



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

---

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**I FATTORI DI RISCHIO NELLA RECIDIVA  
DI EMATOMA SOTTODURALE CRONICO**

**RISK FACTORS IN THE RECURRENCE OF  
CHRONIC SUBDURAL HEMATOMA**

**Relatore:**

Chiar.mo Prof. **Mauro Dobran**

**Candidato:**

**Lorenzo Bigagnoli**

**Correlatore:**

Dott. **Marco Bartolini**

Anno Accademico 2025/2026

# Indice

|          |                                                 |           |
|----------|-------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>EMATOMA SOTTODURALE CRONICO</b>              | <b>2</b>  |
| 1.1      | INTRODUZIONE . . . . .                          | 2         |
| 1.1.1    | Obiettivi . . . . .                             | 2         |
| 1.2      | CENNI ANATOMICI . . . . .                       | 4         |
| 1.2.1    | Arteria Meningea media . . . . .                | 7         |
| 1.3      | CENNI STORICI . . . . .                         | 8         |
| <b>2</b> | <b>INQUADRAMENTO CLINICO E DIAGNOSTICO</b>      | <b>10</b> |
| 2.1      | EZIOPATOGENESI . . . . .                        | 10        |
| 2.1.1    | Fisiopatologia della membrana esterna . . . . . | 10        |
| 2.2      | CLINICA . . . . .                               | 14        |
| 2.3      | DIAGNOSI . . . . .                              | 17        |
| 2.3.1    | TC senza mezzo di contrasto . . . . .           | 17        |
| 2.3.2    | Risonanza magnetica . . . . .                   | 20        |
| <b>3</b> | <b>TRATTAMENTO</b>                              | <b>23</b> |
| 3.1      | TRATTAMENTO MEDICO . . . . .                    | 23        |
| 3.2      | TRATTAMENTO CHIRURGICO . . . . .                | 26        |
| 3.3      | COMPLICANZE POST-OPERATORIE . . . . .           | 32        |
| 3.3.1    | Recidiva . . . . .                              | 32        |
| 3.3.2    | Pneumoencefalo . . . . .                        | 33        |
| <b>4</b> | <b>MATERIALI E METODI</b>                       | <b>38</b> |
| <b>5</b> | <b>RISULTATI</b>                                | <b>40</b> |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSIONE</b>                              | <b>48</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSIONI</b>                              | <b>50</b> |

## Capitolo 1

# EMATOMA SOTTODURALE CRONICO

### 1.1 INTRODUZIONE

L'Ematoma Sottodurale cronico (CSDH in inglese) è una patologia caratterizzata da una raccolta anomala di sangue nello spazio tra Dura madre e Aracnoide. Questo sanguinamento è di origine venosa, ed è dovuto alla rottura delle vene corticali “a ponte” che attraversano lo spazio subdurale per drenare nei seni venosi durali.

L'incidenza di Ematoma Sottodurale Cronico riportata varia da 1,7-20,6/100.000 persone-anno, se consideriamo solo i pazienti d'età superiore ai 70 anni l'incidenza complessiva sale fino a 58/100.000 persone e questa tendenza è in aumento a seguito del raddoppio stimato della popolazione over-65 tra il 2000 e il 2030. Le motivazioni di questo dato statistico sono da associare al processo atrofico fisiologico cerebrale, che causa nel paziente anziano, un assottigliamento della parete delle vene corticali con aumento dello spazio sottodurale dunque una maggiore suscettibilità a traumi cranici anche di lieve/moderata entità, i quali, rappresentano uno dei principali fattori di rischio di questa patologia. [1] Tra gli altri fattori di rischio di tipo non traumatico abbiamo invece Coagulopatie oppure pazienti sotto terapia Anticoagulante e abuso cronico di bevande alcoliche.[2]

#### 1.1.1 Obiettivi

L'obiettivo della seguente tesi sperimentale è analizzare ed identificare quelli che sono i fattori di rischio, sia clinici che radiologici, che possono predire una recidiva di Ematoma sottodurale cronico. Per recidiva s'intende la necessità in pazienti già sottoposti ad un trattamento chirurgico di essere sottoposti ad un reintervento per la medesima patologia.

Gli indicatori clinici che sono stati analizzati sono:

- Patologia ipertensiva cronica.
- Assunzione di terapia anticoagulante.
- Sesso del paziente.
- Età del paziente.

Gli indicatori radiologici analizzati alla TC sono

- Volume dell'ematoma.
- Shift della linea mediana.
- Volume dello Pneumoencefalo post-operatorio.

## 1.2 CENNI ANATOMICI

L'Ematoma sottodurale cronico si forma all'interno del sistema meningeo. Questo è un complesso sistema di membrane connettivali che avvolgono il sistema nervoso centrale, sia il cervello che midollo spinale ed è formato da tre strati concentrici. Le Meningi svolgono 3 principali funzioni:

- **Protezione meccanica:** Insieme al Liquor assorbono e limitano gli esiti di impatti fisici.
- **Supporto Idrostatico :** Lo spazio subaracnoideo insieme al Liquor favorisce il fenomeno del galleggiamento e riduce il peso efficace ed evita che il cervello urti contro le pareti ossee.
- **Barriera chimica:** Lo strato più interno contribuisce a isolare il tessuto nervoso dai vasi sanguigni che penetrano nel cervello impedendo il passaggio di sostanze presenti nel sangue, inoltre ospitando i vasi linfatici aiuta a drenare i rifiuti metabolici.

### Dura madre

Partendo dall'esterno abbiamo la Dura Madre chiamata anche Pachimeninge rappresenta lo strato più resistente formata da tessuto connettivo fibroso e composta da due strati, quello periostale che è strettamente adeso alla parete interna dell'osso e quello meningeo che continua nel midollo spinale. Abbiamo aree in cui i due strati si separano per formare i Seni venosi deputati al raccoglimento di sangue venoso e liquor che convergono nella Vena Giugulare interna. Il sistema dei seni venosi durali presenta una peculiarità unica del corpo umano, poiché questo sistema è formato da 3 strati che garantiscono una maggiore rigidità e resistenza, a partire dal più interno abbiamo lo strato endoteliale; rappresenta lo strato più interno di rivestimento per garantire il passaggio di sangue. Il secondo è lo strato sottoendoteliale composto da tessuto connettivo elastico che separa la porzione endoteliale più interna e lo strato durale. Infine, più esternamente abbiamo lo strato durale, questo è formato da tessuto fibroso rigido, ovvero da entrambi gli strati, ovvero quello periostale e meningeo della Dura madre. Questo strato garantisce l'inestensibilità e l'incollabilità del sistema venoso durale, il che lo distingue dal resto delle altre vene composte da tonaca elastica media. La Dura madre è riccamente innervata dal Nervo Trigemino e vascolarizzata dall'arteria Meningea media. La dura madre compartimentalizza il cervello riflettendosi verso l'interno formando:

- **Falce cerebrale:** Divide i due emisferi cerebrali. Ospita al suo interno i due seni venosi sagittali, il superiore e l'inferiore. Il primo raccoglie sangue refluo dalle vene cerebrali superiori che drenano la corteccia frontale, temporale e parietale, dalle vene diploiche e meningei che raccolgono il sangue refluo rispettivamente dalle ossa della volta cranica e dalla dura madre stessa, e infine, il liquido cefalorachidiano. Il seno superiore sbocca direttamente a livello della confluenza dei seni a livello della protuberanza occipitale. Il secondo invece raccoglie il sangue refluo dalla faccia mediale nelle zone adiacenti al corpo calloso e riceve piccole vene provenienti dalla falce cerebrale. Il seno inferiore non sbocca direttamente a livello della confluenza dei seni come il superiore, bensì, sbocca

direttamente nella grande vena cerebrale di Galeno a livello del Tentorio del Cervelletto, formando il seno retto, quest'ultimo sbocca a livello della confluenza dei seni.

- Tentorio del Cervelletto: setto che separa cervello da cervelletto. Il drenaggio venoso al suo interno si compone dei Seni trasversi che decorrono lungo il margine posteriore del tentorio. Il seno retto che decorre lungo la linea di inserzione della falce cerebrale sul tentorio, mentre i seni petrosi superiori decorrono lungo il margine antero-laterale del tentorio.
- Falce del Cervelletto: divide i due emisferi del cervelletto ed ospita al suo interno il seno occipitale
- Diaframma della sella: piega che copre l'Ipofisi.

A differenza del cranio, a livello della colonna vertebrale vi è solo uno strato meningeo che non aderisce alle pareti del canale vertebrale creando lo spazio epidurale nella quale scorrono plessi venosi e tessuto adiposo.

### **Spazio Subdurale**

Delimitato dalla Dura madre e dall'Aracnoide è lo spazio subdurale, uno spazio virtuale nella quale le due membrane sono in stretto contatto attraversate da liquido interstiziale e contenente all'interno le "vene a ponte" che drenano il sangue dal parenchima cerebrale verso i seni venosi durali. Lo spazio diventa reale solo in condizioni patologiche causanti accumuli di sangue come gli ematomi sottodurali cronici o acuti, raccolte purulente o fluide.

### **Aracnoide**

Lo strato meningeo intermedio prende il nome di Aracnoide. Questo strato è avascolare a differenza della dura madre ed è composta da due parti principali, la porzione barriera che è composta da cellule strettamente aderenti che impediscono il passaggio di sostanze, e la seconda composta dalle Trabecole aracnoidee che rappresentano pilastri di tessuto connettivo che si estendono verso il basso per ancorarsi alla Pia madre e formare quello che è lo spazio Subaracnoideo, mentre, in alcuni punti l'Aracnoide si distacca maggiormente dalla Pia madre per formare le cisterne Subaracnoidee. L'Aracnoide presenta inoltre delle estroflessioni, dette Granulazioni del Pacchioni, che perforando all'interno della dura madre sporgono all'interno dei seni venosi agendo come valvole unidirezionali permettendo al liquor di uscire dallo spazio subaracnoideo. All'interno dello spazio subaracnoideo abbiamo una dilatazione detta Cisterna interpeduncolare che contiene il Circolo di Willis, questo è un sistema di anastomosi arteriose situato alla base del cranio. Collega i sistemi arteriosi carotideo e vertebro-basilare per garantire la costante perfusione sanguigna dell'encefalo.

### **Spazio Subaracnoideo**

Questo spazio, a differenza di quello sottodurale, è uno spazio reale delimitato da Aracnoide e Pia madre le cui due membrane sono collegate tramite le Trabecole fibrose e contenente Liquido cefalorachidiano.

All'interno di questo spazio decorrono, seguendo i solchi e le scissure cerebrali sulla superficie della Pia madre, i principali vasi ematici di medio e grande calibro del Circolo di Willis. Da questi vasi diramano le arterie perforanti, che staccano ad angolo retto e, perforando la Pia madre, penetrano all'interno del parenchima cerebrale. Il sistema venoso subaracnoideo è deputato al drenaggio dei distretti periferici e profondi.

Le vene corticali, originano in una fitta rete situata nella pia madre e decorrono nello spazio subaracnoideo. Queste vene convergono verso la superficie dorsale dell'emisfero.

Il sistema delle vene a ponte invece raccoglie il sangue dalle vene corticali ed attraversa sia lo spazio subaracnoideo che quello sottodurale per drenare direttamente nei grandi seni venosi della dura madre.

### Pia madre

Lo strato più intimo delle Meningi invece è rappresentato dalla Pia Madre, questa è una membrana altamente vascolarizzata, composta da due strati:

- **Epipia** : Rappresenta lo strato più esterno ed è composta da un reticolo di fibre collagene che ospitano vasi sanguigni che penetrano nel tessuto nervoso.
- **Pia Intima**: Uno strato di cellule piatte e avascolari che aderisce direttamente alla membrana formata direttamente dai piedi degli Astrociti.

La Pia madre è completamente permeabile ai soluti rispetto all'Aracnoide, il che garantisce un continuo scambio tra Liquor e fluido interstiziale cerebrale.

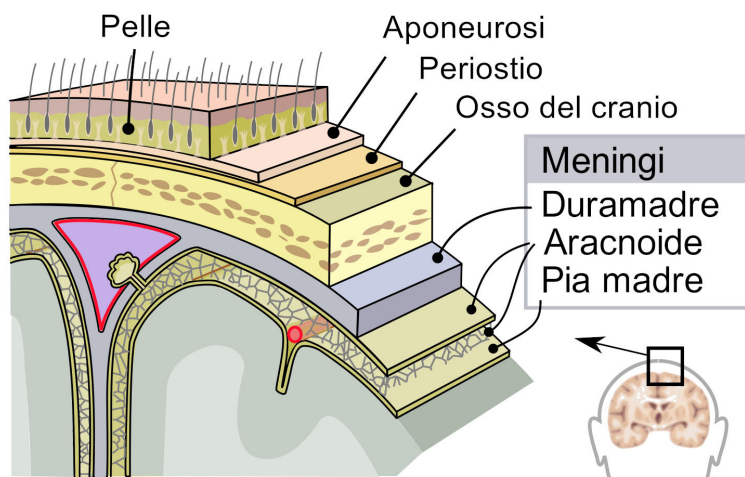


Figura 1.1: Il sistema delle Meningi dall'esterno all'interno

### 1.2.1 Arteria Meningea media

L'Arteria meningea media (MMA) è un ramo della porzione mandibolare dell'arteria Mascellare, che a sua volta è una diramazione dell'arteria Carotide esterna. Questo vaso risale lungo la faccia mediale del muscolo Pterigoideo laterale e penetra nel cranio tramite il foro spinoso a livello della fossa cranica media. A livello intracranico decorre lungo la faccia interna della grande ala dell'osso Sferoide e si divide in 2 rami principali:

- Ramo anteriore: Rappresenta la diramazione più grossa delle due, si ramifica ampiamente sulla parete interna dell'osso frontale e vascolarizza la dura sia di una porzione del parietale che della regione frontale. In questo territorio si formano tipicamente Ematomi frontali o fronto-temporali.
- Ramo posteriore: Curva all'indietro lungo la faccia squamosa del temporale e si ramifica per irrorare la regione parietale, occipitale e parte della porzione temporale. La rete di vasi in questa porzione è più densa ed articolata, associata spesso ad ematomi della base.

La MMA non è la causa primaria di sanguinamento nell'ematoma sottodurale cronico, bensì è l'arteria sulla quale si sviluppa ed organizza la membrana esterna neo-vascolarizzata, che alimenta il processo di micro-sanguinamento ed espansione dell'ematoma. E' proprio in questo territorio che s'instaura un "circolo vizioso" di emorragie responsabili della recidiva. Per interrompere questo meccanismo, negli ultimi anni la tradizionale chirurgia si è affiancata alla tecnica endovascolare di embolizzazione della MMA. Diversi studi osservazionali hanno evidenziato come l'aggiunta della seguente procedura abbia ridotto il tasso di recidiva, il numero di complicanze e il numero di reinterventi.

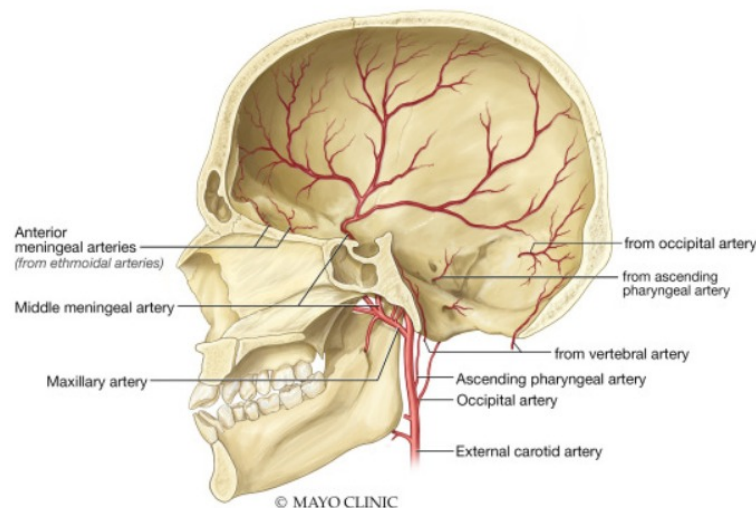


Figura 1.2: Anatomia e decorso dell'Arteria Meningea media

Migraine Biology, Diagnosis, and Co-Morbidities 2023, Handbook of Clinical Neurology Carrie E. Robertson, Eduardo E. Benarroch



### 1.3 CENNI STORICI

Nel 2000 Killeffer si riferisce a Thomas Willis, un acclamato anatomista inglese del XVII, come il primo medico ad aver riportato un caso di Ematoma Sottodurale cronico in uno studente universitario nel suo testo “The London Practice of Physick; Instructions and Prescripts for the Cure of the Head-Ach” , pubblicato nel 1689. Tuttavia, questa diagnosi sembra alquanto improbabile poiché il soggetto in questione soffrì per 2 settimane di sintomi febbrili e convulsioni, dopodiché morì. S’ipotizzò dunque un infarto venoso con trombosi settica, considerando anche i risultati dello studio post-mortem nella quale Willis fece riferimento, nel referto autoptico, alla presenza di un flemmone ed un sanguinamento paranasale. [3]

Lo studioso più citato a livello mondiale per essere stato il primo ad aver descritto dei pazienti con sospetto della seguente condizione fu il medico svizzero Johann Jacob Wepfer. Nel 1925, Putnam e Cushing attribuirono a Wepfer la prima descrizione di Ematoma Sottodurale cronico riscontrato su una domestica sessantenne che mostrò un improvviso deficit neurologico con perdita di coscienza e successiva morte 3 ore dopo l’evento. Nel 1965 Hoessly corresse l’iniziale diagnosi attribuendo la causa del decesso ad un’emorragia intraparenchimale dovuta alla rottura di un ramo della arteria Carotide interna oppure di un aneurisma.

