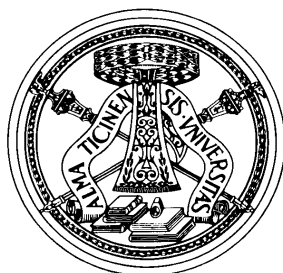


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA



Scuola di dottorato: Scienze della vita

Dottorato di Ricerca in Psicologia e Scienze Statistiche e Sanitarie

STUDI OSSERVAZIONALI SULL'IPERTENSIONE IDIOPATICA
INTRACRANICA: UN VALIDO STRUMENTO PER LA COMPrensIONE
DELLA MALATTIA

Tutor accademico: Prof.ssa Cristina Montomoli

Tesi di Dottorato di

Alberto Raggi, XXIX ciclo

Matricola: 424307

A Sveva e Veronica

Il mio ultimo pensiero prima di dormire, il mio primo al risveglio

Studi osservazionali sull'Ipertensione Idiopatica Intracranica: un valido strumento per la comprensione della malattia

1. L'ipertensione idiopatica intracranica: epidemiologia, caratteristiche cliniche e fattori associati
 - 1.1. Epidemiologia e presentazione clinica pag. 5
 - 1.2. La diagnosi di IIH pag. 6
 - 1.3. Patofisiologia dell'IIH pag. 8
 - 1.4. Qualità della vita, disabilità e profilo psicosociale pag. 10
 - 1.5. Trattamento pag. 12
 - 1.6. Una visione d'insieme sull'IIH: cosa è meritevole di approfondimento? pag. 16

2. Le variabili cliniche comuni ai tre studi
 - 2.1. Nota introduttiva pag. 20
 - 2.2. Variabili antropometriche e demografiche. pag. 20
 - 2.3. Variabili neurologiche pag. 20
 - 2.4. Variabili neuro-oftalmologiche pag. 22
 - 2.5. Variabili neuro-radiologiche pag. 24

3. Quali segni e sintomi sono associati alla diagnosi di IIH? Risultati di uno studio retrospettivo monocentrico
 - 3.1. Introduzione pag. 28
 - 3.2. Metodi pag. 28
 - 3.3. Risultati pag. 30
 - 3.4. Discussione pag. 34
 - 3.5. Conclusioni e prospettive future. pag. 37

4. Impatto di obesità e Binge Eating Disorder nei pazienti con IHH	
4.1. Introduzione	pag. 39
4.2. Metodi	pag. 40
4.3. Risultati	pag. 44
4.4. Discussione	pag. 47
4.5. Conclusioni e prospettive future	pag. 48
5. Il profilo di disabilità dei pazienti con IHH	
5.1. Introduzione	pag. 49
5.2. Metodi	pag. 50
5.3. Risultati	pag. 53
5.4. Discussione	pag. 56
5.5. Conclusioni e prospettive future	pag. 58
6. Conclusioni e prospettive future	
6.1. Cosa è stato aggiunto alla conoscenza sull'IHH?	pag. 60
6.2. Quali sono le prospettive future?	pag. 62
7. Bibliografia	pag. 64
8. Ringraziamenti	pag. 85

Capitolo 1

L'ipertensione idiopatica intracranica: epidemiologia, caratteristiche cliniche e fattori associati

1.1 Epidemiologia e presentazione clinica

L'ipertensione idiopatica intracranica (IIH – Idiopathic intracranial hypertension) è una patologia neurologica caratterizzata da un'elevata pressione intracranica del liquido cerebrospinale (o liquor) in assenza di altre cause chiaramente identificabili, in particolare lesioni, quali in particolare i tumori cerebrali, che occupino spazio (motivo per cui la patologia è nota anche come *pseudotumor cerebri*) [1]. Si tratta di una patologia rara, che si riscontra prevalentemente in giovani donne obese: nella popolazione generale l'incidenza annuale si attesta al di sotto di 2/100 000, mentre nel gruppo di riferimento delle giovani donne obese arriva a 12-20/100 000. Tuttavia, uno studio condotto negli USA su di un campione di pazienti obesi candidati alla chirurgia bariatrica ha permesso di calcolare che in questa popolazione di soggetti gravemente obesi (BMI 47.8 ± 8.7 kg/m²) l'incidenza della IIH sia di 323/100 000 [1-3]. Si tratta di una patologia che colpisce prevalentemente le donne (nel più grande studio retrospettivo noto, in cui sono stati analizzati i dati relativi a 721 pazienti, solo il 9% era di sesso maschile [4]), principalmente in età fertile (in genere l'esordio avviene fra i 25 ed i 36 anni) ed obese. Il fattore obesità è indubbiamente cruciale e impone riflessioni di sanità pubblica: circa il 18% della popolazione dei paesi membri dell'OECD (Organization for the Economic Co-operation and Development) è affetta da obesità (10.4% in Italia; oltre il 30% in Nuova Zelanda, Messico e USA) [5]. Tuttavia, circa il 50% delle persone è obesa o in sovrappeso [6], con un trend in crescita rispetto agli anni '80 in tutti i paesi che si ritiene possa portare circa il 65% degli adulti che vivono in un paese dell'OECD a divenire obesi o in sovrappeso entro il 2020. In considerazione di questo trend, è ragionevole pensare che anche l'incidenza dell'IIH possa aumentare negli anni a venire.

