progressi nelle tecniche di microchirurgia, di neuromonitoraggio e l'avvento di unità specializzate di terapia intensiva hanno contribuito a migliorare i risultati finali delle varie malattie neurologiche-neurochirurgiche, e i pazienti con tumore cerebrale non fanno eccezione a questa regola. La gestione multidisciplinare perioperatoria è essenziale. I tumori cerebrali presentano con frequenza varia complicanze che sono proprie e altre comuni ai pazienti critici, che possono verificarsi in qualsiasi stadio della malattia. Le complicanze più gravi di solito appaiono nel periodo immediatamente postoperatorio. Conoscere la fisiopatologia, la diagnosi e il trattamento è imperativo per raggiungere con successo gli obiettivi previsti.

Bibliografia

1. Perez-Ortiz L, Calarraga J, Gómez H, Suárez JD, Tamayo-Suárez. Clasificación de los gliomas astrocíticos. *Rev Neurol* 2000; 31: 1180-3
2. de Angelis LM. Brain Tumors. *N Engl J Med* 2001; 11, N.2
3. Wen PY, Schiff D, Kesari S, Drappatz J, Gigas DC, Doherty L. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 2006; 80: 313-32
4. Kelly D. Neurosurgical postoperative care. *Neurosurg Clin N Am* 1994; 5: 789-810
5. Wilson C. General considerations. In: Brain Surgery Complication: Avoidance and Management. Apuzzo M (Ed). New York: Churchill Livingstone, 1993, pp 177-85
6. Ziai WC, Varelas PN, Zeger SL, Mirski MA, Ulatowski JA. Neurologic intensive care resource use after brain tumor surgery. An analysis of indications and alternative strategies. *Crit Care Med* 2003; 31: 2782-7
7. Owens WD, Felts GA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency ratings. *Anesthesiology* 1978; 49: 239-43
8. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de evaluación del riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. *Revista Argentina de Cardiología* 2005; 73: 1-16
9. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-53. Disponibile su www.acc.org/clinical/guidelines/periop/update/periupdate_index.htm (ultimo accesso gennaio 2011)

10. Wirthlin DJ, Cambria RP. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing non-cardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 453-68
11. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9
12. Mangano DT. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 1-6
13. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para la valoración del riesgo cardiaco preoperatorio y el manejo cardiaco perioperatorio en la cirugía no cardiaca; avalada por la Sociedad Europea de Anestesiología (ESA). Guía de práctica clínica para la valoración del riesgo cardiaco preoperatorio y el manejo cardiaco perioperatorio en la cirugía no cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1467.e1-e56 (Versión corregida 03/03/2010 www.revespcardiol.org)
14. Michota FA, Frost SD. The preoperative evaluation: use the history and physical rather than routine testing. *Clev Clin J OF Med* 2004; 71: 63-9
15. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. *Ann Surg* 2000; 232: 242-53
16. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, et al; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144: 575-80
17. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144: 581-95
18. Lansen T, Lydersen S, Torp S, Juul R. Malignant brain tumors-effect of repeated resection and adjuvant treatment. *International Congress Series* 2004; 1259: 45-52
19. Terret C, Albrand G, Moncenix G, Droz JP. Karnofsky Performance Scale (KPS) or Physical Performance Test (PPT)? That is the question. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 2010 n. 2. Disponible su: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842810000302> (ultimo accesso gennaio 2011)
20. Sales Llopis J. Evaluación preoperatoria en Neurocirugía, Nociones de neuroanestesia, Evaluación neurofisiológica preoperatoria. *Neurocirugía contemporánea* 2009; 3: 1-5
21. Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Medical Clinics of North America* 2003; 87: 7-40
22. American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. Practice advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology* 2002; 96: 485-96