La prima descrizione storica accurata è stata attribuita a Giovanni Battista Morgagni nella Lettera III, articolo 20 del “De sedibus et causis morborum” del 1761. [4] “quando il cranio fu aperto, trovai e dimostrai la presenza di sangue versato, nella quantità di mezza libbra, tra la dura madre e la pia madre; o meglio tra la dura madre e un’altra piccola membrana, l’aracnoide; la quale membrana, essendo lì un po’ ispessita dal sangue stravasato, era opposta alla regione anteriore dell’osso temporale sinistro e alle parti circostanti.”<sup>1</sup>

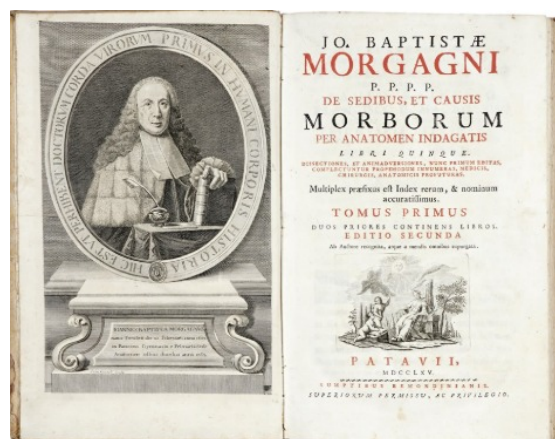


Figura 1.3: L’Opera fondamentale di Giovanni battista Morgagni pubblicata nel 1761

<sup>1</sup>G.B. Morgagni, De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis 1761, Tomo I, Epistola III, art. 20, p. 29

La patologia venne poi ripresa nel 1857 da Virchow che la descrisse come “pachimeningite emorragica interna”, mentre nel 1914 Trotter descrisse l’origine dell’Ematoma come Traumatica e negli anni '30 del XX secolo la patologia divenne ampiamente riconosciuta con Gardner che formulò l’ipotesi fisiopatologica sostenendo che gli ematomi sottodurali aumentassero di volume a causa dell’accumulo di materiale proteico con rispettivo aumento della pressione oncotica e dunque, un aumento dell’ingresso di fluido cerebrospinale causando così una progressiva espansione del coagulo. [5]

La Teoria di Gardner venne tuttavia smentita da Weir dimostrando che l’Ematoma sottodurale cronico fosse isosmotico sia rispetto al sangue che al liquido cerebro spinale. Fu soltanto nel 1946 che Inglis sostenne che la fase iniziale del processo di formazione dell’Ematoma sottodurale cronico era dovuto alla fuoriuscita di sangue dalle “cellule del bordo durale” tra l’Aracnoide e la Dura madre introducendo il concetto delle “membrane”. [6]

## Capitolo 2

# INQUADRAMENTO CLINICO E DIAGNOSTICO

### 2.1 EZIOPATOGENESI

Per anni si credette che la lacerazione delle vene “a ponte” che drenano nei seni durali fosse dovuta, principalmente ad eventi traumatici i quali, causassero raccolte di sangue venoso a livello dello spazio subdurale. Tuttavia, il sanguinamento venoso può non essere rilevato nemmeno mediante le moderne tecniche di imaging sottoponendo il paziente a scansione TC al momento del trauma acuto. Il riscontro diagnostico di un versamento può essere visibile dopo settimane o mesi, il che, contraddice un’ipotesi di un lento sanguinamento venoso, il quale, causerebbe una raccolta sintomatica in pochi giorni. Uno studio su 38 pazienti ha dimostrato come un ematoma sottodurale acuto progredisca solo nel 21% dei casi verso un ematoma subdurale cronico; pertanto, è chiaro che questa condizione sia causata da più di un trauma. [7]

Il danno che il trauma provoca alle cellule del bordo durale è associato all’innescò della risposta infiammatoria e successivo processo riparativo. Uno studio finlandese del 2003 ha dimostrato un’elevata concentrazione di Procollagene a livello dello spazio subdurale, il che, suggerisce un processo fibroproliferativo simile a quello nella guarigione delle ferite. [8] Tuttavia, questo processo non ripara direttamente il bordo delaminato delle cellule durali, bensì, l’eccessiva sintesi di collagene rispetto alla sua degradazione, provoca la formazione di due membrane formanti la nuova cavità sottodurale. Distinguiamo una membrana interna, adiacente all’aracnoide composta principalmente da fibroblasti e collagene e quindi relativamente non funzionale rispetto alla formazione dell’ematoma sottodurale cronico.

#### 2.1.1 Fisiopatologia della membrana esterna

Il nostro interesse si deve rivolgere verso la membrana esterna aderente alla dura madre, più ricca di fibroblasti e fibre collagene e più ricca di capillari sottili e permeabili, contenente una membrana basale priva

di periciti che consente dunque la fuoriuscita di sangue e cellule favorendo la persistenza dell'Ematoma sottodurale cronico [9]

Questa membrana, nel tempo, mostra un'evoluzione caratterizzata da infiammazione cronica ed aree predisposte a sanguinamenti ricorrenti, è inoltre fonte di mediatori infiammatori che mantengono viva l'infiammazione e la neovascolarizzazione.

Ponendo la nostra attenzione in maniera specifica alla membrana esterna abbiamo 4 processi biologici principali che sostengono la formazione dell'Ematoma Sottodurale cronico e ne favoriscono la recidiva.

### **Coagulazione e fibrinolisi**

I primi due processi sono quello della coagulazione e fibrinolisi, è stata infatti dimostrata un'elevata concentrazione di Fibrina e Fibrinogeno all'interno del fluido dell'ematoma sottodurale cronico associata alla presenza di globuli rossi freschi suggerendo il verificarsi continuo di nuove emorragie. Uno studio giapponese ha sottoposto pazienti con Ematoma sottodurale cronico a trasfusione di globuli rossi marcati 24 ore prima del drenaggio chirurgico ed ha stimato un tasso di sanguinamento medio intorno al 10%, suggerendo che questo potesse causare l'espansione dell'ematoma a seguito di un peggioramento dei sintomi clinici.[10]

Elevati livelli di plasminogeno al primo intervento sono stati identificati in pazienti che successivamente hanno manifestato una recidiva. Questo parametro risulta essere molto utile poiché i marcatori di fibrinolisi potrebbero essere in grado di predire i soggetti con più elevato rischio di recidiva. [11]

### **Neoangiogenesi**

Il terzo processo invece è quello di neoangiogenesi regolato in particolare da 2 angioproteine, Ang-1 e Ang-2 ed il loro legame col recettore Tie-2. La prima proteina è associata alla formazione di vasi maturi e stabili come si osserva nel tessuto cerebrale normale. La seconda proteina invece è maggiormente associata all'angiogenesi in corso di destabilizzazione dei vasi sanguigni, difatti, questa proteina risulta essere iper-espressa a livello della neoformata membrana esterna. [12] Numerosi studi hanno dimostrato inoltre una concentrazione del fattore di crescita endoteliale ed il suo recettore (VEGF e VEGF-R) di circa 28 volte superiore nel fluido dell'ematoma rispetto al sangue periferico o il liquido cerebro spinale. Questo fattore è implicato nell'attivazione di vie di signaling che regolano la proliferazione endoteliale e permeabilità vascolare promuovendo dunque il sanguinamento persistente. L'eccessiva espressione di VEGF nella membrana esterna è stata inoltre associata a un rischio più alto di recidiva. Fattori correlati al VEGF, come la prostaglandina E2 (PGE2) e il fattore inducibile dall'ipossia HIF-1 $\alpha$ , ne modulano ulteriormente l'espressione e sono legati al processo infiammatorio e ipossico che accompagna il CSDH. [13] [14] [15] [16]

Associate all'elevata concentrazione di VEGF, sono in particolare, le Metalloproteasi. Questi enzimi proteolitici sono responsabili della digestione della matrice extracellulare e svolgono un ruolo fondamentale nella risposta angiogenetica. Due studi hanno dimostrato una elevata presenza di MMP-1, -2 e -9 nell'ematoma sottodurale cronico, dimostrando come questa iper-espressione enzimatica sia correlata all'instabilità dei vasi sanguigni e neoformazione di fragili capillari tendenti alla rottura, in particolare,

elevati livelli di Metalloproteasi sono correlati ad un aumentata espressione di VEGF, il che stimola e promuove ulteriormente il processo neo-angiogenetico che a sua volta favorisce il risanguinamento. [17] [18] [19]

### **Infiammazione**

Il quarto e ultimo processo è l'infiammazione, mediata da una vasta gamma di cellule, tra cui neutrofili, linfociti, macrofagi ed eosinofili. È presente un netto predominio di citochine pro-infiammatorie rispetto a quelle antinfiammatorie all'interno dell'ematoma. Le citochine che più interessano la formazione dell'ematoma sottodurale cronico sono l'Interleuchina 1 (IL-1), in particolare le forme alpha e beta che svolgono un ruolo sia nella risposta adattativa, migliorando i sottogruppi di cellule B e T, e un ruolo nella risposta innata attivando neutrofili, monociti e macrofagi. [20] Uno studio sul trauma cranico condotto sui topi ha dimostrato come l'inibizione di IL-1 riduce il danno cerebrale e l'infiltrazione neutrofila riducendo il declino cognitivo e la perdita di tessuto cerebrale. [21]

Le Interleuchine 6 e 8 svolgono invece un ruolo centrale nella formazione e proliferazione della membrana esterna aderente al bordo durale. Molti studi hanno evidenziato aumenti significativi nei livelli di IL-6 nel fluido dell'ematoma sottodurale cronico rispetto al sangue periferico, in particolare, il suo ruolo nell'attivazione del percorso di segnalazione e attivazione di JAK-STAT che promuove la proliferazione di fibroblasti e cellule endoteliali a livello della membrana esterna.[22] [23]

L'Interleuchina 8 è una citochina con proprietà infiammatorie, riconosciuta come un chemio attrattivo per neutrofili e altre cellule infiammatorie, e riparative svolgendo un ruolo fondamentale nel processo di angiogenesi attivando vie di proliferazione per fibroblasti e cellule endoteliali e stimolando il rilascio di MMP-2.[24]

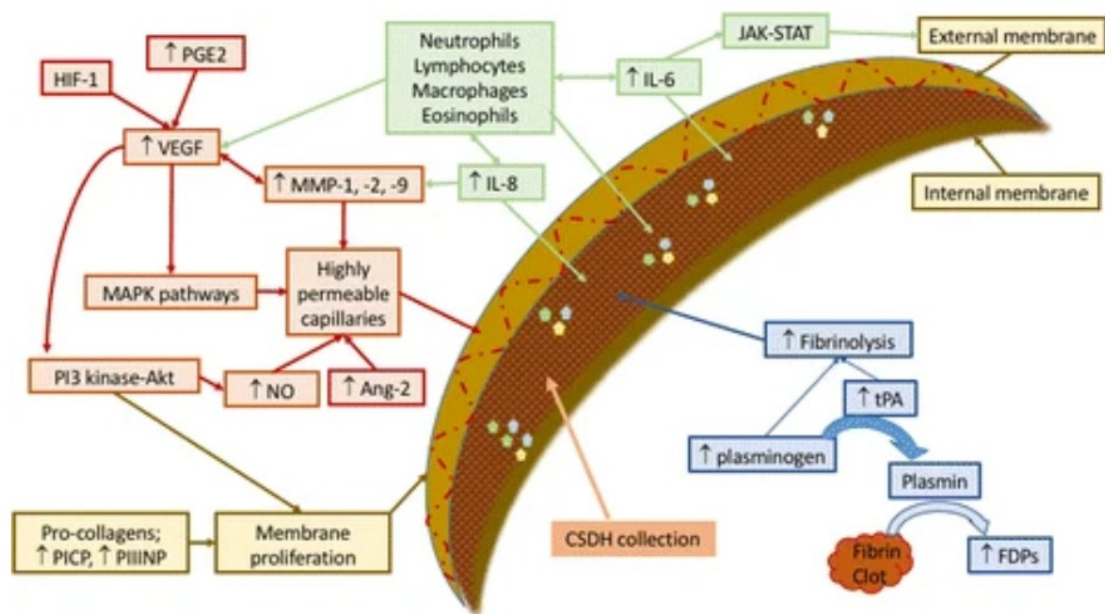


Figura 2.1: Riepilogo delle molecole associate alla formazione di CSDH, tra cui il reclutamento di cellule infiammatorie (verde), l'angiogenesi di capillari altamente permeabili e con perdite (rosso), i processi che supportano la formazione della membrana (marrone) e la fibrinolisi che promuove un'ulteriore emorragia (blu).

Moshayedi P and Liebeskind DS Middle Meningeal Artery Embolization in Chronic Subdural Hematoma: Implications of Pathophysiology in Trial Design. (2020). Front. Neurol. 11:923.

## 2.2 CLINICA

L'ematoma sottodurale cronico ha una sintomatologia estremamente variabile, non esistono né segni né sintomi patognomonicamente che permettono di fare una diagnosi basandosi solamente sulla presentazione clinica. L'esordio è subdolo, nella maggioranza dei casi tale condizione rimane asintomatica, l'insorgenza dei sintomi solitamente è correlata all'espansione della falda ematica e la compressione cerebrale. il sintomo più tipico e comune è l'emiparesi, presente nel 50-77% dei pazienti ed è correlato non tanto alle dimensioni dell'ematoma, bensì alla tensione subdurale esercitata sulla corteccia motoria. L'insorgenza clinica di questo sintomo è più frequente in pazienti con ematoma unilaterale. [25]

Sintomo presente nel 20-50% dei pazienti è invece la cefalea che evolve da moderata e persistente – descritta come sensazione di "casco", fino a disturbi cognitivi quali disorientamento temporo-spaziale e rallentamento psicomotorio. La cefalea insorge con maggior frequenza nei pazienti giovani ed è correlata allo shift della linea mediana e conseguente stiramento delle meningi e dei vasi meningei e si associa tipicamente a nausea e vomito nel caso di aumenti della pressione intracranica superiori a 20 mmhg.[26] [27].

Circa il 45% dei pazienti può presentare disturbi cognitivi che si riduce al 18% post intervento.[28] Nel 10% dei pazienti possiamo osservare l'insorgenza di deficit neurologici transitori (TND) che possono manifestarsi come Afasia, movimenti clonici e alterazioni della coscienza. Questi episodi possono mimare TIA o crisi epilettiche, ma, la loro breve durata e la presenza di afasia facilitano la diagnosi differenziale.[29] A differenza della cefalea, i disturbi della marcia e le cadute sono più frequenti nei pazienti anziani rispetto ai giovani oltre a deficit motori.

Nei casi avanzati, si instaura un'alterazione dello stato di coscienza, da soporosità a stupor o coma.

Lo score di Markwalder, introdotto nel 1980, è una scala di valutazione clinica pre-operatoria per valutare lo stato neurologico in questa tipologia di pazienti. La scala va da 0 a 4 in base ai deficit neurologici e allo stato mentale.

| Grado | Stato mentale | Deficit Neurologici      | Prognosi    |
|-------|---------------|--------------------------|-------------|
| 0     | Normale       | Assenti                  | Buona       |
| 1     | Vigile        | Assenti                  | Buona       |
| 2     | Sonnolento    | Variabili                | Intermedia  |
| 3     | Stuporoso     | Gravi                    | Ridotta     |
| 4     | Comatoso      | Assenti risposte motorie | Sfavorevole |

Tabella 2.1: Score di Markwalder

Oltre a questo Score, la valutazione dello stato di coscienza nel paziente con ematoma sottodurale cronico viene quantificata mediante il Glasgow Coma Scale che rappresenta un grande indicatore sia della gravità clinica alla presentazione che del valore prognostico per l'outcome post trattamento chirurgico. Lo score è composto da tre parametri, ovvero la risposta verbale, motoria e oculare. Ad ognuno

di essi viene attribuito un punteggio in base al tipo di risposta fornita dal paziente a differenti stimoli (verbale, tattile e dolorifico). Il GCS all'ammissione è fortemente correlato con l'outcome funzionale post-operatorio, punteggi GCS più elevati sono associati a migliori outcome funzionali. [29]. Un GCS più basso all'ammissione è correlato con un maggior rischio di recidiva, il che comporta uno stretto follow-up in pazienti con grave compromissione di coscienza. [30]

|                         | Descrizione                                          | Punteggio |
|-------------------------|------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Apertura occhi</b>   | Spontanea                                            | 4         |
|                         | Allo stimolo verbale                                 | 3         |
|                         | Allo stimolo doloroso                                | 2         |
|                         | Nessuna                                              | 1         |
| <b>Risposta verbale</b> | Paziente orientato, conversazione appropriata        | 5         |
|                         | Confusione, Frasi sconnesse                          | 4         |
|                         | Parla e pronuncia parole, ma incoerenti              | 3         |
|                         | Suoni incomprensibili                                | 2         |
|                         | Nessun suono emesso                                  | 1         |
| <b>Risposta motoria</b> | Obbedisce ai comandi / esecuzione di ordini semplici | 6         |
|                         | Localizzazione dello stimolo doloroso                | 5         |
|                         | Retrazione allo stimolo doloroso                     | 4         |
|                         | Flessione allo stimolo doloroso                      | 3         |
|                         | Estensione allo stimolo doloroso                     | 2         |
|                         | Nessuna risposta                                     | 1         |

Tabella 2.2: Scala di Glasgow per il Coma (Glasgow Coma Scale - GCS).

Oltre al GCS, uno strumento fondamentale per valutare la disabilità funzionale globale del paziente sia prima che dopo l'intervento è il Modified Rankin Scale (mRS). Questa è una scala a 7 livelli che classifica il grado d'indipendenza funzionale nelle attività della vita quotidiana dopo un evento cerebrale ed è così utilizzata grazie alla sua velocità e semplicità d'uso oltre che alla sua significatività.