La patologia si presenta in maniera disomogenea, ma alcuni sintomi sono frequenti in una buona porzione dei pazienti. Fra questi, il più comune è la cefalea che viene riferita da una porzione del 75-94% dei casi [7-11], sovente con caratteristiche di tipo emicranico [8,9,11], ovvero dolore unilaterale pulsante, con nausea e fono/fotobia, e con una frequenza molto elevata o quotidiana, al punto che l'abuso di farmaci sintomatici può divenire un'importante complicazione nel trattamento dell'IIH [11]. Altri sintomi associati sono le vertigini (circa il 50% dei pazienti), diplopia (circa il 20% dei pazienti) e disturbi cognitivi (circa il 20% dei pazienti) [7]. Un'importanza maggiore è tuttavia da riferirsi ai sintomi di tipo visivo. Il più comune è costituito dall'oscuramento visivo transitorio (TVO – Transienti Visual Obscuration): generalmente di durata inferiore ai 60s, può essere unilaterale o bilaterale e si manifesta nel 68-72% dei casi di IIH [7,12]. Infine il tinnito, ovvero una sensazione di rumore in assenza di suono che viene percepito unilateralmente o bilateralmente, e che è presente in circa il 52-60% dei casi [7-12]. Indubbiamente i sintomi visivi sono i più invalidanti e, potenzialmente, i più preoccupanti. Benché la prognosi della funzionalità visiva in questi pazienti sia tendenzialmente buona, a lungo termine fino al 25% dei pazienti con IIH va incontro ad una perdita permanente della vista monolaterale o bilaterale, e ogni anno una percentuale compresa fra 1% e 2% sviluppa cecità permanente [13-15].

1.2 La diagnosi di IIH

La diagnosi di IIH è definita dalla presenza di un'elevata pressione intracranica in assenza di lesioni che occupino spazio, sebbene sia spesso – non del tutto correttamente – posta unicamente sulla base della storia clinica e dei reperti oftalmologici. L'approccio corretto alla diagnosi richiede pertanto che siano escluse altre cause radiologiche per l'aumento di pressione, e che venga successivamente misurata la pressione mediante puntura lombare [1]. Si tratta di una procedura chirurgica moderatamente invasiva che consiste nell'inserimento di un ago all'interno della colonna vertebrale del paziente. Sebbene i limiti di sicurezza di questa procedura sono

ampiamente confermati, per la sua natura non è ben accettata dai pazienti: è per questo motivo che, in alcuni casi, in assenza degli altri segni e sintomi tipici della IIH, non si sottopongono i pazienti alla procedura.

I criteri diagnostici per IIH sono stati più volte rivisitati rispetto alle indicazioni originali di Dandy, risalenti al 1937 [16]. L'ultima revisione, operata nel 2013, richiede che i seguenti elementi siano verificati [17]:

- A. Presenza di papilledema
- B. L'esame neurologico è normale ad esclusione di anormalità dei nervi cranici.
- C. Neuroimaging: nessuna evidenza di idrocefalo, masse o lesioni strutturali alla risonanza magnetica; assenza di enhancement meningeale o trombosi dei seni venosi alle immagini di risonanza o alla venografia con risonanza magnetica; se non è possibile effettuare la risonanza magnetica, può essere utilizzata una tomografia computerizzata con mezzo di contrasto.
- D. Normale composizione del liquor.
- E. Pressione di apertura elevata alla puntura lombare: ≥ 250 mmH₂O negli adulti; ≥ 280 mmH₂O nei bambini.