23. Faris PM, Spence RK, Larholt KM, Sampson AR, Frei D. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients. *Orthopedics* 1999; 22: s135-s140
24. Sivanaser V, Manninen P. Preoperative Assessment of Adult Patients for Intracranial Surgery. *Anesthesiol Res Pract* 2010 pii: 241307. Epub 2010 Mar 31
25. Black S, Ockert DB, Oliver WC Jr, Cucchiara RF. Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions. *Anesthesiology* 1988; 69: 49-56
26. Pandia MP, Bithal PK, Sharma D. Anaesthesia for neurosurgery in sitting position. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 399-400
27. Fathi AR, Eshthardi P, Meier B. Patent foramen ovale and neurosurgery in sitting position: a systematic review. *Br J Anaesth* 2009; 102: 588-96
28. Nemergut EC, Dumont AS, Barry UT, Laws ER. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. *Anesth Analg* 2005; 101: 1170-81

29. Piper JG, Dirks BA, Traynelis VC, VanGilder JC, Landolt AM, Fahlbusch R. Perioperative management and surgical outcome of the acromegalic patient with sleep apnea. *Neurosurgery* 1995; 36: 70-5
30. Schmitt H, Buchfelder M, Radespiel-Troger M, Fahlbusch R. Difficult intubation in acromegalic patients: incidence and predictability. *Anesthesiology* 2000; 93: 110-4
31. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 137-54
32. Vance ML. Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 355-65
33. Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2745-50
34. Bulsara K, Johnson J, Villavicencio A. Improvements in brain tumor surgery: the modern history of awake craniotomies. *Neurosurg Focus* 2005; 18: E5
35. Valenzuela S, González R, Escobar J. Craneotomía vigíl como técnica quirúrgica para tratar pacientes que cursan con lesiones cerebrales en áreas del lenguaje. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2009; 20: 207-14
36. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med* 2005; 33: 1225-9
37. Godoy DA, Di Napoli M, Rabinstein AA. Treating hyperglycemia in neurocritical patients: benefits and perils. *Neurocrit Care* 2010; 13: 425-38
38. Godoy D, Piñero G. Manejo de la Hemorragia Intracerebral Espontánea. In: Terzi R, Falcao A, Videtta W (Eds). *Manejo Neurointensivo*. San Pablo (Brasil): Editora Atheneu, 2008; pp 265-83
39. Cicioli F, Torre. Cuidados del paciente neurológico en la Unidad de Terapia Intensiva. Modulo 2, Decimocuarto ciclo, Programa de Actualización en Terapia Intensiva (PROATI). Madrid: Ed. Panamericana, 2009
40. Rodriguez T, Selman WR. *Postoperative Management in the Neurosciences Critical Care Unit in Critical care neurology and neurosurgery / Jose I. Suarez*. New York City (NY): Humana Press Inc., 2004
41. Osorio-Santiago A, Gonzalez-Villavelazquez M, Castelazo-Arredondo J. Complicaciones más frecuentes de cirugía neurológica. *Neuroanestesiología* 2005; 28: s118-s119
42. Klatzo I. Presidential Address: neurophatological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967; 26: 1-13
43. Kimelberg HK. Currents concepts of brain edema: review of laboratory investigations. *J Neurosurg* 1995; 83: 1051-9
44. Bingaman WE, Frank JI. Malignant cerebral edema and intracranial hypertension. *Neurol Clin* 1995; 13: 479-509
45. Nigri W, Godoy DA, Recalde R. Fisiopatología del edema cerebral. *Revista Argentina Neurocirugia* 1998; 12: 155-62
46. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and Brain trauma. *Neuroscience* 2004; 129: 1021-9
47. Wick W, Küker W. Brain edema in neurooncology: radiological assessment and management. *Onkologie* 2004; 27: 261-6
48. Nakano T, Asano K, Miura H, Itoh S, Suzuki S. Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature. *Clin Imaging* 2002; 26: 243-9
49. Lee KJ, Joo WI, Rha HK, Park HK, Chough JK, Hong YK, et al. Peritumoral brain edema in meningiomas: correlations between magnetic resonance imaging, angiography, and pathology. *Surg Neurol* 2008; 69: 350-5
50. Gerstner ER, Duda DG, di Tomaso E, Ryg PA, Loeffler JS, Sorensen AG, et al. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 229-36

51. Wen PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 299-307
52. Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 593-600