La scala venne introdotta nel 1957 da John Rankin per misurare la disabilità in pazienti con Ictus. La versione modificata (0–6, comprendente lo 0 = nessun sintomo e il 6 = “morte”) viene formalizzata e adottata durante il UK-TIA study alla fine degli anni '80 ed è proprio a partire da questo momento che il mRS entra nella letteratura come outcome standard in trial neurologici e, in seguito, anche in quelli di CSDH.[31]



| <b>Modified Rankin Scale (mRS)</b> |                                                                                                                                  |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0</b>                           | Nessun sintomo                                                                                                                   |
| <b>1</b>                           | Nessuna disabilità significativa:                                                                                                |
| <b>2</b>                           | Lieve disabilità: il paziente è autonomo nel camminare e nelle ADL                                                               |
| <b>3</b>                           | Disabilità moderata: il paziente ha bisogno di aiuto in alcune attività ma cammina senza assistenza.                             |
| <b>4</b>                           | Disabilità moderatamente grave: il paziente non può camminare senza aiuto e non può gestire le necessità corporali autonomamente |
| <b>5</b>                           | Disabilità grave: il paziente è a letto, incontinentemente, costantemente assistito                                              |
| <b>6</b>                           | Decesso                                                                                                                          |

Tabella 2.3: Scala Rankin Modificata (mRS) per la valutazione del grado di disabilità.

L'mRS pre-operatorio è ottenuto tramite colloquio col paziente o col caregiver ed è fondamentale per valutare l'impatto dell'ematoma sottodurale cronico sulla vita del paziente oltre che al livello di disabilità pre-operatorio. Uno studio condotto in Giappone nel 2023 ha dimostrato come pazienti con mRS di 2-3 hanno maggiore probabilità di peggioramento funzionale dopo l'intervento chirurgico rispetto a pazienti con punteggio minore. In questi pazienti ad alto rischio è fondamentale una valutazione di tipo multidisciplinare oltre a prendere in considerazione procedure meno aggressive come l'embolizzazione dell'arteria Meningea media. [32]

La valutazione funzionale viene ripetuta nel post-operatorio per capire se il trattamento ha avuto un beneficio reale sul paziente oppure un peggioramento, essendo questo uno score di outcome globale, deve essere sempre affiancato ad una valutazione neurologica, cognitiva e radiologica. [32]

## 2.3 DIAGNOSI

La diagnosi di ematoma sottodurale cronico si basa sull'imaging radiologico. Lo strumento diagnostico standard è la Tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto.

### 2.3.1 TC senza mezzo di contrasto

La falda si presenta tipicamente come una lesione extra-assiale, ipodensa a forma di mezzaluna in cui possiamo riscontrare un effetto di shift della linea mediana e compressione ventricolare. Le localizzazioni più comuni sono a livello delle falci cerebrali e il tentorio del cervelletto. [33]

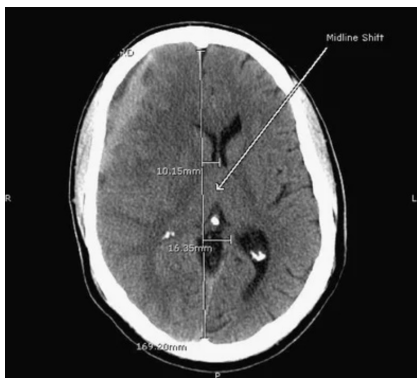


Figura 2.2: TC mostra shift della linea mediana di 16 mm.

Kloss, Brian & Lagace, Richard. (2010). Acute-on-chronic subdural hematoma. International journal of emergency medicine.



Figura 2.3: TC mostra compressione dei ventricoli laterali

Tanaka, Yoji & Ohno, Kikuo. (2013). Chronic Subdural Hematoma – An Up-to-Date Concept. Journal of medical and dental sciences.

Il controllo alla TC senza mezzo di contrasto viene poi effettuato 24/48 ore dopo il trattamento chirurgico per valutare il volume residuo della falda o la risoluzione della condizione, il recupero dello shift della linea mediana, valutare la presenza o meno di pneumoencefalo post operatorio. La TC viene rieseguita a 1, 3 e 6 mesi per monitorare l'evoluzione ed eventuali recidive.

La TC non solo è fondamentale per la diagnosi, ma soprattutto per orientare la decisione chirurgica, insieme alla presentazione clinica e sintomatologica del paziente. Vengono misurati 2 fondamentali parametri oggettivi all'imaging:

- **Shift della linea mediana:** Uno shift della linea mediana superiore a 5 mm è un parametro indicativo di compressione cerebrale ed elevato rischio d'ernazione, è quindi, un indicazione assoluta all'intervento chirurgico. Per interpretare correttamente lo shift dobbiamo considerare l'età del paziente, ovvero, per ogni incremento di 10 anni d'età, si riduce lo shift di 1.1 mm [34], e il volume dell'ematoma, ovvero ogni aumento di 10 ml di volume del CSDH si accompagna mediamente ad uno shift di circa 0,8 mm, rendendo il seguente parametro uno strumento valido per quantificare il

grado di compressione cerebrale. Lo shift inoltre, è un ottimo predittore d'insorgenza di emiparesi, nell'unilaterale il valore soglia è di circa 10mm, mentre nel bilaterale è di circa 4,5 mm, questi valori evidenziano come anche piccoli spostamenti possono essere clinicamente rilevanti. [35]

- **Densità dell'ematoma:** Viene classificata mediante la scala di Nakaguchi in 4 classi e, basandosi sulla densità alla TC, riflette la morfologia interna del sanguinamento e ci aiuta dunque a definire i diversi stadi evolutivi e il rischio di recidiva. [36] Queste 4 classi rappresentano la storia evolutiva del CSDH, è perciò fondamentale sottoporre il paziente ad una TC pre-operatoria per definire la maturità dell'ematoma. La prima classificazione suddivide l'ematoma in base all'architettura interna:

- **Omogeneo:** Ematoma uniforme non settato o stratificato. Prima della formazione di questa raccolta ematica, può esserci uno spazio subdurale pieno di liquido chiamato Igroma, che lentamente si riempie di sangue.
- **Lamellare:** Ematoma presentante una sottile linea iperdensa indicativa di recente sanguinamento. Questo viene considerato uno stadio di passaggio tra quello omogeneo e separato e può apparire dopo le 2-6 settimane dal trauma. La sottile linea iperdensa che si osserva si forma lungo la membrana interna.
- **Separato:** Dallo stadio omogeneo al seguente passano circa 6-8 settimane e rappresenta il più clinicamente pericoloso in termini di recidiva post-operatoria. Alla TC si vedono due livelli separati da un confine abbastanza netto, uno più chiaro, dunque meno denso ed uno più scuro che indica un sanguinamento più recente. Questo stadio è particolarmente a rischio a causa dell'elevata attività fibrinolitica e la tendenza a microsanguinamenti. Esiste un ulteriore stadio che, nella classificazione classica di Nakaguchi, era considerato un sottotipo di CSDH separato, ovvero il "**gradation**". Un recente studio lo ha isolato come classe autonoma, portando la nuova classificazione a 5 principali di tipologie di ematoma in base all'architettura interna. In questa raccolta il sangue non è più omogeneo, poiché si osserva un gradiente di densità da parete anteriore a posteriore, ma il confine tra i due non è netto ma più sfumato. Questo rappresenta lo stadio intermedio tra omogeneo e separato nella quale il sangue più fresco si sta depositando in basso e quello più denso rimane sopra. Rappresenta dunque uno stadio instabile e di sanguinamento dinamico, difatti, lo studio che inserì il seguente tipo nella nuova classificazione, ha dimostrato come questa tipologia abbia il più elevato rischio di recidiva, anche più alto del tipo separato e giustifica dunque un follow-up più serrato. [37]
- **Trabecolare:** Ematoma composto da strutture filamentose segno di fibrosi avanzata. Il tempo di passaggio dalla fase separata alla seguente è di circa 2-4 settimane, nonostante alcuni ematomi passino direttamente a questa fase dopo la raccolta di omogenea. Questo stadio rappresenta la fase di regressione, il sangue va incontro a fenomeni fibrotici e il volume tende a diminuire. In questa fase il rischio di recidiva è minimo.

La seconda classificazione suddivide, in base alla TC preoperatoria, il CSDH in base all'estensione intracranica in 3 grandi tipologie:

- **Convexity type:** L'ematoma si trova solo sulla superficie convessa del cervello senza arrivare alla base cranica. Questa tipologia si distingue inoltre in frontal e frontoparietal convexity, ovvero, esteso solo nella parte frontale o dalla frontale alla parietale della convessità. Il rischio di recidiva è molto basso.
- **Cranial base type:** L'ematoma arriva alla base cranica ed in questo caso, la tipologia si divide in frontal o frontotemporal base, la prima è solo nella base frontale mentre la seconda si estende dalla base temporale fino a quella frontale. Il rischio di recidiva è più elevato rispetto a quello precedente, questo è dovuto ai rami dell'Arteria meningea media coinvolti, ovvero il tronco frontale nel primo caso e, frontale e temporale nel secondo. Essendo la dura maggiormente vascolarizzata e più estesa in questi punti, il rischio di risanguinamento è superiore al 20%.
- **Interhemispheric type:** L'ematoma si estende in profondità lungo la fessura tra i due emisferi cerebrali e rappresenta la tipologia con più elevato rischio di recidiva, circa il 67%. A differenza delle due classi descritte in precedenza, il sanguinamento non è dovuto all'arteria meningea media bensì al sanguinamento dei seni venosi sagittali e delle vene. Tuttavia il sanguinamento in questa tipologia è più profondo e difficile da svuotare, motivo principale dell'elevato tasso di recidiva.

Questa classificazione dunque integra l'architettura interna e l'estensione della lesione per stratificare il rischio di recidiva, in sintesi, se un paziente ha un CSDH cranial base type combinato con un tipo separato avrà un rischio di recidiva più elevato rispetto al paziente con CSDH convesso sempre cranial base like.

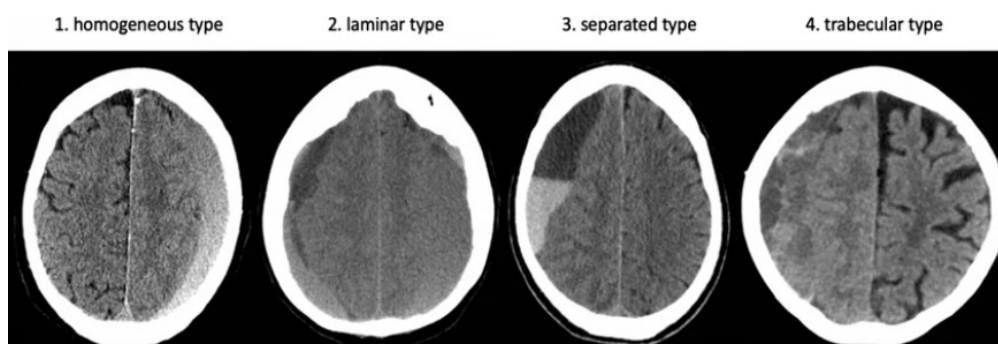


Figura 2.4: La seguente immagine riporta la classificazione di Nakaguchi dell'architettura interna dell'ematoma sottodurale cronico nelle 4 diverse fasi.

Nakaguchi H, Tanishima T, Yoshimasu N. Factors in the natural history of chronic subdural hematomas that influence their postoperative recurrence. J Neurosurg. 2001;95(2):256–262)

### 2.3.2 Risonanza magnetica

A differenza della TC, che rappresenta il gold standard e l'esame di primo livello per la diagnosi di ematoma sottodurale cronico, la risonanza magnetica è uno strumento utile per la caratterizzazione multiparametrica della lesione, fornendo immagini molto più dettagliate della struttura della lesione rispetto alla TC. Inoltre, permette di analizzare processi di angiogenesi e infiammazione che guidano l'evoluzione dell'ematoma.

Uno studio tedesco condotto tra il 2019 e 2021 ha analizzato in dettaglio le caratteristiche del CSDH alla risonanza magnetica in base alle pesature T1, T2, FLAIR, DWI e T2\*[38]:

- **T1w:** La seguente pesatura è ideale per definire l'anatomia dei tessuti molli. Il grasso avendo un T1 breve appare iperintenso, mentre i liquidi avendo un T1 lungo appaiono ipointensi. In questa sequenza il segnale appare molto eterogeneo con aree iperintense più chiare, che segnalano la presenza di Metaemoglobina tipica della fase cronica, alternate ad aree ipointense più scure che indicano un sanguinamento più recente. Per avere un maggiore dettaglio della natura vascolare dell'ematoma è molto utile la visualizzazione dell'immagine con mezzo di contrasto che mostra 3 pattern principali:
  1. Iperintensità della membrana esterna: Osserviamo una sottile linea iperintensa che decorre lungo il bordo esterno dell'ematoma, questo è dovuto all'elevata vascolarizzazione della membrana dall'elevato numero di vasi fragili.
  2. Segno dello "Sprandel": Si osserva ai poli della raccolta ed è un accumulo di contrasto a forma triangolare, questo segno, riflette l'ispessimento del tessuto infiammatorio nei punti di riflessione della membrana.
  3. Iperintensità della membrana interna: Rispetto a quella esterna è meno vascolarizzata, essendo composta prevalentemente da collagene, la colorazione iperintensa di questa membrana indica un processo infiammatorio più avanzato.
- **T2w:** La seguente pesatura è ideale per differenziare i tessuti normali da quelli patologici. I tessuti ricchi di acqua appaiono iperintensi, mentre tessuti come aria, ossa o calcificazioni appaiono invece ipointensi. Simile a quello che abbiamo visto in pesatura T1, il segnale in questa sequenza appare molto eterogeneo con aree iperintense più chiare che indicano la liquefazione dell'ematoma, mentre le aree ipointense più scure indicano la presenza di coaguli di fibrina o emoglobina. In questa sequenza sono ben evidenziabili i sottili setti interni, che appaiono come delle linee nere che dividono la raccolta.

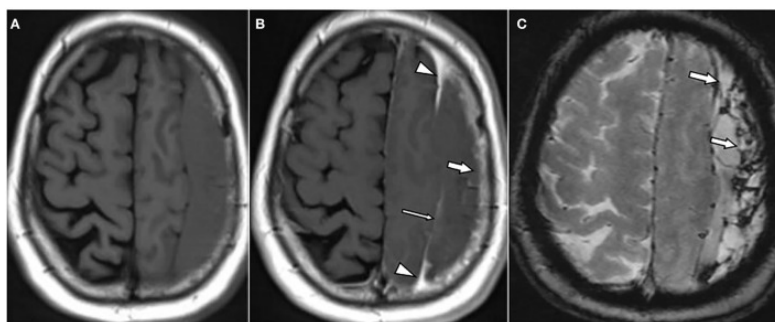


Figura 2.5: Risonanza magnetica in pesatura T1 (A e B), senza e con mezzo di contrasto, e pesatura T2 (C). Ben evidenziabile alla sequenza T1 con mezzo di contrasto (B) l'iperintensità della membrana interna, indicata con la freccia sottile, e quella della membrana esterna, che è indicata dalla freccia più grande, inoltre i due triangoli alle estremità indicano le raccolte triangolari tipicamente chiamate "segno dello Sprandel".

Hasan D, Nikoubashman O, Pjontek R, Stockero A, Hamou HA, Wiesmann M. MRI appearance of chronic subdural hematoma. Front Neurol. 2022 Aug 8;13:872664

- **FLAIR:** La pesatura FLAIR è una sequenza in T2 alla quale viene applicato un impulso con lo scopo di annullare il segnale proveniente dai fluidi liberi, in particolare il liquor. La seguente pesatura inoltre viene studiata sia senza che con mezzo di contrasto, quest'ultimo utile poiché, avendo soppresso il segnale del liquor, il Gadolino fuoriesce dalle membrane infiammatorie e colora tutto l'ematoma patologico.

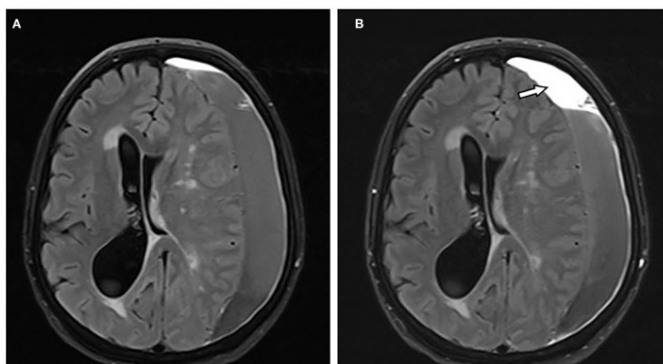


Figura 2.6: Risonanza magnetica in pesatura FLAIR senza e con mezzo di contrasto (A e B) nella quale è possibile osservare il "mass like enhancement" dell'ematoma

Hasan D, Nikoubashman O, Pjontek R, Stockero A, Hamou HA, Wiesmann M. MRI appearance of chronic subdural hematoma. Front Neurol. 2022 Aug 8;13:872664

- **T2\*:** La pesatura T2\* include sia gli effetti d'interazione molecolare classici della pesatura T2 sia le perturbazioni di campo magnetico dovute alle sostanze paramagnetiche. In questa sequenza, i liquidi come il liquor appaiono iperintensi come nella T2 standard, mentre, le strutture che causano

disomogeneità magnetiche solitamente appaiono ipointense. Nello studio del CSDH solitamente il segnale in questa sequenza appare generalmente ipointenso, con osservazione diretta di depositi neri lungo la membrana esterna, interna o i setti. Questa ipointensità è da attribuire ai depositi di Emosiderina, che permettono la diagnosi differenziale tra CSDH ed Igroma sottodurale, che rappresenta invece, una raccolta di liquor nella quale appunto non sono presenti depositi di ferro.

- **DWI E MAPPA ADC:** Le due seguenti tecniche di pesatura sono utilizzate per misurare il movimento delle molecole d'acqua nei tessuti. La prima evidenzia le aree a diffusione limitata come iperintense, mentre la mappatura quantifica la diffusione, mostrando le aree a diffusione limitata come ipointense, andando perciò ad eliminare l'effetto T2. La restrizione della diffusione, ovvero aree in cui il DWI appare iperintenso mentre l'ADC ipointenso, è stata evidenziata solo nel 33% dei casi. Queste aree rappresentano coaguli solidi o porzioni di sangue densificato. La seguente sequenza permette la diagnosi differenziale tra Empiema e CSDH, la prima raccolta mostra un restrizione della diffusione, a differenza dell'ematoma dove questa restrizione è solamente parziale o frammentata.