In assenza di papilledema (criterio A), la diagnosi di IIH può comunque essere posta nel caso in cui i criteri B-E sono soddisfatti e, in aggiunta, il paziente presenta paralisi unilaterale o bilaterale del VI nervo cranico (nervo abducente, contribuisce a controllare il movimento degli occhi innervando il muscolo retto laterale, che ruota l'occhio verso l'esterno: pertanto la sua paralisi comporta strabismo convergente). Qualora non sia presente né il papilledema né la paralisi del VI nervo cranico, la diagnosi di IIH non può essere formalmente posta ma solo ragionevolmente suggerita (nella pratica: viene posta) nel caso in cui i criteri B-E sono soddisfatti e vi sono almeno tre fra i seguenti segni alle immagini radiologiche:

- i. Sella vuota
- ii. Appiattimento della parte posteriore del globo oculare

- iii. Distensione dello spazio periottico subaracnoideo con o senza tortuosità del nervo ottico
- iv. Stenosi del seno venoso trasverso (visibile mediante venografia)

Tuttavia, questi criteri recentemente pubblicati – e in particolare il limite di pressione portato a 250mmH₂O – non sono universalmente accettati [18] in considerazione delle ampie fluttuazioni diurne nella pressione intracranica: l'utilizzo di questo livello minimo causerebbe, pertanto, la mancata identificazione di molti casi, in particolare se la pressione è misurata in un singolo momento e non mediante una procedura di monitoraggio prolungata nel tempo. Nei pazienti obesi è stato inoltre notato che il livello di pressione intracranica possa eccedere il livello di 250mmH₂O anche in assenza di IIH [19], fornendo pertanto ulteriore evidenza alla possibilità di distinguere limiti inferiori per pazienti obesi e non-obesi.

Pertanto, differenti studi – ed in particolare lo studio idiopathic intracranial hypertension treatment trial (IIHTT), un importante trial organizzato dal Neuro-Ophthalmology Research Disease Investigator Consortium (NORDIC) [20] – hanno definito criteri, per mezzo dei quali i pazienti possano essere diagnosticati anche con pressione compresa fra 200 e 250 mmH₂O, ma solo in presenza di alcuni segni clinici e di risonanza magnetica (RM) suggestivi di IIH, ovvero: tinnito, paralisi del VI nervo cranico, papilledema, stenosi del seno laterale alla venografia, sella vuota o parzialmente vuota, distensione dello spazio periottico subaracnoideo, decorso tortuoso dei nervi ottici, protrusione della testa del nervo ottico nella cavità vitrea, appiattimento posteriore dei globi oculari [21-24].

1.3 Patofisiologia dell'IIH

L'eziologia di questa malattia è ignota e la ricerca ha prodotto differenti ipotesi circa le cause: queste comprendono meccanismi intracranici (ipersecrezione di liquor, ostruzione dei meccanismi di eliminazione del liquor, aumento della pressione nei seni venosi), ruolo del fattore

obesità e cause metaboliche. Verosimilmente, questi meccanismi sono implicati in maniera congiunta e variabile nel determinare questa complessa patologia.

Ipersecrezione del liquor. Il sistema nervoso centrale normalmente contiene circa 140mL di liquor, che viene rimpiazzato 3-4 volte al giorno ed è prodotto nel plesso coroideo [25,26]. Una delle prime ipotesi sull'eziologia di questa malattia è una eccessiva produzione di liquor [27], ma tuttavia non è stata suffragata da successivi studi [28].

Ostruzione dei meccanismi di eliminazione. Il liquor viene continuamente smaltito mediante differenti modalità, in particolare attraverso le granularità dell'aracnoide [29], i nervi cranici e la lamina cribrosa [30]. L'ipotesi è dunque connessa ad una riduzione nella capacità di queste strutture di drenare il liquor in eccesso, il cui accumulo condurrebbe ad un aumento della pressione interna [31].

Aumento della pressione nei seni venosi. Il miglioramento delle tecniche di venografia ha permesso in anni recenti di visualizzare l'aumento della pressione nei seni venosi in relazione ad una stenosi negli stessi [32]. Tuttavia, è stato parimenti notato che la riduzione nella pressione intracranica porta ad una risoluzione di questa stenosi, aprendo pertanto all'ipotesi per cui la stenosi non sia una causa, ma una conseguenza dell'aumento di pressione intracranica [33].