53. Rosenfeld MR, Pruitt AA. Managing medical complications in patients with brain tumors. *Commun Oncol* 2007; 4: 411-6
54. Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg* 1992; 76: 13-22
55. Sinha S, Bastin ME, Wardlaw JM, Armitage PA, Whittle IR. Effects of dexamethasone on peritumoural oedematous brain: a DT-MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1632-5
56. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 103-14
57. Meyer G, Badenhop K. Glucocorticoid-induced insulin resistance and diabetes mellitus: receptor-postreceptor mechanisms, local cortisol action, and new aspects of antidiabetic therapy. *Med Klin (Munich)* 2003; 98: 266-70
58. Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT, Posner JB, DeAngelis LM. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1997; 48: 1234-8
59. Mahindra AK, Grossman SA. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV negative patients with primary brain tumors. *J Neurooncol* 2003; 63: 263-70
60. Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, Masur H. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. *JAMA* 2001; 286: 2450-60
61. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994; 236: 619-32
62. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002; 10: 322-8
63. Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L. Aquaporins in brain: distribution, physiology and pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 367-78
64. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends in Neurosci* 2007; 31: 37-43
65. Aquafredda M, Rebagliati R, Casas P, Piñero G, Esterkin S, Tróccoli G, et al. Complicaciones en el postoperatorio inmediato de pacientes con tumores cerebrales ingresados a UTI presentado in Neuropinamar 99, VIII Jornadas de Neurointensivismo. Pinamar - Diciembre 1999
66. Godoy DA. Posoperatorio de tumores cerebrales: causas neurológicas de deterioro. XIV Congreso Argentino de Terapia Intensiva. Córdoba, Argentina. Setiembre 2003
67. Godoy DA, Piñero G, Videtta W. Injuria cerebral aguda. Abordaje diagnóstico terapéutico inicial. En Protocolos en Emergencias y Urgencias. Lizardi Pedro. Editorial Manual Moderno. Mexico, 2010, en prensa
68. Marion DW. Controlled normothermia in neurologic intensive care. *Crit Care Med* 2004; 32: S43-S45
69. Aiyagari V, Diringer MN. Fever control and its impact on outcomes. What is the evidence. *J Neurol Sci* 2007; 261: 39-46
70. Badjatia N. Fever control in the neuro-ICU: why, who and when? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 79-82
71. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Crit Care Med* 2009; 37 (Suppl): S250-S257
72. Hare GMT. Anemia and the brain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 363-9
73. Pendem S, Rana S, Manno E, Gajic O. A review of red cell transfusion in the neurological intensive care unit. *Neurocrit Care* 2006; 4: 63-7

74. Leal-Noval SR, Muñoz-Gomez M, Murillo-Cabezas F. Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 156-62
75. Harder L, Boshkov L. The optimal hematocrit. *Crit Care Clin* 2010; 26: 335-54
76. Sauquillo J, Biestro A, Mena MP, Amoros S, Lung M, Poca MA, et al. Medidas de primer nivel en el tratamiento de la hipertensión intracraneal en el paciente con traumatismo encefalocraneano grave. Propuesta y justificación de un protocolo. *Neurocirugia* 2002; 13: 78-100
77. Roberts I, Schierhout G, Alderson P. Absence of evidence for the effectiveness of five interventions routinely used in the intensive care management of severe head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 729-33
78. Jantzen JP. Prevention and treatment of intracranial hypertension. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 517-38
79. Rangel-Castillo L, Robertson C. Management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin* 2007; 22: 713-32
80. Latorre JG, Greer DM. Management of acute intracranial hypertension. *The Neurologist* 2009; 15: 193-207
81. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma* 2001; 50: 367-83
82. Qureshi AI, Suarez JI. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28: 3301-13
83. Bhardwaj A, Ulatowski JA. Hypertonic saline solutions in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 126-31