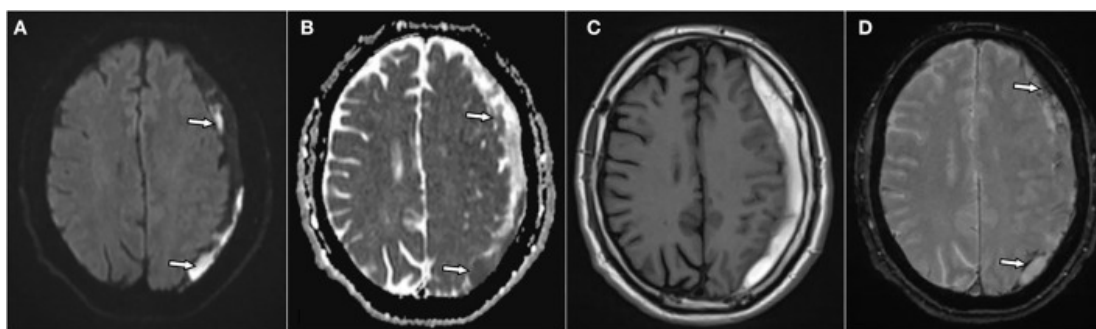


Figura 2.7: Risonanza magnetica in pesatura DWI (A), Mappa ADC (B), T1 con mdc (C) e T2\* (D). Si notano alle sequenze DWI e ADC aree di diffusione ristretta frammentate indicate dalle frecce. Alla sequenza T2\* possiamo osservare aree ipointense che rappresentano i depositi di Emosiderina.

Hasan D, Nikoubashman O, Pjontek R, Stockero A, Hamou HA, Wiesmann M. MRI appearance of chronic subdural hematoma. *Front Neurol.* 2022 Aug 8;13:872664

## Capitolo 3

# TRATTAMENTO

Il trattamento dell'ematoma subdurale cronico (CSDH) comprende opzioni sia chirurgiche che mediche, con l'evacuazione chirurgica che rimane il cardine della terapia per i pazienti sintomatici, poiché le opzioni mediche hanno dimostrato risultati inferiori alla chirurgia negli studi recenti. La gestione conservativa è stata fortemente ridimensionata ma può essere considerata in alcuni casi selezionati.

### 3.1 TRATTAMENTO MEDICO

Il trattamento medico è sempre stata la scelta secondaria all'evacuazione chirurgica, ma negli ultimi anni la ricerca scientifica ha promosso e declassato diverse categorie di farmaci

#### Corticosteroidi

I Corticosteroidi sono stati ampiamente utilizzati per anni nel trattamento dell'ematoma sottodurale cronico, nonostante ciò diversi studi hanno dimostrato come quest'ultimi non dovrebbero essere utilizzati come terapia di prima linea

- Trial DEX-CSDH: Studio del 2020 che ha dimostrato come l'aggiunta di Desametasone alla chirurgia, aumenti in maniera significativa l'insorgenza di eventi avversi come infezioni, iperglicemia e psicosi rispetto al placebo e inoltre ad esiti funzionali peggiori a 6 mesi del paziente. [39]
- DECSA: Studio del 2023 che confrontava gli esiti della monoterapia con Desametasone rispetto alla chirurgia. Questo studio è stato interrotto precocemente a causa del 59% di tassi di complicanze nel gruppo Steroidi contro il 32% rispetto alla chirurgia e la necessità di reintervento nel 55% dei pazienti. [40]

E' raccomandato l'utilizzo di corticosteroidi come adiuvanti post chirurgici, è stata dimostrata una riduzione del rischio di recidiva ma a costo di una morbidità maggiore.



### **Atorvastatina**

A differenza dei Corticosteroidi, questi farmaci hanno mostrato risultati promettenti nella gestione conservativa della patologia. Il dosaggio studiato è 20 mg al giorno per 8 settimane, con evidenze che dimostrano riduzione del volume dell'ematoma, miglioramento della funzione neurologica e riduzione della necessità di intervento chirurgico. Il meccanismo d'azione dell'Atorvastatina include la riduzione della permeabilità vascolare e la soppressione dell'infiammazione locale.

Un trial cinese randomizzato del 2018 su 196 pazienti con CSDH lieve, ha valutato atorvastatina 20 mg/die per 8 settimane vs placebo ed ha mostrato buoni risultati [41]:

- Riduzione del volume dell'ematoma: Maggiore di 12,5 mL nel gruppo che assumeva Atorvastatina.
- Miglioramento neurologico: Percentuale del 46% nel gruppo Atorvastatina rispetto al 28,7% nel placebo.
- Riduzione della necessità chirurgica: Inferiore di quasi il 12% nel gruppo Atorvastatina rispetto al gruppo placebo.

Una meta-analisi del 2024 su 1.192 pazienti ha confermato che l'atorvastatina riduce significativamente le recidive rispetto al controllo. Il beneficio è particolarmente evidente nei pazienti in terapia conservativa, mentre non è risultato significativo quando combinata con chirurgia.[42]

Nonostante gli ottimi risultati l'uso di questi farmaci rimane limitato nell'associazione con la chirurgia, a causa dei tassi più elevati di recidiva rispetto all'embolizzazione dell'arteria Meningea media.

### **Acido tranexamico (TXA)**

L'Acido Tranexamico è un farmaco che agisce inibendo l'attivazione del Plasminogeno in Plasmina, agendo come antifibrinolitico riduce le perdite ematiche della neovascolarizzazione patologica della membrana esterna e stabilizza i coaguli di Fibrina. Una recente meta-analisi su 5 studi e un totale di 1379 pazienti pubblicata nel 2024, ha dimostrato che il TXA [43]:

- Riduce significativamente la recidiva del CSDH.
- Non aumenta il numero di complicanze in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.
- Riduce il volume dell'ematoma a 3 mesi.

### **Embolizzazione dell'arteria meningea media**

Una promettente tecnica endovascolare sta prendendo sempre più piede nell'ambito del trattamento del CSDH. L'embolizzazione dell'arteria meningea media rappresenta un approccio conservativo finalizzato a ridurre il tasso di recidiva post-operatoria. La procedura agisce occludendo i vasi che alimentano la membrana esterna dell'ematoma, limitando così la neovascolarizzazione patologica che ne favorisce il risanguinamento.

Sono molto promettenti i dati di uno studio meta-analisi su 455 studi condotto su 57'000 pazienti di cui il 2% ha ricevuto il trattamento endoscopico rispetto al 98% dei restanti pazienti trattati chirurgicamente. I risultati del trattamento endoscopico mostrano una riduzione del tasso di recidiva e delle complicanze. Tuttavia la seguente tecnica richiede maggiori evidenze scientifiche ma rappresenta un approccio alternativo e più conservativo rispetto alla tradizionale chirurgia. [44]

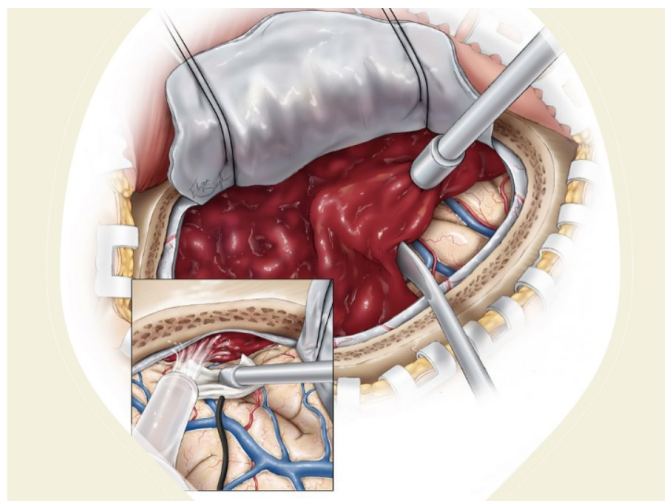


Figura 3.1: Tecnica endoscopica di embolizzazione dell'Arteria Meningea media  
The Neurosurgical Atlas, Endovascular Treatment Strategies (Middle Meningeal Artery (MMA) Embolization)

La gestione conservativa può dell'ematoma sottodurale cronico può essere considerata in:

- Pazienti asintomatici o minimamente sintomatici
- Ematomi di piccole dimensioni senza effetto massa
- Pazienti con comorbidità multiple o ad alto rischio chirurgico
- Pazienti in terapia anticoagulante che non può essere sospesa

Tuttavia, l'evidenza recente suggerisce che la chirurgia è superiore al trattamento medico conservativo con desametasone anche in questi casi.

La terapia antitrombotica viene tipicamente sospesa al momento della randomizzazione/diagnosi e può essere ripresa dopo 4-8 giorni dall'intervento.

## 3.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO

Esistono 4 principali tecniche chirurgiche per il trattamento dell'ematoma subdurale cronico.

### **Burr hole craniostomy (BHC)**

Procedura chirurgica gold standard per il trattamento dell'ematoma sottodurale cronico sintomatico, introdotta quasi 90 anni fa. Il seguente intervento è indicato in pazienti con shift della linea mediana superiore ai 5mm ma con ematoma non settato e liquido. Inoltre è il trattamento di scelta nel caso di fallimento della Twist drill craniostomy.

Per effettuare la procedura, il paziente viene messo in posizione supina con la testa girata lateralmente, nella maggior parte dei casi viene adoperata un'anestesia locale con leggera sedazione.

Il punto d'ingresso per la procedura chirurgica è la zona di massimo spessore dell'ematoma evidenziata alla TC pre-operatoria, dove viene eseguita un'incisione cutanea di circa 3 cm sul cuoio capelluto e rilasciato il periostio esponendo il cranio.

A questo punto creo un foro di circa 15 mm di diametro mediante l'utilizzo di una fresa cranica e incido ad "X" la dura madre esponendo lo spazio subdurale e favorendo il deflusso dell'ematoma. La ferita chirurgica viene lavata con fisiologica fino al deflusso di liquido limpido.

Inseriamo successivamente il drenaggio direttamente nello spazio subgaleale per poi fissarlo suturandolo alla cute. Nella fase ricostruttiva andiamo a chiudere la Galea con punti riassorbibili.

Il drenaggio post-operatorio con suzione controllata viene mantenuto per circa 24/48 ore. A differenza del drenaggio subdurale, il drenaggio subgaleale riduce il rischio di recidiva rispetto a quello passivo posizionato a livello sottodurale. [45]

La Burr hole craniostomy presenta il tasso di recidiva più basso rispetto a tutte le altre procedure chirurgiche, circa il 7,6%, [46][47] inoltre è una procedura meno invasiva rispetto alla craniotomia che presenta un tasso gestibile di complicanze. Non è tuttavia, un intervento esente da rischi o complicanze poiché, a differenza della TDC richiede una sala operatoria, inoltre, non agendo direttamente sul meccanismo patogenetico, come tutti gli altri meccanismi, presenta comunque un rischio di recidiva. Rispetto alla TDC, la Burr hole ha mostrato un tasso più elevato di pneumoencefalo post-operatorio, circa il 37% rispetto al 20% della Twist drill, tuttavia questa differenza non è stata considerata statisticamente rilevante.

### **Minicraniotomia**

Tecnica mininvasiva intermedia tra craniotomia standard e Burr hole craniotomia, nella quale vengono creati 2-3 fori di trapano che vengono uniti per formare una fossetta ossea di maggiori dimensioni. Le indicazioni chirurgiche per la scelta del seguente intervento sono ematomi con maggior componente solida, ovvero complessi, in pazienti non elegibili per craniotomia standard, nella quale si necessita migliore visualizzazione delle membrane.

La seguente procedura chirurgica viene eseguita in anestesia locale nella maggioranza dei casi e viene posizionati il paziente in posizione supina con testa girata di circa 30°.

La procedura inizia con un incisione cutanea del cuoio capelluto di circa 3/4 cm nella zona di massimo spesso dell'ematoma alla TC, viene rilasciato il periostio e quindi esposto il cranio. Mediante un trapano elettrico vengono creati 2-3 fori a distanza massima di 1-2 cm l'uno dall'altro, viene poi, utilizzato un seghetto cranico per unire i multipli fori per creare una fossetta ossea di forma rettangolare o ellittica superiore o pari ai 2 cm. Viene rimosso a seguito il frammento osseo e ampiamente incisa la dura madre. La seguente tecnica permette di avere una visualizzazione diretta migliorata della rimozione dell'ematoma rispetto alla tecnica Burr hole a singolo foro. La ferita chirurgica viene lavata con soluzione fisiologica e successivamente inserito un drenaggio passivo direttamente nello spazio subdurale.

Alla fine della procedura il drenaggio viene suturato ed il frammento osseo riposizionato e fissato con mini-lastre, per poi, chiudere il cuoio capelluto con fili riassorbibili.

Il drenaggio post-operatorio inserito è di tipo passivo, ovvero funziona per gradiente di pressione naturale e non negativa e viene mantenuto in sede per 24 ore con paziente immobilizzato.

La seguente procedura non è esente da svantaggi come un tasso di complicanze significativamente più elevate rispetto alla BHC, sia cliniche, quest'ultimo del 6.3% e la seguente tecnica del 21.7%, che chirurgiche gravi, la Burr hole dello 0.1% e la seguente procedura del 2.3% [45]. La complicanza chirurgica più comune era l'ematoma sottodurale acuto.

La minicraniotomia ha mostrato un tasso di recidiva maggiore rispetto alla BHC, circa il 13.1%, ma inferiore alla TDC di circa il 6%. [46]

Valutando attentamente questi dati è possibile stabilire che, rispetto alla Burr hole craniostomy, la seguente procedura non ha mostrato superiorità in termini di recidiva o mortalità, bensì ha un più alto tasso di complicanze.

### **Twist drill craniostomy**

Procedura miniminvasiva che può essere eseguita direttamente a letto del paziente in anestesia locale senza necessità di sala operatoria. Questa tecnica può essere utilizzata come opzione di prima linea in pazienti selezionati, solitamente ematomi voluminosi non settati in pazienti anziani e con shift della linea mediana inferiore a 5mm.

Il paziente viene posizionato in Trendelenburg di 30° e somministrata l'anestesia locale. Solitamente il punto d'ingresso chirurgico è antecedente all'area di massimo spessore dell'ematoma sulla TC.

La procedura operativa prevede un incisione cutanea di circa 5mm sul cuoio capelluto per poi applicare un retrattore cutaneo auto-ritenuto per esporre il cranio. Importante l'utilizzo di un collarino di sicurezza sul trapano per evitare un'eccessiva penetrazione, di comune utilizzo, è il trapano elettrico munito di punta da 3 a 5 mm. Lo strumento penetra direttamente il tavolo cranico e le membrane subdurali fino al deflusso di liquido per poi inserire un drenaggio miniminvasivo (SEPS) composto da un bulbo di

suzione a pressione negativa che favorisce l'aspirazione di sangue e fluidi coinvolgandoli direttamente all'interno del bulbo. Il drenaggio viene mantenuto in sede per 24/48 ore a seconda della necessità.

Il seguente intervento offre numerosi vantaggi rispetto alla tradizionale Craniotomia, poiché, non richiede né anestesia generale né una sala operatoria e il tempo di degenza media è di 3 giorni rispetto ai 6 dell'intervento tradizionale. Tuttavia questo intervento ha un più alto tasso di recidiva (19,5%) [46] e non può essere attuato per pazienti con ematomi settati o con shift superiori ai 5mm.[48]

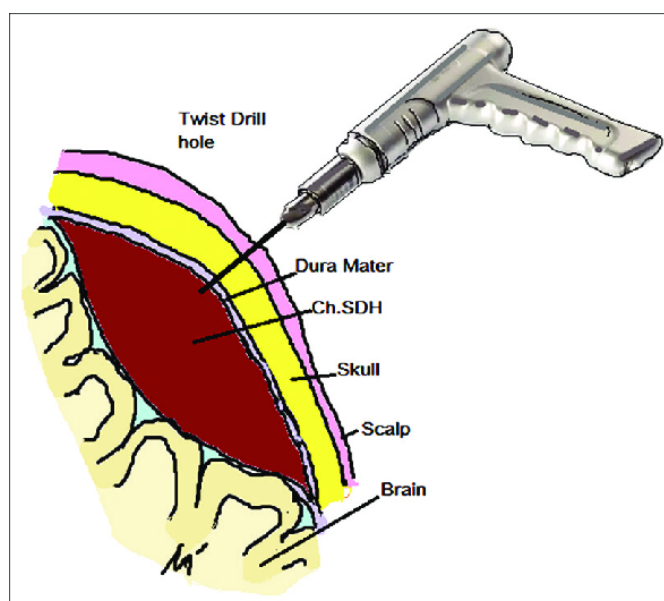


Figura 3.2: Procedura Twist drill con trapano elettrico.

Anil Kumar Peethambaran Vinu V Gopal Adesh Shrivastava Anil Kumar Sharma All India Institute of Medical Sciences Raipur January 2023

### Craniotomia

Rappresenta la procedura più invasiva per trattare l'ematoma sottodurale cronica con rimozione di un grande lembo osseo di circa 5-8 cm, riservata tipicamente ai casi recidivanti o in caso di ematomi settati o calcificati.

Nella seguente procedura chirurgica, il paziente si trova supino e la testa viene fissata in un head holder. Questa tecnica, a differenza della Twist drill craniostomy, necessita dell'anestetizzazione generale del paziente con intubazione e profilassi antibiotica.

Viene effettuata un'incisione cutanea di circa 10 cm per coprire l'intera area dell'ematoma e scollati le porzioni cutanee e sottocutanee della zona interessata, infine, prima dell'esposizione del cranio, avviene la dissezione del muscolo temporale.

Per esporre la tavola cranica viene sollevato il periostio per poi praticare, utilizzando una fresa cranica, circa 5 fori agli angoli dell'area da rimuovere. La fresa è uno strumento neurochirurgico, ampiamente utilizzato, persino in emergenza, per drenare ematomi e ridurre rapidamente la pressione. Le punte dello

strumento possono essere diverse in base al materiale, quelle diamantate e autobloccanti, e alla forma, quelle coniche oppure sferiche.