Obesità e biomarkers. In considerazione dell'elevata comorbidità fra obesità ed IIH si è a lungo ritenuto che l'eccesso di peso fosse di per sé una causa di IIH: l'ipotesi è che vi sia un effetto fisico dovuto alla compressione esercitata dalla massa addominale in eccesso a livello toracico e della colonna [34]. Tale ipotesi è supportata dal fatto che un aumento di peso nell'ordine del 5-15% sia associato al rischio di sviluppare IIH, sia in pazienti obesi che non obesi [35,36], e che una riduzione nel peso corporeo determini un miglioramento nei sintomi e segni di IIH [37]. Tuttavia, al momento attuale si ritiene poco probabile che l'eccesso di peso e di massa addominale siano cause dirette di IIH. Infatti, il valore di BMI e la pressione di apertura alla puntura lombare sono debolmente correlati fra loro [19] e solo una minima parte delle persone obese sviluppano IIH [1,3]. In aggiunta, l'analisi della "waist to hip ratio" (ovvero il

rapporto fra vita e fianchi) mostra che l'adiposità nei pazienti con IIH è prevalentemente nella parte inferiore del corpo, in contrasto all'adiposità centrale del paziente obeso "tipo", con comorbidità frequenti quali diabete ed ipertensione arteriosa [38].

Tuttavia il ruolo dell'obesità non è stato assolutamente declassato, poiché questa malattia è sempre più vista come una condizione pro-infiammatoria [39]: pertanto studi recenti hanno valutato la presenza di biomarker di infiammazione nel siero e nel liquor di pazienti con IIH [40-44]. Fra questi, chemochine, leptine, interleuchina (IL)-1, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-1 β , tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ) e Bande Oligoclonali.

1.4 Qualità della vita, disabilità e profilo psicosociale

In virtù delle diverse componenti e sintomi della malattia, è esperienza comune che i pazienti con IIH riportino riduzioni di qualità di vita e del tono dell'umore [45]. La qualità di vita, nei diversi studi, è stata prevalentemente misurata mediante il questionario SF-36 [46] e mediante il 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) [47]. Il questionario SF-36 valuta, mediante 36 item, otto concetti generali legati all'influenza che una patologia può avere nella vita quotidiana e che sono sintetizzati in due composite score (physical composite score-PCS e mental composite score-MCS): questi composite score sono norm-based ed hanno media 50 e deviazione standard 10, ed a punteggi elevati corrisponde una maggior qualità di vita. IL NEI-VFQ-25 consiste di 25 item mediante i quali ai pazienti viene chiesto di valutare la gravità di un particolare sintomo visivo o di un'attività quotidiana, ad esempio leggere un giornale il cui testo sia stampato a grandezza normale o guidare. Il punteggio del composite score di NEI-VFQ-25 ha un range 0-100, ed a punteggi maggiori corrisponde una migliore qualità di vita collegata alla funzione visiva.

I risultati degli studi finora pubblicati mostrano che i pazienti con IIH hanno un'importante riduzione nella loro qualità di vita [35,48-50]. I risultati mettono in luce aspetti complementari ed in parte contrastanti. Da un lato, la qualità di vita di questi pazienti è

influenzata dalla presenza di obesità, specificamente per quanto riguarda gli aspetti mentali misurati da MCS [35], e la riduzione di peso ha determinato un miglioramento della qualità di vita [48]: tuttavia, in altri studi l'obesità non è risultata indipendentemente associata alla qualità di vita [49,50]. Parallelamente, è stata identificata una relazione fra presenza di cefalea e ridotta qualità di vita [49,50]. Infine, gli studi che hanno applicato il questionario NEI-VFQ-25 hanno mostrato che la riduzione nella qualità di vita dei pazienti con IIH è maggiormente compromessa di quella di pazienti con altre patologie di tipo oftalmologico [35,50].

I correlati psicosociali in questa patologia, in particolare ansia e depressione, sono stati sostanzialmente non esplorati nella maggior parte degli studi. In un primo studio, i pazienti con IIH hanno riportato livelli di ansia – sia di stato che di tratto – superiori alla norma dei controlli sani [50]. Il medesimo risultato è stato osservato in un secondo studio, in cui i pazienti con IIH hanno riportato livelli di ansia superiori a quelli di controlli sani, ma non differenti rispetto a quelli di pazienti con cefalea [51].