84. White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006; 102: 1836-46
85. Paczynsky RP. Osmotherapy. Basic concepts and controversies. *Crit Care Clin* 1997; 13: 105-29
86. Castillo LB, Buggedo GA, Paranhos J. Mannitol or hypertonic saline for intracranial hypertension? A point of view. *Crit Care Resus* 2009; 11: 151-4
87. Infanti JL. Challenging the gold standard. Should mannitol remain our first-line defense against intracranial hypertension? *J Neurosci Nurs* 2008; 40: 362-9
88. Wu C, Chen L, Kuo C, Ju DT, Borel CO, Cherng CH, et al. A comparison of 3% Hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg* 2010; 110: 903-7
89. Stocchetti N, Maas A, Chieregato A, van der Plas A. Hyperventilation in head injury. *Chest* 2005; 127: 1812-27
90. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: More harm than benefit. *Crit Care Med* 2010; 38: 1348-59
91. Bundgaard H, Jensen K, Cold GE, Bergholt B, Frederiksen R, Pless S. Effects of perioperative indomethacin on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral metabolism in patients subjected to craniotomy for cerebral tumors. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8: 273-9
92. Slavic RS, Rhoney DH. Indomethacin: A review of its cerebral blood flow effects and potential use for controlling intracranial pressure in traumatic brain injury patients. *Neurol Res* 1999; 21: 491-9
93. Harrigan M, Tuteja S, Neudeck BL. Indomethacin in the management of elevated intracranial pressure: a review. *J Neurotrauma* 1997; 14: 637-50
94. Rasmussen M. Treatment of elevated intracranial pressure with indomethacin: Friend or foe? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 341-50
95. Godoy D, Boccio A. Indometacina en el tratamiento de hipertensión endocraneana refractaria secundaria a hemorragia intracerebral espontanea. *Medicina Intensiva* 2002; 19 (Suppl 1): 49 Abstr XIII Congreso Argentino de Terapia Intensiva. Buenos Aires, settembre 2002

96. Godoy D, Biestro A, Puppo C. Does Indomethacin cause cerebral ischemia? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1577-8
97. Vazquez A, Portillo P, Zazpe I, Muñoz B. Tratamiento de la hipertensión intracraneal de origen tumoral maligno. *Anales Sistema Sanitario Navarra*, España, 2004; 27 Suppl 3: 163-70
98. Wakai S, Yamakawa K, Manaka S, Takakura K. Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumor: its incidence and clinical significance. *Neurosurgery* 1982; 10: 437-44
99. Salmaggi A, Erbetta A, Silvani A, Maderna E, Pollo B. Intracerebral haemorrhage in primary and metastatic brain tumours. *Neurological Sciences* 2008; 29: S2, 264-5
100. Licata B, Turazzi S. Bleeding cerebral neoplasms with symptomatic hematoma. *J Neurosurg Sci* 2003; 47: 201-10
101. Schrader B, Barth H, Lang EW, Buhl R, Hugo HH, Biedere J, et al. Spontaneous intracranial haematomas caused by neoplasms. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 979-85
102. Scott M. Spontaneous intracerebral hematoma caused by cerebral neoplasms. *J Neurosurg* 1975; 42: 338-42
103. Kondziolka D, Bernstein M, Resch L, Tator CH, Fleming JF, Vanderlinden RG, et al. Significance of hemorrhage into brain tumors: clinico-pathological study. *J Neurosurg* 1987; 67: 852-7
104. Santhanam R, Balasubramaniam A, Chandramouli BA. Fatal intratumoral hemorrhage in posterior fossa tumors following ventriculoperitoneal shunt. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 135-7
105. Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford D. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 2001; 94: 545-51
106. Morita M, Andrews BT, Gutin PH. The intensive care management of patients with brain tumors. In: *Neurosurgical Intensive Care*. Andrews BT (Eds). Milano: Mc Graw Hill, 1993; pp. 375-89
107. Santamarta D, Blazquez JA, Maillo A, Muñoz A, Caballero M, Morales F. Análisis de complicaciones licuorales (hidrocefalia, fístula, pseudomeningocele e infección) en la cirugía de fosa posterior. *Neurocirugía* 2003; 14: 117-26
108. Abdollahzadeh-Hosseini SM, Rezaishiraz H, Allahdini F. Management of hydrocephalus in posterior cranial fossa tumors. *Acta Medica Iranica* 2006; 44: 89-94