Successivamente viene dissezionata la dura madre dai fori di trapano e, mediante un seghetto cranico, connesso i fori precedentemente formati creando un lembo osseo di circa 5-8 cm per poi rimuoverlo, mantenendolo in soluzione salina nel caso dovesse essere riposizionato, e infine, espongono completamente la dura madre.

La fase finale consiste in una durotomia effettuata con incisione ad "X" della dura madre mediante bisturi o forbici, e successivamente, un'incisione a croce centrale con quattro lembi durali che vengono suturati alla dura utilizzando fili riassorbibili. Viene esposto, infine, lo spazio subdurale permettendo la visualizzazione diretta dell'ematoma, che appare come liquido nero o marrone che, può presentare, coaguli solidi e multiple membrane, e della membrana esterna. Quest'ultima viene incisa con forbici o bisturi, e l'ematoma evacuato sotto visualizzazione diretta con aspiratore microchirurgico, i coaguli vengono rimossi mediante pinza Jerny e infine lavata abbondantemente con soluzione fisiologica fino a deflusso di liquido limpido.

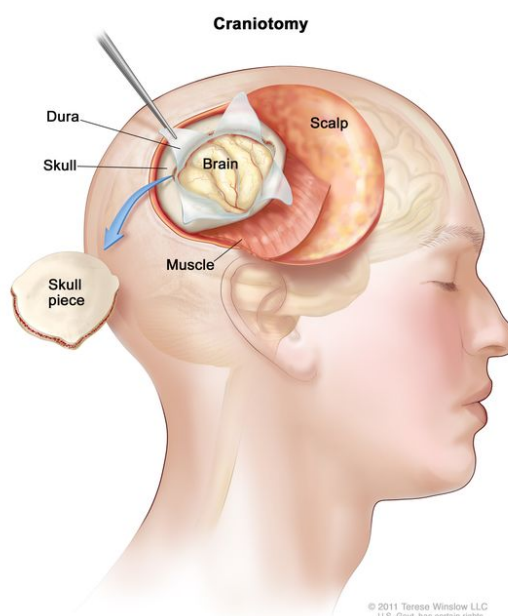


Figura 3.3: Illustrazione della procedura chirurgica craniotomica e le strutture anatomiche coinvolte.

Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration. NCI Dictionary of Cancer Terms

Al termine dell'intervento viene posizionato un drenaggio post-operatorio subdurale a pressione negativa tipo Jackson-Pratt. Uno studio meta-analisi ha analizzato i dati di 5'000 pazienti trattati chirurgicamente per ematoma sottodurale cronico, tra il 1964 e il 2016, nella quale, veniva evidenziato il ruolo fondamentale nel posizionamento del drenaggio post-operatorio.[49] La membranectomia rappresenta l'intervento attivo per trattare l'ematoma e inoltre ridurre la recidiva, nonostante ciò il drenaggio rappre-

senta il supporto principale per impedire il riaccumulo di sangue e migliora gli esiti dell'ematoma rispetto alla sola procedura craniotomica [50]. Uno studio del 2022 meta-analisi su 455 studi con 103,645 pazienti ha dimostrato che il drenaggio, associato all'embolizzazione della MMA riduce significativamente il rischio di recidiva. Il drenaggio viene fissato alla cute mediante sutura e fatto uscire attraverso l'angolo inferiore della ferita chirurgica. Viene mantenuto in situ per 24-48h e rimosso solamente quando la TC di controllo conferma l'evacuazione completa dell'ematoma con suzione controllata. [44]



Figura 3.4: Il SEPS è un sistema di evacuazione subdurale minimamente invasivo, utilizzabile al letto del paziente. Si tratta di un sistema di aspirazione chiuso a bassa pressione, inserito attraverso il foro praticato dalla chirurgia.

Per quanto riguarda la chiusura dei tessuti, il lembo osseo viene riposizionato esattamente nella sede anatomica originale e fissato con microplacche e viti in titanio tramite sistema di osteosintesi cranico, tipicamente utilizzando placca con viti oppure possono essere impiegati fili di titanio. La chiusura durale avviene con sutura riassorbibile punti distanziati, mentre in caso di difetto durale significativo si esegue una plastica durale con graft autologo o sostituto artificiale. Successivamente si procede con la ricostruzione del muscolo e chiusura della fascia temporale, e infine, dalla chiusura del cuoio capelluto con punti distanziati oppure con graffette metalliche.

L'intervento di Craniotomia presenta numerosi vantaggi rispetto agli interventi miniminvasivi permettendo la completa evacuazione di ematomi settati con ridotto Reoperation rate e riduzione del numero di recidive grazie alla possibilità di effettuare una estesa membranectomia, soprattutto nelle grandi craniotomie, e la coagulazione dei vasi neovascolarizzati. Essendo un intervento molto invasivo, presenta diversi svantaggi rispetto a quelli miniminvasivi come tempi di recupero più lunghi, aumentato rischio di pneumoencefalo ed elevata morbidità sistemica con aumentato rischio di polmonite e sepsi. [51]

Lo studio randomizzato COMPACT, pubblicato nel 2022 e condotto su 245 pazienti, ha confrontato le tre principali tecniche chirurgiche ovvero Burr-hole, minicraniotomia e Twist drill craniostomy per valutare il tasso reintervento, l'outcome clinico globale e l'evoluzione dello score di Markwalder e mRS a 6 mesi. Tutt'e tre le tecniche si sono dimostrate efficaci con outcome clinici a 6 mesi sovrapponibile. Nonostante ciò lo studio ha evidenziato un minor tasso di recidiva in pazienti trattati con tecnica Burr-hole rispetto agli altri due interventi. [46]



### 3.3 COMPLICANZE POST-OPERATORIE

Nonostante l'evoluzione delle tecniche chirurgiche, dalla craniotomia standard fino alle meno invasive come la BHC o la TDC, il trattamento dell'ematoma sottodurale cronico non è esente da complicanze post-operatorie, cui motivi principali, sono da attribuire all'avanzata età dei pazienti affetti da questa condizione e la frequente presenza di comorbidità.

#### 3.3.1 Recidiva

L'Ematoma sottodurale cronico ha un tasso di recidiva, dopo intervento chirurgico, che varia dal 5 al 30% ed i principali criteri che definiscono la recidiva sono, il riaccumulo dell'ematoma all'interno della cavità e la ricomparsa di sintomi neurologici.[52] La recidiva solitamente è causata dal riempimento di sangue dello spazio morto post-drenaggio prima della riespansione cerebrale. Il timing tipico di insorgenza è entro le prime 3-6 settimane dall'intervento, sono documentati tuttavia, casi tardivi che insorgono dopo i 3 mesi. In tal senso, ampi studi epidemiologici su base di popolazione, come quello condotto da Rauhala e collaboratori pubblicato nel 2020 su una coorte di 1.148 pazienti seguiti per 26 anni, confermano un tasso di re-intervento chirurgico per recidiva pari all'11,8%, concentrato prevalentemente nelle prime settimane postoperatorie.[53]

I sintomi della recidiva sono altamente aspecifici ma possono maggiormente orientare verso una diagnosi di riespansione della falda subdurale nel contesto clinico post-chirurgico. La cefalea persistente è un sintomo molto comune sia nei pazienti con recidiva che in prima diagnosi di ematoma sottodurale cronico, ed è tipicamente indicativa dell'effetto massa dovuto alla raccolta di sangue. Questo tuttavia, è uno dei pochi sintomi comuni tra pazienti con recidiva e non[54], tutt'ora non vi sono evidenze scientifiche che permettano di distinguere le due condizioni semplicemente basandoci sulla clinica del paziente. Ciononostante, alcune evidenze storiche, tra cui il lavoro pionieristico di Oishi pubblicato nel 2001, hanno evidenziato come una storia d'esordio caratterizzata da cefalea e da un intervallo temporale significativamente più breve tra la comparsa dei primi sintomi e il ricovero iniziale sia statisticamente più frequente nei pazienti destinati a sviluppare una recidiva, circa il 7,5%. Al contrario, il grado di compromissione neurologica misurato alla presentazione tramite la Glasgow Coma Scale (GCS) non sembra influenzare la probabilità di riformazione della raccolta. [2]

Tuttavia la sola presentazione clinica non è affidabile per valutare il rischio di recidiva e ciò ha spinto la ricerca a identificare diversi predittori intrinseci, sia di natura sistemica che radiologica. Uno studio condotto nel 2015 su 368 procedure consecutive ha isolato il diabete mellito come unico fattore di rischio sistemico indipendente, a causa dei deficit microvascolari che promuovono la fragilità e l'iperpermeabilità delle membrane subdurali. Mentre sul piano radiologico valutato tramite tomografia computerizzata (TC) preoperatoria, sia lo studio del 2015 che quello di Oishi risalente al 2001, concordano nel ritenere l'architettura interna dell'ematoma un importante predittore di recidiva, evidenziando come i tassi più

elevati si concentrano nei pattern disomogenei di tipo "separato" o "lamellare" (circa 25,0%), i quali riflettono una fase caratterizzata da ripetuti micro-sanguinamenti. Infine, parallelamente alle caratteristiche intrinseche della raccolta, anche i fattori radiologici postoperatori giocano un ruolo chiave nella recidiva di ematoma sottodurale cronico e il principale fattore è lo Pneumoencefalo.

### **Residuo post-operatorio**

Il macro studio cinese "Umbrella", revisione delle revisioni meta-analisi, pubblicato nel 2021 ha evidenziato come il più potente fattore predittivo meccanico di recidiva è il volume di ematoma residuo post-intervento. Una cospicua presenza di fluido non evacuato impedisce la riespansione del parenchima cerebrale e la persistenza di fragili membrane con continui micro-sanguinamenti. Proprio per questo motivo, l'inserimento del drenaggio subdurale nelle prime 24-48 ore è fondamentale per ridurre il rischio di recidiva del 50% [55]

### **3.3.2 Pneumoencefalo**

Lo Pneumoencefalo rappresenta la presenza patologica d'aria o gas all'interno della scatola cranica in spazi come quelli subaracnoidei, epidurali, subdurali o ventricolari. Viene distinto in acuto, se insorge in meno di 72 ore, o ritardato se si manifesta dopo tale termine. Inoltre può essere ulteriormente classificato in semplice oppure a tensione. La causa di Pneumoencefalo più comune è il trauma cranico o facciale nella quale l'aria entra attraverso le fratture craniche, altre cause, meno frequenti, sono procedure iatrogene come la puntura lombare, interventi chirurgici e infine, infezioni come mastoiditi e sinusiti. Uno studio prospettico del 2012 condotto su 50 pazienti trattati chirurgicamente per Ematoma sottodurale cronico e, sottoposti a follow-up post-operatorio con TC encefalo, ha evidenziato un tasso di pneumoencefalo post-operatorio relativamente elevato, circa il 44%. [56]

Nonostante l'alta incidenza post-operatoria, i pazienti affetti da questa condizione si presentano asintomatici oppure paucisintomatici, con sintomi aspecifici come lieve nausea o cefalea e possono aggravarsi a seguito dell'aumento del volume d'aria intracranico. [56]

Esiste tuttavia, un segno patognomonico di questa condizione riferito dal paziente durante i movimenti della testa chiamato "bruit hydroaérique", viene solitamente descritto come un suono di spruzzo da chi presenta la suddetta condizione.

### **Pneumoencefalo post-operatorio**

Lo Pneumoencefalo post-operatorio è una complicanza frequente dovuta a fattori fisiologici come l'atrofia cerebrale negli anziani, che impedisce al cervello di riespandersi immediatamente. L'incidenza dello pneumoencefalo post-operatorio è tra il 16% e 66% a seconda delle casistiche. Proprio per questo, la quantificazione della seguente condizione è entrata nella versione aggiornata della Puerto Rico Recurrence Scale (PRRS), introdotta da uno studio Austriaco del 2022.

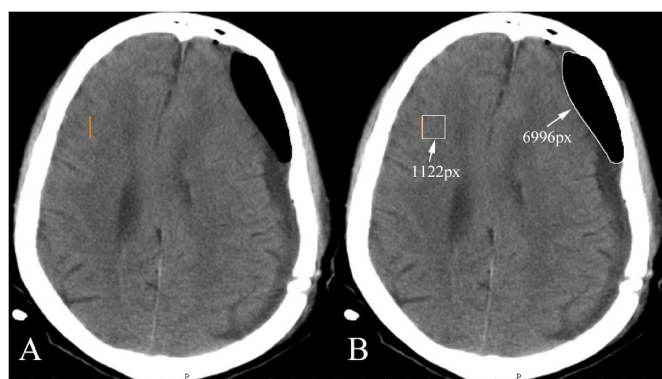


Figura 3.5: Immagini TC mostrano pneumoencefalo post-operatorio in paziente trattato per ematoma sottodurale cronico

Chao-guo You, Xue-sheng Zheng, Postoperative pneumocephalus increases the recurrence rate of chronic subdural hematoma, Clinical Neurology and Neurosurgery, Volume 166, 2018

La scala PRRS è uno strumento utilizzato per predire il rischio di recidiva nel paziente trattato chirurgicamente per CSDH. Questa valuta una serie di variabili radiologiche, come il residuo sottodurale, le caratteristiche dell'ematoma, il ripristino della linea mediana e la presenza o meno di Pneumoencefalo, ma a differenza di altri sistemi, la scala si basa su misurazioni lineari dello spessore subdurale totale alla TC, risultando più semplice ed intuitiva da utilizzare, e inoltre, è il primo sistema di valutazione che specifica la lateralità e la localizzazione dell'ematoma. [57]

| Puerto Rico Recurrence Scale (PRRS) |                      |       |
|-------------------------------------|----------------------|-------|
| Componente                          | Criterio / Misura    | Punti |
| Spostamento linea mediana (pre-op)  | $\leq 1$ cm          | 0     |
|                                     | $> 1$ cm             | 2     |
| Lateralità                          | Unilaterale destro   | 0     |
|                                     | Unilaterale sinistro | 1     |
|                                     | Bilaterale           | 3     |
| Spazio subdurale (post-op)          | $\leq 1,6$ cm        | 0     |
|                                     | $> 1,6$ cm           | 4     |
| Pneumocefalo (post-op)              | Assente              | 0     |
|                                     | Presente             | 1     |

Tabella 3.1: Variabili e punteggi della Puerto Rico Recurrence Scale (PRRS).

Nel 2023 è stata introdotta invece una versione modificata della PRRS, nella quale veniva misurato il volume di Pneumoencefalo radiologicamente valutato alla TC post-operatoria. Viene assegnato un punteggio maggiore in base alle dimensioni della raccolta d'aria sottodurale, 3 punti se supera i  $30\text{cm}^3$ , 0 punti se invece è inferiore a  $10\text{cm}^3$ . Questo punteggio rispecchia l'aumentato tasso di recidiva in pazienti

con volume di Pneumoencefalo di grandi dimensioni, fino al 62% in pazienti con punteggio superiore ai 3 rispetto al 34% dei pazienti con punteggio pari a 1-2 sul mPRRS. Questa scala si è rivelata di notevole importanza soprattutto per i reparti neurochirurgici per identificare i pazienti ad alto rischio già alla prima TC post-operatoria.[58]

Già a partire da questo studio, è stata evidenziata l'importanza delle dimensioni dello Pneumoencefalo, e non solo la sua presenza, per stratificare il rischio di recidiva in pazienti trattati chirurgicamente. Questa evidenza è stata fortemente validata dalla letteratura scientifica recente grazie a due revisioni sistematiche con meta-analisi cinesi. Il primo studio pubblicato nel 2023 è stato condotto su una coorte di 2178 pazienti distribuiti in 14 studi ed ha dimostrato come, in pazienti con Pneumoencefalo massivo con effetto massa e associato shift della linea mediana, il tasso di recidiva, circa il 27%, triplicava rispetto ai soggetti con Pneumoencefalo moderato o lieve. [59] Tale rilevanza è stata confermata dalla meta-analisi del 2025, aggregante 19 studi per un totale di 3202 pazienti, nella quale è stato evidenziato come l'effetto occupante dalla massa d'aria porti ad un'associazione più marcata del fallimento terapeutico. Entrambi gli studi dunque concordano nel ritenere che l'accumulo di gas non solo ostacoli la riespansione cerebrale, ma anche, il processo di guarigione delle membrane sia esterna che interna, creando uno spazio virtuale persistentemente incline al micro-sanguinamento.

### **Pneumoencefalo a tensione**

Una rara complicanza, ma estremamente severa, in cui vi è entrata d'aria all'interno della scatola cranica ma senza via d'uscita. Questa condizione prende il nome di Pneumoencefalo "a tensione", e rappresenta un'emergenza neurochirurgica. Esistono 3 distinti meccanismi considerati responsabili, ipoteticamente, dell'aumento di dimensioni e quindi dello sviluppo di questa emergenza :

- **Ball-Valve Mechanism:** Questo è il meccanismo a valvola unidirezionale. Nel caso di una comunicazione extra ed intracranica, l'aumento della pressione nasofaringea causa l'entrata d'aria e allo stesso tempo determina la chiusura del foro di comunicazione con l'esterno. Questo meccanismo è la causa principale della formazione di Pneumoencefalo "a tensione".
- **Inverted Soda bottle phenomenon:** Questo meccanismo non è dovuto ad episodi traumatici, bensì a procedure iatrogene come i drenaggi liquorari. Se l'aspirazione avviene troppo rapidamente, si genera una pressione intracranica negativa, e per ripristinare la perdita liquoraria, il sistema aspira aria all'interno del cranio tramite micro fessure della dura madre. [60]
- **Diffusione di Protossido d'Azoto:** Il Protossido d'Azoto è un gas anestetico utilizzato comunemente in sala operatoria. Il meccanismo di formazione di pneumoencefalo associato a questa sostanza si può riscontrare solitamente nel post-operatorio. Questo gas è molto più solubile nel sangue rispetto all'azoto presente nell'aria. Nel caso della presenza di una piccola bolla d'aria intracranica, il Protossido diffonde all'interno di quella bolla molto più velocemente di quanto l'azoto riesca a uscirne, ciò determina un aumento delle dimensioni della bolla d'aria intracranica con alto rischio di pneumoencefalo "a tensione" [61]

I meccanismi sopracitati portano ad un incremento della pressione intracranica e conseguente effetto massa che provoca compressione parenchimale e rischio d'erniazione cerebrale. Questa condizione si presenta con intensa cefalea, alterazioni dello stato di coscienza sino al coma e deficit neurologici associati a segni d'ipertensione endocranica, come Anisocoria e vomito. Dirimente per la Diagnosi è la TC encefalo in cui lo Pneumoencefalo si presenta come lesione ipodensa alla quale si possono associare segni radiologici come lo shift della linea mediana oppure più tipici come il "segno del Monte Fuji" [62], che indica un aumento della pressione tale da superare la tensione superficiale del liquido cerebro spinale e determinare la compressione dei lobi frontali e, in particolare, separarne le punte, oppure il "Peakin sign"[63], ovvero quando l'aria accumulata nello spazio subdurale comprime bilateralmente i lobi frontali, spingendoli l'uno contro l'altro verso la linea mediana. Il primo segno radiologico, storicamente, è sempre stato considerato, dalla precedente letteratura scientifica, un caso di emergenza neurochirurgica strettamente correlato con la condizione di Pneumoencefalo "a tensione", tuttavia, un recente studio ha dimostrato come questo segno in particolare, è insufficiente per giustificare un intervento chirurgico in assenza di correlazione clinica. Se ci rapportiamo ai meccanismi sopracitati, questo segno non è sempre associato ad un aumento della pressione intracranica, bensì, nel caso di procedure iatrogeno oppure di rimozioni di cisti aracnoidali, può associarsi a normale pressione intracranica, semplicemente colmando lo spazio vuoto lasciato dal liquor, e quindi, non da correlare ad una tensione attiva che comprime il parenchima. [64]

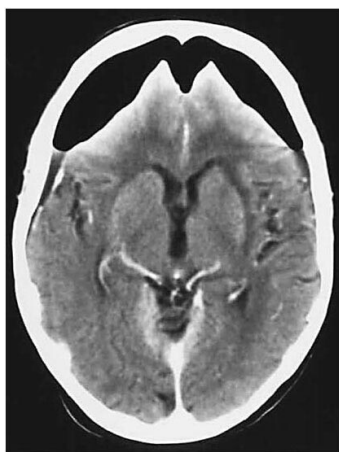


Figura 3.6: Immagini TC mostrano pneumoencefalo post-operatorio in paziente trattato per ematoma sottodurale cronico con evidente "Peaking sign", ovvero la convergenza dei due lobi verso la linea mediana e "segno del Monte Fuji".

Josef G. Heckmann, M.D., and Oliver Ganslandt, M.D. The Mount Fuji Sign, The New England Journal of Medicine, Vol. 350 n. 18. April 29, 2004 2018

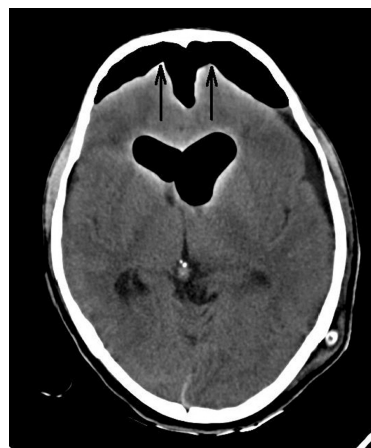


Figura 3.7: "segno del Monte Fuji" bilaterale ben osservabile in giovane paziente operato per rimuovere una cisti aracnoideale

Sandeep G. Jakhere, Deepak A. Yadav, Darshan G. Jain, Srikant Balasubramaniam, Does the Mount Fuji Sign always signify 'tension' pneumocephalus? An exception and a reappraisal, European Journal of Radiology Extra, Volume 78, Issue 1, 2011,

## Cenni storici

La prima descrizione autoptica dello pneumoencefalo risale al 1741 Lecat, nonostante ciò, il termine "pneumocephalus" venne coniato nel 1913 da Luckett e confermato da Wolff solo nel 1914, ma, report autoptici risalenti alla metà del '800, associavano lo pneumoencefalo a complicanze di otiti erosive ed un caso di sinusite etmoidea cronica riportato da Chiari. La massiccia documentazione che abbiamo di questa condizione risale al periodo della Prima guerra mondiale, nella quale, erano frequenti i traumi dalle armi da trincea causanti fratture craniche aperte o lesioni della base cranica che permettevano l'ingresso di aria. [64]

Il primo esame diagnostico per la seguente condizione venne introdotto da Walter Dandy, ovvero la pneumoencefalografia, nel 1918-1919, proprio nel contesto bellico per diagnosticare lesioni cerebrali, iniettando aria nel sistema ventricolare via puntura lombare o ventricolare per visualizzare idrocefalo o tumori all'epoca della sola radiografia. Questa procedura, ampiamente utilizzata a cavallo tra gli anni 20 e 50 non era esente da complicazioni, tipicamente, cefalea intensa e rischi di ipertensione intracranica, e venne, proprio per quest'ultime, sostituita da esami diagnostici meno invasivi come la TC e successivamente la Risonanza magnetica. Lo pneumoencefalo iatrogeno divenne così un'entità nosologica distinta.

Il trattamento chirurgico evolvette dai primi drenaggi asportativi negli anni '30 per pneumoencefalo post-traumatico, a tecniche moderne post-II Guerra Mondiale con riparazione dei difetti della dura madre e craniotomia per lo pneumoencefalo a tension. Negli anni '80-'90, l'ossigenoterapia iperbarica emerse per accelerare il riassorbimento, mentre oggi prevale la gestione conservativa post-chirurgia per CSDH, con burr holes e chiusura di fistole aeree. La mortalità chirurgica calò dal 20-30%, prima del 1960, a meno del 5% grazie all' imaging avanzato.

## Capitolo 4

# MATERIALI E METODI

Il presente lavoro di tesi si configura come studio osservazionale retrospettivo di tipo caso-controllo. Mediante il software per la gestione operatoria OrmaWeb, sono stati analizzati i referti di un totale di 111 pazienti ammessi al reparto di Neurochirurgia dell'azienda ospedaliera universitaria delle Marche con ematoma sottodurale cronico e sottoposti ad intervento chirurgico. La diagnosi richiedeva conferma radiologica di CSDH mediante tomografia computerizzata (TC) cerebrale senza mezzo di contrasto, definita come una collezione extracerebrale iperdensa o a densità mista con attenuazione media in unità Hounsfield (HU) di 30–60 HU, formazione di membrane e setti. Di questa popolazione, 55 pazienti circa l'8%, ha subito un reintervento chirurgico per recidiva di CSDH, definita come riaccumulo sintomatico della collezione subdurale (volume maggiore di 10 mL alla TC) che richiedeva reintervento entro 3 mesi post-operazione. Tale coorte è stata confrontata con un gruppo di controllo di 56 pazienti, selezionati casualmente tra coloro che sono stati sottoposti a un singolo trattamento chirurgico senza presentare recidive ed operati nella medesima AOU. Per entrambi i gruppi, la ricerca è stata circoscritta al periodo compreso tra il 1° Gennaio 2013 e il 31 Dicembre 2025. I dati sono stati estratti retrospettivamente dai registri sanitari elettronici (Sistema Informativo Sanitario Regionale, Regione Marche), cartelle cliniche di degenza, riassunti di dimissione e archivi del sistema di archiviazione e comunicazione delle immagini (PACS).

### Materiale clinico

Per l'intera coorte di 111 pazienti, l'analisi delle cartelle cliniche ha permesso di integrare:

- Dati anagrafici: Sesso ed età del paziente.
- Storia Anamnestica: ipertensione (diagnosticata secondo le linee guida ESC/ESH 2023 o terapia antiipertensiva in corso) e diabete mellito (HbA1c superiore a 6,5% o trattamento antidiabetico).
- Terapia antitrombotica: Utilizzo all'ammissione di antagonisti della vitamina K (es. warfarin, INR superiore a 1,5), anticoagulanti orali diretti (DOAC, es. apixaban, rivaroxaban) o agenti antiplastrinici (es. aspirina con dosaggio superiore ai 100 mg/giorno, clopidogrel, terapia duale).

- **Eziologia:** Traumatica (trauma cranico minore/moderato entro 4 settimane) o spontanea (es. coagulopatia, alcolismo).

### **Materiale radiologico**

Sono state rivisitate retrospettivamente le immagini TC senza mezzo di contrasto con spessore di risoluzione di 5mm mediante software di gestione digitale ospedaliero PACS della diagnostica per immagini. Le misurazioni pre-operatorie includono lo shift della linea mediana (mm, al livello del foro di Monro) e lo spessore massimo della collezione subdurale (mm) mentre post-operatoriamente il volume dello Pneumoencefalo. Quest'ultimo volume è stato calcolato utilizzando la formula dell'Ellissoide a tre assi distinti.

$$V = \frac{4}{3}\pi abc \quad (4.1)$$

Nella seguente equazione a, b e c rappresentano i 3 assi spaziali, rispettivamente il diametro antero-posteriore, la larghezza binomiale ed l'altezza craniocaudale sulla fetta assiale massima.

### **Materiale chirurgico**

L'intervento chirurgico ha seguito protocolli standardizzati in anestesia locale (lidocaina 2%) con sedazione (midazolam 0,05–0,1 mg/kg EV). È stata eseguita craniostomia a foro di trapanazione (diametro 14 mm, regione parietale) in tutti i casi (n=641), con irrigazione mediante soluzione salina tiepida (37°C, 500–1000 mL fino a effluente limpido), posizionamento di drenaggio subdurale-subperiostale e chiusura senza sigillatura ermetica della dura madre. I drenaggi sono stati rimossi dopo 48 ore se la produzione era >20 mL/giorno. Postoperatoriamente, i pazienti sono stati monitorati in reparto neurochirurgico con esami neurologici seriali. Gli antitrombotici sono stati sospesi fino alla seconda TC postoperatoria (giorno 20 ± 2) e riavviati secondo le linee guida istituzionali: antiplatefici dopo 7–10 giorni, anticoagulanti dopo 20–30 giorni (più precocemente in caso di alto rischio trombotico, con bridging mediante eparina a basso peso molecolare).

### **Analisi statistica**

Le analisi sono state condotte utilizzando Jamovi (versione 2.6.44) e R (versione 4.4.0). Le variabili continue sono riportate come media ± deviazione standard (DS) o mediana [intervallo interquartile (IQR)] in base alla normalità (test di Shapiro–Wilk). Le variabili categoriche come frequenze (%). I confronti tra gruppi hanno utilizzato test t indipendente/Mann–Whitney U per i dati continui e test X<sup>2</sup>/test di Fisher per i dati categorici.



## Capitolo 5

# RISULTATI

### **Materiale clinico**

Entrambi i campioni, sia i casi che i controlli, sono composti dal 74% di pazienti di sesso maschile e 26% di sesso femminile di età compresa tra i 50 e i 95 anni e una media di entrambi i campioni di 80 anni. Al momento del ricovero il numero di pazienti con età superiore agli 80 anni nel gruppo dei casi corrisponde al 63% rispetto al 55% del gruppo di controllo.

Le due principali dinamiche di formazione del CSDH in entrambi i gruppi sono traumi e cadute accidentali oppure insorgenza spontanea della condizione clinica. Nel gruppo dei casi il 47% riferiva pregresso trauma o caduta prima dell'insorgenza dei sintomi rispetto al 68% dei controlli.

Per quanto riguarda le comorbidità riportate in cartella clinica, il 43% dei pazienti presentava patologia ipertensiva nel gruppo dei casi rispetto al 51% del gruppo di controllo mentre il 18% dei pazienti presentava Diabete mellito di tipo 2 rispetto al 9% dei controlli.

Parlando invece di terapia, il 45% dei pazienti faceva uso di antiaggreganti/anticoagulanti, paragonabile al 46% del gruppo dei controlli.

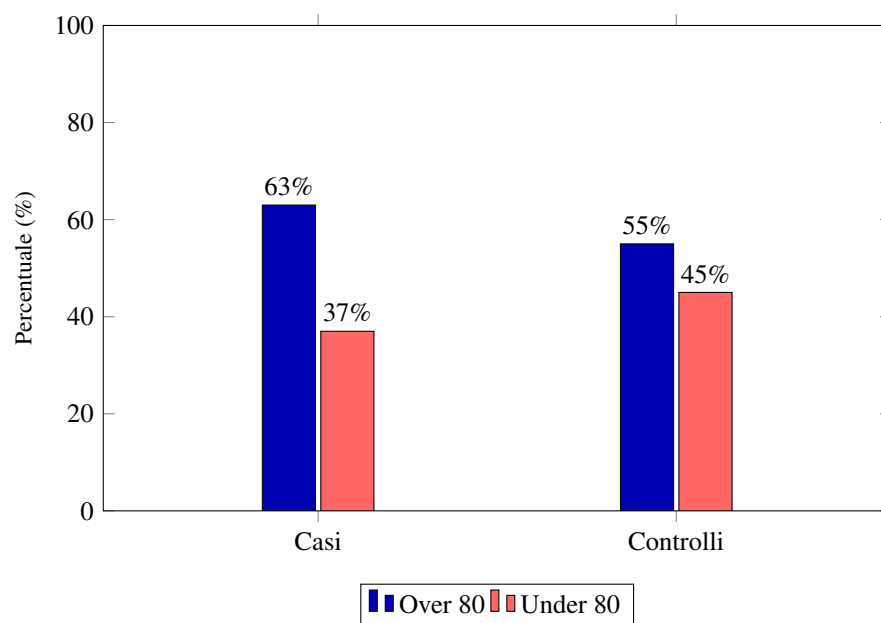


Figura 5.1: Distribuzione percentuale dei pazienti over e under 80 anni nei gruppi Casi e Controlli.

Tabella 5.1: Tabelle di Contingenza e Test  $\chi^2$  nella valutazione di pazienti sopra o sotto gli 80 anni con o senza recidiva

| più o meno 80 anni | RECIDIVA SI/NO |    | Totale |
|--------------------|----------------|----|--------|
|                    | 0              | 1  |        |
| 0                  | 25             | 20 | 45     |
| 1                  | 31             | 35 | 66     |
| Totale             | 56             | 55 | 111    |

| Test $\chi^2$ |        |     |       |
|---------------|--------|-----|-------|
|               | Valore | gdl | p     |
| $\chi^2$      | 0.789  | 1   | 0.374 |
| N             | 111    |     |       |

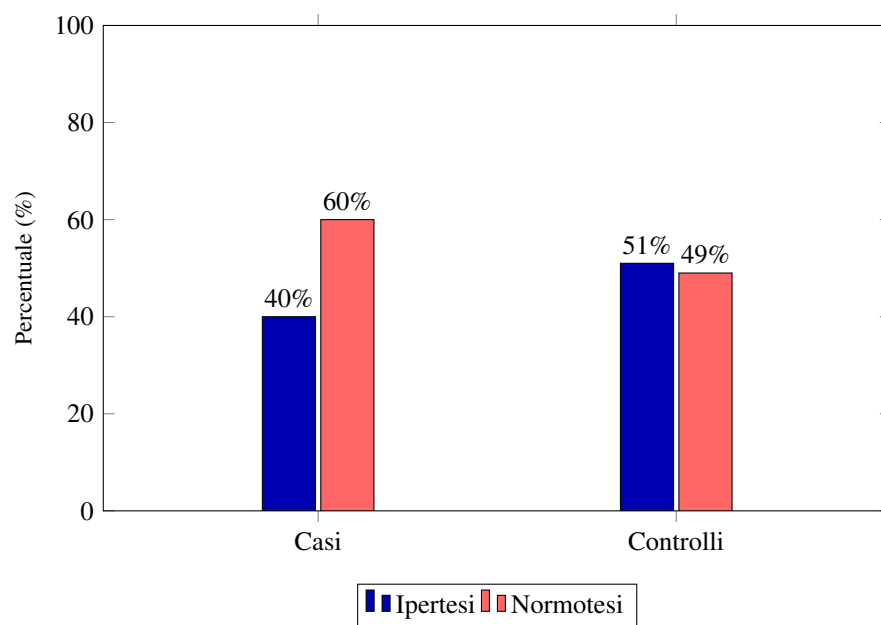


Figura 5.2: Distribuzione percentuale dei pazienti ipertesi e normotesi nei gruppi Casi e Controlli.