109. Abuabara A. Cerebrospinal fluid rhinorrhoea: diagnosis and management. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: E397-E400
110. Papavassiliou E, Varelas P. Brain Tumors and ICU Seizures From: *Seizures in Critical Care: A Guide to Diagnosis and Therapeutics: Current Clinical Neurology*, Second Edition, Varelas P (eds). New York City (NY): Humana Press, LLC 2005, 2010
111. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421-30
112. Bartolomei J, Christopher S, Vives K, Spencer DD, Piepmeier JM. Low grade gliomas of chronic epilepsy: a distinct clinical and pathological entity. *J Neurooncol* 1997; 34: 79-84
113. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-60
114. Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermisson M, Tatagiba M, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie* 2005; 28: 391-6
115. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 611-20
116. Rossetti A, Stupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Oncol* 2010; 29: 603-9
117. Rabinstein A. Management of Status Epilepticus in Adults. *Neurol Clin* 2010; 28: 853-62
118. Chen JWY, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5: 246-56

119. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006; 13: 445-50
120. Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 1): 35-40
121. Niemi T, Armstrong E. Thromboprophylactic management in the neurosurgical patient with high risk for thrombosis and intracranial bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 558-63
122. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, Origitano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurgery* 2011; 114: 40-6
123. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 630S-669S
124. Rahman M, Friedman W. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery* 2009; 65: 925-36
125. Fraser J, Stieg P. Hyponatremia in the neurosurgical patient: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurgery* 2006; 59: 222-9
126. Cole Ch, Gottfried O, Liu J, Couldwell W. Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management. *Neurosurg Focus* 2004; 16: Article 9
127. Brandes A, Pasetto L, Lumachi F, Monfardini S. Endocrine Dysfunctions in patients treated for brain tumors: incidence and guidelines for management. *J Neurooncol* 2000; 47: 85-92
128. Kim SW. Hypernatremia: successful treatment. *Electrolyte & Blood Pressure* 2006; 4: 66-71
129. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, Smith M. Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18: 57-63
130. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery* 1996; 38: 152-60
131. Singh S, Bohn D, Carlotti APCP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories and challenges. *Crit Care Med* 2002; 30: 2575-9
132. Gozur JA. Postoperative tension pneumoencephalus. *J Neurosci Nurs* 1987; 19: 30-5
133. Beiko J, Mc Donald P. Tension pneumoencephalus: the mount fuji sign. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 538-9
134. Turgut M, Akyuz O. Symptomatic tension pneumoencephalus: an unusual postoperative complication of posterior spinal surgery. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 665-8
135. Gilsanz F, Pajuelo A, Planas A, Garcia del Valle S, Martinez R, Vaquero J. Cardiovascular and respiratory complications after elective supratentorial craniotomy. *J Neurosurg* 1988; 32: 147-51
136. Olsen KS, Pedersen CB, Maden JB, Ravn LI, Schifter S. Vasoactive modulators during and after craniotomy: relation to postoperative hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 171-9
137. Kan P, Couldwell WT. Posterior fossa brain tumors and arterial hypertension. *Neurosurg Rev* 2006; 4: 265-9
138. Mordhorst C, Latz B, Karz T, Wisser G, Schmidt A, Schneider A, et al. Prospective assessment of postoperative pain after craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22: 202-5
139. Tohmo H, Karanko M. Enalaprilat controls postoperative hypertension while maintaining cardiac function and systemic oxygenation after neurosurgery. *Intensive Care Med* 1995; 21: 651-6
140. Morgenstern LM, Hemphill III JC, Anderson C, Becker C, Broderick JP, Connolly Jr SE; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-29