Tabella 5.2: Tabelle di Contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione dell'ipertensione in pazienti con e senza recidiva.

| Ipertensione | RECIDIVA SI/NO |    | Totale |
|--------------|----------------|----|--------|
|              | 0              | 1  |        |
| 0            | 27             | 31 | 58     |
| 1            | 29             | 24 | 53     |
| Totale       | 56             | 55 | 111    |

| Test $\chi^2$ |        |     |       |
|---------------|--------|-----|-------|
|               | Valore | gdl | p     |
| $\chi^2$      | 0.739  | 1   | 0.390 |
| N             | 111    |     |       |

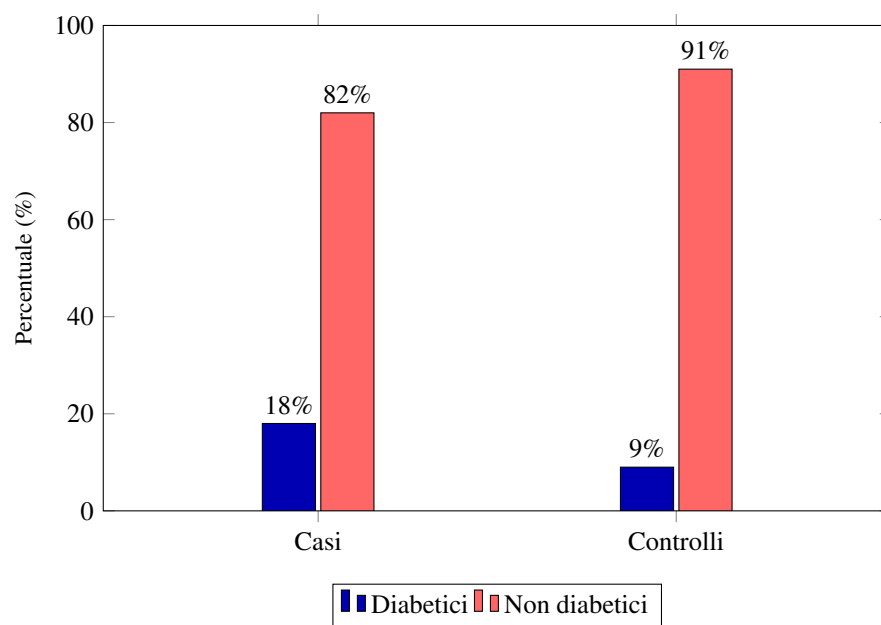


Figura 5.3: Distribuzione percentuale dei pazienti diabetici e non nei gruppi Casi e Controlli.

| RECIDIVA SI/NO |    |    |        |
|----------------|----|----|--------|
| Diabete        | 0  | 1  | Totale |
| 0              | 50 | 45 | 95     |
| 1              | 6  | 10 | 16     |
| Totale         | 56 | 55 | 111    |

| Test $\chi^2$ |        |     |       |
|---------------|--------|-----|-------|
|               | Valore | gdl | p     |
| $\chi^2$      | 1.254  | 1   | 0.263 |
| N             | 111    |     |       |

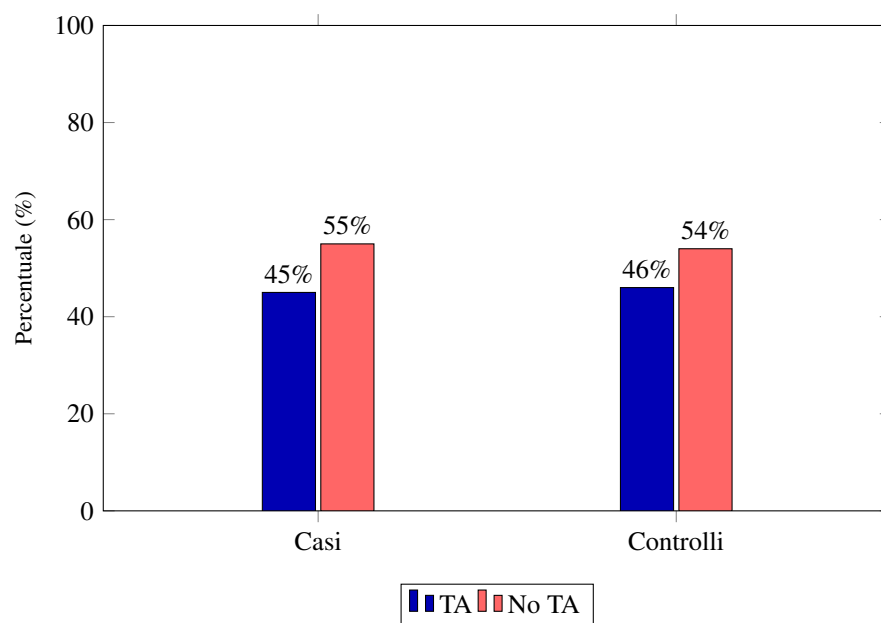


Figura 5.4: Distribuzione percentuale dei pazienti sotto Terapia antiaggregante/anticoagulante e senza terapia nei gruppi Casi e Controlli.

Tabella 5.3: Tabelle di Contingenza e Test  $\chi^2$  per la valutazione dell'uso di anticoagulanti in pazienti con e senza recidiva.

| Anticoagulanti | RECIDIVA SI/NO |    | Totale |
|----------------|----------------|----|--------|
|                | 0              | 1  |        |
| 0              | 30             | 30 | 60     |
| 1              | 26             | 25 | 51     |
| Totale         | 56             | 55 | 111    |

| Test $\chi^2$ |        |     |       |
|---------------|--------|-----|-------|
|               | Valore | gdl | p     |
| $\chi^2$      | 0.0106 | 1   | 0.918 |
| N             | 111    |     |       |

### Materiale radiologico

Alla TC pre-operatoria è stato misurato lo shift della linea mediana, circa il 68% aveva uno shift superiore ai 5 millimetri, sia nel gruppo dei casi che dei controlli. Nel primo gruppo lo shift medio corrisponde a 7,25mm rispetto ai 6,80mm del secondo.

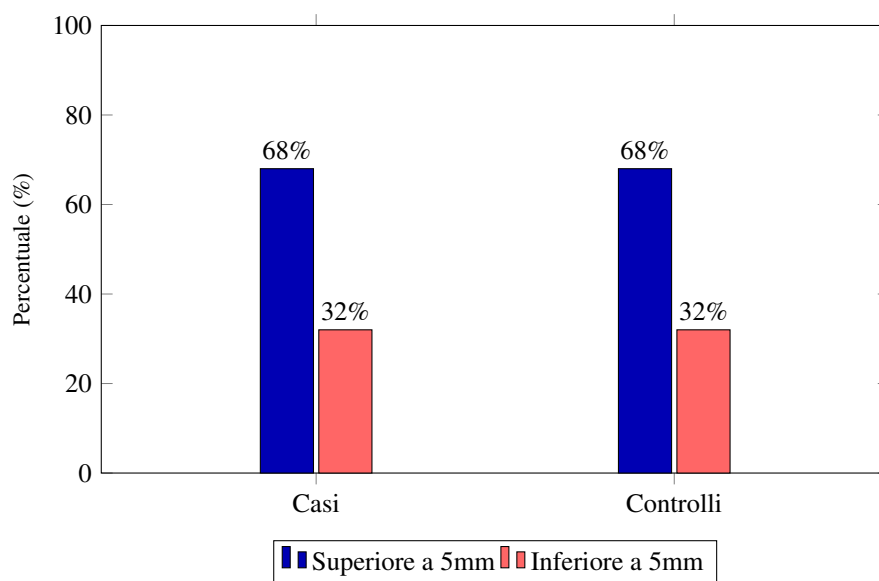


Figura 5.5: Distribuzione percentuale dei pazienti con shift della linea mediana superiore o inferiore ai 5mm nei gruppi Casi e Controlli.

Un altro parametro calcolato è lo spessore della collezione sottodurale, il 27% dei pazienti alla diagnosi presentava uno spessore superiore ai 20 millimetri rispetto al 41% dei controlli. Nel primo gruppo lo spessore medio corrisponde a 19,54mm mentre nel secondo a 20,82mm

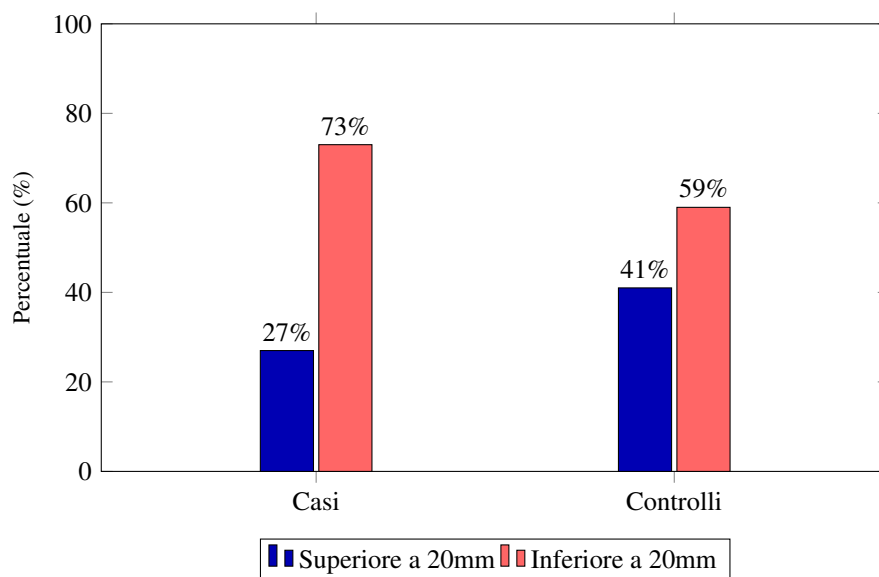


Figura 5.6: Distribuzione percentuale dei pazienti con spessore della falda sottodurale superiore ai 20mm nei gruppi Casi e Controlli.

L'ultimo parametro misurato è il volume dello Pneumoencefalo post-operatorio. Questa condizione era presente nel 50% dei pazienti nel gruppo dei casi rispetto al 52% dei controlli e il volume medio calcolato per entrambi le coorti era rispettivamente 0,370L e 0,261L.

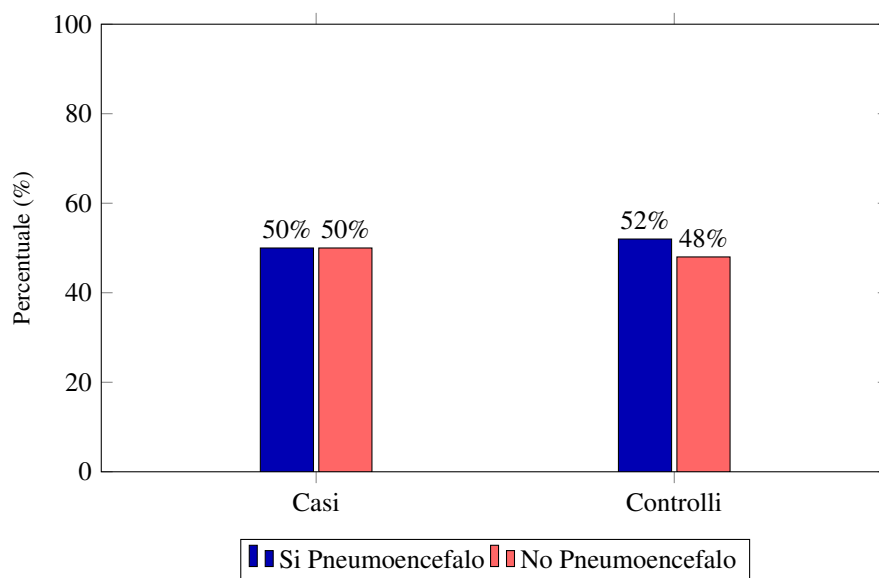


Figura 5.7: Distribuzione percentuale dei pazienti con e senza Pneumoencefalo nei gruppi Casi e Controlli.

### **Materiale Chirurgico**

Tutti i 111 pazienti inseriti nello studio sono stati sottoposti a craniostomia a foro di trapanazione con irrigazione mediante soluzione salina tiepida e posizionamento di drenaggio. Di questi, 55 hanno subito un reintervento per trattamento della recidiva.

### Analisi statistica

E' risultato statisticamente significativo mediante Test di t student la relazione tra recidiva di ematoma sottodurale cronico e il volume dello pneumoencefalo post-operatorio ( $p=0.021$ ), mentre lo shift della linea mediana pre-operatorio è risultato non statisticamente significativo.

| Test t a campioni indipendenti |              |                    |     |       |
|--------------------------------|--------------|--------------------|-----|-------|
|                                |              | Statistiche        | gdl | p     |
| Pneumoencefalo                 | t di Student | -2.33 <sup>a</sup> | 109 | 0.021 |

Nota.  $H_a : \mu_0 \neq \mu_1$

<sup>a</sup> Il test di Levene è significativo ( $p < .05$ ), suggerendo una violazione dell'assunzione di varianze uguali.

| Test t a campioni indipendenti |              |             |     |       |
|--------------------------------|--------------|-------------|-----|-------|
|                                |              | Statistiche | gdl | p     |
| Shift (mm)                     | t di Student | -0.383      | 109 | 0.702 |

Nota.  $H_a : \mu_0 \neq \mu_1$

Tabella 5.4: Test t a campioni indipendenti per Pneumoencefalo e Shift.



## Capitolo 6

# DISCUSSIONE

In questa coorte retrospettiva di 111 pazienti trattati chirurgicamente per ematoma sottodurale cronico, la recidiva si è verificata in 56 pazienti, mentre 55 non hanno presentato recidiva, consentendo il confronto di variabili cliniche e radiologiche tra i due gruppi. Il principale risultato è stato che lo pneumocefalo postoperatorio differiva significativamente tra i gruppi con recidiva, con un test t che mostrava un'associazione statisticamente significativa. Al contrario, lo shift della linea mediana non era significativamente diverso tra i due gruppi, suggerendo che, in questo dataset, l'entità dell'effetto di massa preoperatorio non era un determinante della recidiva precoce.

Le analisi su variabili categoriche non hanno evidenziato associazioni significative tra recidiva e ipertensione, età maggiore o minore di 80 anni, né con l'uso di terapie anticoagulanti o antiaggreganti. Questi risultati indicano che, nel presente campione, la recidiva non era spiegata dalle comorbidità valutate né dall'esposizione ad agenti antitrombotici. L'assenza di correlazione con la terapia antitrombotica riveste rilevanza clinica, poiché tali farmaci sono spesso considerati potenziali fattori predisponenti a sanguinamenti ricorrenti o a una risoluzione ritardata dell'ematoma; tuttavia, i dati disponibili non supportano questa ipotesi come spiegazione indipendente della recidiva.

All'interno del presente campione di studio dunque, il fenomeno della recidiva non può essere direttamente spiegato né dall'esposizione pregressa o concomitante ad agenti antitrombotici, né dal profilo delle comorbidità valutate.

Tra le variabili radiologiche esaminate, lo pneumocefalo postoperatorio è risultato il fattore più rilevante e più fisiopatologicamente plausibile poiché la presenza di aria intracranica residua può ostacolare la riespansione cerebrale, mantenere uno spazio subdurale persistente e favorire il riaccumulo di liquido o di prodotti ematici. Il test di Levene è statisticamente significativo, tuttavia segnala una non omogeneità delle varianze per lo pneumocefalo, pertanto l'interpretazione del test t richiede cautela. Dal punto di vista pratico, il risultato suggerisce che strategie intraoperatorie e postoperatorie volte a ridurre la presenza di aria intracranica potrebbero contribuire a mitigare il rischio di recidiva.

Lo shift della linea mediana non è risultato statisticamente significativo e ciò può dipendere dal fatto che la recidiva sembri dipendere maggiormente dalle dinamiche post-operatorie e dall'entità residua dello spazio subdurale, mentre lo shift rappresenta un marker di di effetto massa pre-operatorio . In secondo luogo, la numerosità del campione potrebbe non essere stata sufficiente per rilevare effetti di piccola o media entità per alcune covariate. In terzo luogo, il disegno retrospettivo limita il controllo di possibili confondenti — quali la densità dell'ematoma, la presenza di setti, il posizionamento del drenaggio e la tempestività della mobilizzazione postoperatoria — fattori che possono influenzare il rischio di recidiva.

Il seguente studio presenta rilevanti punti di forza come:

- L'inclusione consecutiva dei pazienti.
- Gestione chirurgica standardizzata.
- Analisi mediante confronti su variabili sia continue che categoriche.

Tuttavia, sussistono limiti importanti: il disegno retrospettivo può introdurre bias di selezione e di informazione; la dimensione relativamente contenuta del campione riduce la potenza statistica per analisi di sottogruppo; l'analisi appare prevalentemente univariata, pertanto l'assenza di associazione per alcune variabili non esclude la presenza di effetti confondenti che potrebbero emergere in un modello multivariato. Infine, l'output statistico fornito non include misure dell'effetto né intervalli di confidenza, circostanza che limita la valutazione clinica delle differenze osservate.

## Capitolo 7

# CONCLUSIONI

Nel complesso, i risultati del seguente studio mostrano come lo pneumoencefalo postoperatorio sia l'unica variabile analizzata significativamente associata alla recidiva ( $p = 0,021$ ). Le variabili radiologiche pre-operatorie come, lo shift della linea mediana e il volume della falda sottodurale, e le variabili cliniche come, l'ipertensione, l'età oltre gli 80 anni e la terapia antitrombotica, non sono significativamente associate alla recidiva nella seguente indagine. Questi risultati suggeriscono che l'aria intracranica postoperatoria possa essere un predittore di recidiva precoce più rilevante rispetto ai fattori clinici di base testati qui.

Seppur con tutti i limiti citati, i risultati supportano un'attenzione scrupolosa allo pneumoencefalo postoperatorio come fattore potenzialmente modificabile nella gestione chirurgica dell'ematoma sottodurale cronico

# Bibliografia

- [1] Hyuck-Jin Oh, Kyeong-Seok Lee, Jae-Jun Shim, Seok-Mann Yoon, Il-Gyu Yun, and Hack-Gun Bae. Postoperative course and recurrence of chronic subdural hematoma. *J. Korean Neurosurg. Soc.*, 48(6):518–523, December 2010.
- [2] M Oishi, M Toyama, S Tamatani, T Kitazawa, and M Saito. Clinical factors of recurrent chronic subdural hematoma. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 41(8):382–386, August 2001.
- [3] J A Killeffer, F A Killeffer, and S S Schochet. The outer neomembrane of chronic subdural hematoma. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 11(3):407–412, July 2000.
- [4] Ruben Dammers, Dana C Holl, Brenda Kapiteijn, and Erwin J O Kompanje. The first historical description of chronic subdural hematoma: A tale of inaccurate interpretation, inaccurate quoting and inaccurate requoting. *J. Hist. Neurosci.*, 32(1):1–18, January 2023.
- [5] Neda Jafari, Lyle Gesner, Joseph M Koziol, Giorgio Rotoli, and Otakar R Hubschmann. The pathogenesis of chronic subdural hematomas: A study on the formation of chronic subdural hematomas and analysis of computed tomography findings. *World Neurosurg.*, 107:376–381, November 2017.
- [6] K Inglis. Subdural hæmorrhage, cysts and false membranes: Illustrating the influence of intrinsic factors in disease when development of the body is normal. *Brain*, 69(3):157–194, September 1946.
- [7] Akifumi Izumihara, Katsuhiro Yamashita, and Tomoyuki Murakami. Acute subdural hematoma requiring surgery in the subacute or chronic stage. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 53(5):323–328, 2013.
- [8] J Sajanti and K Majamaa. High concentrations of procollagen propeptides in chronic subdural haematoma and effusion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74(4):522–524, April 2003.
- [9] Marek Moskala, Igor Goscinski, Józef Kaluza, Jaroslaw Polak, Mariusz Krupa, Dariusz Adamek, Kazimierz Pitynski, and Adam J Miodonski. Morphological aspects of the traumatic chronic subdural hematoma capsule: SEM studies. *Microsc. Microanal.*, 13(3):211–219, June 2007.
- [10] Komai T Mizukoshi H. Ito H, Yamamoto S. Role of local hyperfibrinolysis in the etiology of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg.*, pages 26–31, July 1976.

- [11] Hiroyuki Katano, Ken Kamiya, Mitsuhiro Mase, Motoki Tanikawa, and Kazuo Yamada. Tissue plasminogen activator in chronic subdural hematomas as a predictor of recurrence. *J. Neurosurg.*, 104(1):79–84, January 2006.
- [12] Axel Hohenstein, Ralf Erber, Lothar Schilling, and Ralf Weigel. Increased mRNA expression of VEGF within the hematoma and imbalance of angiopoietin-1 and -2 mRNA within the neomembranes of chronic subdural hematoma. *J. Neurotrauma*, 22(5):518–528, May 2005.
- [13] Hyun-Jong Hong, Young-Jin Kim, Hyeon-Joong Yi, Yong Ko, Suck-Jun Oh, and Jae-Min Kim. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma. *Surg. Neurol.*, 71(2):161–5; discussion 165–6, February 2009.
- [14] R Weigel, L Schilling, and P Schmiedek. Specific pattern of growth factor distribution in chronic subdural hematoma (CSH): evidence for an angiogenic disease. *Acta Neurochir. (Wien)*, 143(8):811–8; discussion 819, August 2001.
- [15] Theodosios Kalamatianos, Lampis C Stavrinou, Christos Koutsarnakis, Christina Psachoulia, Damianos E Sakas, and George Stranjalis. PlGF and sVEGFR-1 in chronic subdural hematoma: implications for hematoma development. *J. Neurosurg.*, 118(2):353–357, February 2013.
- [16] Nariyoshi Nanko, Motoki Tanikawa, Mitsuhiro Mase, Masataka Fujita, Hisashi Tateyama, Toshiaki Miyati, and Kazuo Yamada. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in the mechanism of development of chronic subdural hematoma. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 49(9):379–385, September 2009.
- [17] M F Burbridge, F Cogé, J P Galizzi, J A Boutin, D C West, and G C Tucker. The role of the matrix metalloproteinases during in vitro vessel formation. *Angiogenesis*, 5(3):215–226, 2002.
- [18] Cong Hua, Gang Zhao, Yan Feng, Hongyan Yuan, Hongmei Song, and Li Bie. Role of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and vascular endothelial growth factor in the development of chronic subdural hematoma. *J. Neurotrauma*, 33(1):65–70, January 2016.
- [19] T Nakagawa, T Kadera, and T Kubota. Expression of matrix metalloproteinases in the chronic subdural haematoma membrane. *Acta Neurochir. (Wien)*, 142(1):61–66, 2000.
- [20] Cecilia Garlanda, Charles A Dinarello, and Alberto Mantovani. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*, 39(6):1003–1018, December 2013.
- [21] Fredrik Clausen, Anders Hånell, Maria Björk, Lars Hillered, Anis K Mir, Hermann Gram, and Niklas Marklund. Neutralization of interleukin-1 $\beta$  modifies the inflammatory response and improves histological and cognitive outcome following traumatic brain injury in mice. *Eur. J. Neurosci.*, 30(3):385–396, August 2009.
- [22] Masatoshi Kitazono, Hiroyuki Yokota, Hidetaka Satoh, Hidetaka Onda, Gaku Matsumoto, Akira Fuse, and Akira Teramoto. Measurement of inflammatory cytokines and thrombomodulin in chronic subdural hematoma. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 52(11):810–815, 2012.

- [23] Koji Osuka, Yasuo Watanabe, Nobuteru Usuda, Kimie Atsuzawa, Hiroshi Shima, Mikinobu Takeuchi, Muneyoshi Yasuda, and Masakazu Takayasu. Activation of JAK-STAT3 signaling pathway in chronic subdural hematoma outer membranes. *Neurosci. Lett.*, 534:166–170, February 2013.
- [24] A V Marzano, M Cugno, V Trevisan, D Fanoni, L Venegoni, E Berti, and C Crosti. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 162(1):100–107, October 2010.
- [25] Rouzbeh Motiei-Langroudi, Ron L Alterman, Martina Stippler, Kevin Phan, Abdulrahman Y Alturki, Efstathios Papavassiliou, Ekkehard M Kasper, Jeffrey Arle, Christopher S Ogilvy, and Ajith J Thomas. Factors influencing the presence of hemiparesis in chronic subdural hematoma. *J. Neurosurg.*, 131(6):1926–1930, December 2019.
- [26] Shoko M Yamada, Yusuke Tomita, Hideki Murakami, Makoto Nakane, So Yamada, Mineko Murakami, Katsumi Hoya, Tadayoshi Nakagomi, Akira Tamura, and Akira Matsuno. Headache in patients with chronic subdural hematoma: analysis in 1080 patients. *Neurosurg. Rev.*, 41(2):549–556, April 2018.
- [27] Jiri Bartek, Jr, Kristin Sjøvik, Sanjay Dhawan, Lisa M Sagberg, Helena Kristiansson, Fredrik Ståhl, Petter Förander, Clark C Chen, and Asgeir S Jakola. Clinical course in chronic subdural hematoma patients aged 18-49 compared to patients 50 years and above: A multicenter study and meta-analysis. *Front. Neurol.*, 10:311, April 2019.
- [28] Jurre Blaauw, Anke G Boxum, Bram Jacobs, Rob J M Groen, Wilco C Peul, Korné Jellema, Ruben Dammers, Niels A van der Gaag, Hester F Lingsma, Heleen M den Hertog, and Joukje van der Naalt. Prevalence of cognitive complaints and impairment in patients with chronic subdural hematoma and recovery after treatment: A systematic review. *J. Neurotrauma*, 38(2):159–168, January 2021.
- [29] Jurre Blaauw, Heleen M den Hertog, Josje M van Zundert, Niels A van der Gaag, Korné Jellema, Ruben Dammers, Kuan H Kho, Rob J M Groen, Hester F Lingsma, Joukje van der Naalt, and Bram Jacobs. Transient neurological deficit in patients with chronic subdural hematoma: a retrospective cohort analysis. *J. Neurol.*, 269(6):3180–3188, June 2022.
- [30] A Amirjamshidi, M Abouzari, B Eftekhari, A Rashidi, J Rezaei, K Esfandiari, A Shirani, M Asadolahi, and H Aleali. Outcomes and recurrence rates in chronic subdural haematoma. *Br. J. Neurosurg.*, 21(3):272–275, June 2007.
- [31] Rosette C. Biester. Outcome scales and neuropsychological outcome,. *Monitoring in Neurocritical Care.*, pages 107–113.e2, 2013.
- [32] Inoue T Saito A Suzuki S Uenohara H Tominaga T Ishida T, Inoue T. Functional outcome in patients with chronic subdural hematoma: Postoperative delirium and operative procedure. *Neurol Med Chir (Tokyo).*, pages 171–176, 2022.

- [33] Chelsea S Kidwell and Max Wintermark. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol.*, 7(3):256–267, March 2008.
- [34] Chang YM Moore JM Ogilvy CS Thomas AJ Khorasanizadeh M, Paul U. The effect of patient age on the degree of midline shift caused by chronic subdural hematoma. *J Neurosurg*, pages 537–543, August 2023.
- [35] Mirela F Juković and Dejan B Stojanović. Midline shift threshold value for hemiparesis in chronic subdural hematoma. *Srp. Arh. Celok. Lek.*, 143(7-8):386–390, July 2015.
- [36] H Nakaguchi, T Tanishima, and N Yoshimasu. Factors in the natural history of chronic subdural hematomas that influence their postoperative recurrence. *J. Neurosurg.*, 95(2):256–262, August 2001.
- [37] Jun Takei, Tatsuya Hirotsu, Keisuke Hatano, Toshihiro Ishibashi, Takayuki Inomata, Yasuto Noda, Satoru Morooka, and Yuichi Murayama. Modified computed tomography classification for chronic subdural hematoma features good interrater agreement: A single-center retrospective cohort study. *World Neurosurg.*, 151:e407–e417, July 2021.
- [38] Pjontek R Stockero A Hamou HA Wiesmann M Hasan D, Nikoubashman O. Mri appearance of chronic subdural hematoma. *Front Neurol.*, August 2022.
- [39] Peter J Hutchinson, Ellie Edlmann, Diederik Bulters, Ardan Zolnourian, Patrick Holton, Nigel Suttner, Kevin Agyemang, Simon Thomson, Ian A Anderson, Yahia Z Al-Tamimi, Duncan Henderson, Peter C Whitfield, Monica Gherle, Paul M Brennan, Annabel Allison, Eric P Thelin, Silvia Tarantino, Beatrice Pantaleo, Karen Caldwell, Carol Davis-Wilkie, Harry Mee, Elizabeth A Warburton, Garry Barton, Aswin Chari, Hani J Marcus, Andrew T King, Antonio Belli, Phyo K Myint, Ian Wilkinson, Thomas Santarius, Carole Turner, Simon Bond, Angelos G Kolias, British Neurosurgical Trainee Research Collaborative, and Dex-CSDH Trial Collaborators. Trial of dexamethasone for chronic subdural hematoma. *N. Engl. J. Med.*, 383(27):2616–2627, December 2020.
- [40] Miah IP, Holl DC, Blaauw J, Lingsma HF, den Hertog HM, Jacobs B, Kruijff ND, van der Naalt J, Polinder S, Groen RJM, Kho KH, van Kooten F, Dirven CMF, Peul WC, Jellema K, Dammers R, van der Gaag NA; DECSA Collaborators. Dexamethasone versus Surgery for Chronic Subdural Hematoma. *Dexamethasone versus surgery for chronic subdural hematoma*, 2023.
- [41] Rongcai Jiang, Shiguang Zhao, Renzhi Wang, Hua Feng, Jianmin Zhang, Xingang Li, Ying Mao, Xianrui Yuan, Zhou Fei, Yuanli Zhao, Xinguang Yu, Wai Sang Poon, Xide Zhu, Ning Liu, Dezhi Kang, Tao Sun, Baohua Jiao, Xianzhi Liu, Rutong Yu, Junyi Zhang, Guodong Gao, Jiehe Hao, Ning Su, Gangfeng Yin, Xingen Zhu, Yicheng Lu, Junji Wei, Jin Hu, Rong Hu, Jianrong Li, Dong Wang, Huijie Wei, Ye Tian, Ping Lei, Jing-Fei Dong, and Jianning Zhang. Safety and efficacy of

- atorvastatin for chronic subdural hematoma in chinese patients: A randomized ClinicalTrial. *JAMA Neurol.*, 75(11):1338–1346, November 2018.
- [42] Gonçalves OR Cavalcante-Neto JF Batista S Rabelo NN Welling LC Figueiredo EG Leal PRL Solla DJF. Monteiro GA, Queiroz TS. Efficacy and safety of atorvastatin for chronic subdural hematoma: An updated systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.*, pages 177–184, August 2024.
- [43] Musmar B, Orscelik A, Salim H, Adeeb N, Spellicy S, Abdelgadir J, Azar J, Cuellar-Saenz HH, Guthikonda B, Jabbour P, Hasan D. Efficacy and safety of tranexamic acid in the management of chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *J.Neurosurg.*, 2024.
- [44] Kissner M Deane T Zilani G Crockett MT Javadpour M. Henry J, Amoo M. Management of chronic subdural hematoma: A systematic review and component network meta-analysis of 455 studies with 103 645 cases. *Neurosurgery*, 1:842–855, 2022.
- [45] Shaian Zolfaghari, Jiri Bartek, Jr, Isabelle Strom, Felix Djärf, San-San Wong, Nils Ståhl, Asgeir S Jakola, and Henrietta Nittby Redebrandt. Burr hole craniostomy versus minicraniotomy in chronic subdural hematoma: a comparative cohort study. *Acta Neurochir. (Wien)*, 163(11):3217–3223, November 2021.
- [46] Schuind S Van Calenbergh F van Loon J Du Four S Debacker S Costa E Raftopoulos C De Witte O Cools W Buyt R Van Velthoven V D’Haens J Bruneau M. Duerinck J, Van Der Veken J. Randomized trial comparing burr hole craniostomy, minicraniotomy, and twist drill craniostomy for treatment of chronic subdural hematoma. *Neurosurgery*, 1:304–311, 2022.
- [47] Mohammed Maan Al-Salihi, Maryam Sabah Al-Jebur, Yezan Al-Salihi, Ram Saha, Firas Hammadi, Amro Al Hajali, and Ali Ayyad. Comparison of burr-hole craniostomy versus twist-drill craniostomy operations for patients with chronic subdural hematoma: A systematic review and network meta-analysis. *World Neurosurgery*, 176:229–236.e7, 2023.
- [48] Tomasz Szmuda, Sara Kierońska, Paweł Słoniewski, and Jarosław Dzierżanowski. Modified bedside twist drill craniostomy for evacuation of chronic subdural haematoma. *Wideochir. Inne Tech. Malo Inwazyjne*, 14(3):442–450, September 2019.
- [49] Weiming Liu, Nicolaas A Bakker, and Rob J M Groen. Chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis of surgical procedures. *J. Neurosurg.*, 121(3):665–673, September 2014.
- [50] Ronald Sahyouni, Hossein Mahboubi, Peter Tran, John S Roufail, and Jefferson W Chen. Membranectomy in chronic subdural hematoma: Meta-analysis. *World Neurosurg.*, 104:418–429, August 2017.
- [51] Jae-Hong Kim, Dong-Soo Kang, Jung-Hee Kim, Min-Ho Kong, and Kwan-Young Song. Chronic subdural hematoma treated by small or large craniotomy with membranectomy as the initial treatment. *J. Korean Neurosurg. Soc.*, 50(2):103–108, August 2011.



- [52] Ramnarayan Ramachandran and Thimmappa Hegde. Chronic subdural hematomas—causes of morbidity and mortality. *Surg. Neurol.*, 67(4):367–72; discussion 372–3, April 2007.
- [53] Minna Rauhala, Pauli Helén, Heini Huhtala, Paula Heikkilä, Grant L Iverson, Tero Niskakangas, Juha Öhman, and Teemu M Luoto. Chronic subdural hematoma-incidence, complications, and financial impact. *Acta Neurochir. (Wien)*, 162(9):2033–2043, September 2020.
- [54] Junhak Kim, Jongun Moon, Tackeun Kim, Seongyeol Ahn, Gyojun Hwang, Jaeseung Bang, O-Ki Kwon, and Chang Wan Oh. Risk factor analysis for the recurrence of chronic subdural hematoma: A review of 368 consecutive surgical cases. *Korean J. Neurotrauma*, 11(2):63–69, October 2015.
- [55] Fulei Zhu, Haifeng Wang, Wenchen Li, Shuai Han, Jiangyuan Yuan, Chunyun Zhang, Zean Li, Guangyan Fan, Xuanhui Liu, Meng Nie, and Li Bie. Factors correlated with the postoperative recurrence of chronic subdural hematoma: An umbrella study of systematic reviews and meta-analyses. *EClinicalMedicine*, 43(101234):101234, January 2022.
- [56] Zidan Ihab. Pneumocephalus after surgical evacuation of chronic subdural hematoma: Is it a serious complication? *Asian J. Neurosurg.*, 7(2):66–74, April 2012.
- [57] Abramov I Hanalioglu S Kovacs MS Preul MC Feliciano-Valls CE. Mignucci-Jiménez G, Matos-Cruz AJ. Puerto rico recurrence scale: Predicting chronic subdural hematoma recurrence risk after initial surgical drainage. *Surg Neurol Int.*, page 230, 2022.
- [58] Koskay G Hanalioglu S Gonzalez-Romo NI Xu Y-Kovacs MS Preul MC Feliciano-Valls CE. Mignucci-Jiménez G, Matos-Cruz AJ. Modified puerto rico recurrence scale for chronic subdural hematomas: augmenting the grading scale with postoperative pneumocephalus volume. *Acta Neurochir (Wien)*., pages 3229–3238, November 2023.
- [59] Ou Y Yu X Zhu B Yang C Liu W. Guo X, Wu L. Postoperative pneumocephalus and recurrence and outcome of chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.*, page 46, December 2022.
- [60] Subdural tension pneumocephalus. Report of two cases. Lunsford Id, maroon jc, sheptak pe, albin ms. *J Neurosurg.*, pages 26–31, 1979.
- [61] Mansher Singh, Viren S Vasudeva, Arturo J Rios Diaz, Ian F Dunn, and Edward J Caterson. Intraoperative development of tension pneumocephalus in a patient undergoing repair of a cranial-dural defect under nitrous oxide anesthesia. *J. Surg. Tech. Case Rep.*, 7(1):20–22, January 2015.
- [62] Abderrahmane Boumadiane, Ali Derkaoui, Abdelkarim Shimi, and Mohamed Khatouf. Signe de mont fuji en postopératoire d’un épéndymome du v3: cas clinique et revue de la littérature. *Pan Afr. Med. J.*, 24:191, July 2016.
- [63] Amit Agrawal and Brij Raj Singh. Mount fuji sign with concavo-convex appearance of epidural haematoma in a patient with tension pneumocephalus. *J. Radiol. Case Rep.*, 3(1):10–12, January 2009.

[64] Joe M Das, Sunil Munakomi, and Jitin Bajaj. Pneumocephalus. 2025.