I livelli di deflessione del tono dell'umore sono stati valutati in due studi. Nel primo studio [50] i pazienti hanno riportato un punteggio medio al Beck Depression Inventory, seconda versione (BDI-II) suggestivo di una rilevante deflessione dell'umore (media 17.6, DS 13.2). Nel secondo [52], il punteggio al BDI-II a livello di gruppo non era indicativo di una rilevante deflessione del tono dell'umore (media 10.4, DS 7.2): il 27% dei pazienti arruolati a cui la diagnosi di IIH è stata confermata ed il 33% di coloro a cui la diagnosi non è stata confermata avevano un punteggio suggestivo di depressione. Quest'ultimo studio ha inoltre valutato, per la prima volta, la presenza di un disturbo del comportamento alimentare noto come Binge Eating Disorder (BED) in pazienti con IIH¹: nel 15% di questi pazienti è stato diagnosticato il BED, con una chiara relazione fra la presenza di questo disturbo e la pressione intracranica (media 350.0, DS 52.0 vs. media 266.2, DS 57.1; $P=.012$), in assenza di differenze rispetto al BMI (media 36.5, DS 6.0 vs. media 35.7 DS 3.1).

¹ Lo studio relativo alla presenza di BED nei pazienti con IIH sarà descritto in dettaglio nella sezione sperimentale dell'elaborato, quarto capitolo.

1.5 Trattamento

Il trattamento dell'IIH è di tipo farmacologico, nutrizionale e chirurgico: il follow-up è prevalentemente neurologico e neuro-oftalmologico, sebbene vi siano raccomandazioni per una presa in carico multidisciplinare a cui possano partecipare anche psicologi e dietisti [1].

Terapie farmacologiche.

Il principio attivo di prima scelta è l'Acetazolamide, una molecola che agisce come inibitore dell'enzima anidrasi carbonica, con effetto sulla produzione di liquor nel plesso coroideo [53]. Una recente review Cochrane [54] ha analizzato due RCT sull'uso di Acetazolamide in pazienti con IIH [55,56]. In entrambi gli studi, l'outcome principale è stato identificato nel miglioramento dell'acuità visiva ed il trattamento è stato Acetazolamide Vs. placebo, ed in entrambi gli studi al farmaco (o placebo) è stato anche aggiunto un programma di riduzione del peso corporeo. In entrambi gli studi, il miglioramento della funzionalità visiva è stato simile fra i due gruppi. Per quanto riguarda il peso, sembra esserci un maggior decremento nei pazienti che hanno assunto Acetazolamide in entrambi gli studi mentre, per quanto riguarda la riduzione della pressione intracranica, questa è stata valutata in uno solo dei due studi [56] ed il risultato è nella direzione di una maggior riduzione nei pazienti trattati con Acetazolamide. La conclusione dei revisori Cochrane, tuttavia, è stata che vi è insufficiente evidenza per raccomandare o rigettare l'efficacia di Acetazolamide o di altri trattamenti per IIH. Uno dei problemi rispetto all'uso di Acetazolamide è legato ai suoi effetti collaterali, che comprendono nausea, vomito, disgeusia e parestesie, in particolare alle mani.

Il Furosemide, un farmaco con azione diuretica, è spesso utilizzato in alternativa all'Acetazolamide, ma non vi è una chiara evidenza di un suo effetto, quantomeno negli adulti: in popolazioni pediatriche, tuttavia, sembra aver avuto un effetto benefico in associazione con Acetazolamide [57,58].

L'ultimo farmaco generalmente utilizzato in pazienti con IIH è il Topiramato, un antiepilettico utilizzato anche nella profilassi dell'emicrania cronica. Uno studio open-label ha mostrato che il Topiramato ha la medesima efficacia di Acetazolamide rispetto al deficit di campo visivo, ed ha efficacia maggiore sulla riduzione di peso [59]: tuttavia, l'assenza di un gruppo di controllo con placebo non ha permesso di valutare in che misura il miglioramento fosse riferibile anche ad una remissione della malattia. Il vantaggio del Topiramato risiede nel suo ampio spettro di azione: contribuisce a ridurre le cefalee, ha un'azione soppressiva sull'appetito ed ha un leggero effetto come inibitore dell'enzima anidrasi carbonica. Il profilo relativo agli effetti collaterali è simile a quello di Acetazolamide, ma in aggiunta può determinare effetti negativi sul funzionamento cognitivo e del tono dell'umore, ed è controindicato in gravidanza [60,61].

Riduzione del peso corporeo.

Una riduzione del peso corporeo è sostanzialmente sempre indicata ai pazienti con IIH, anche in considerazione dei benefici ad ampio spettro di tale riduzione in popolazioni che sono tendenzialmente in sovrappeso se non francamente obese. Tale indicazione è basata sia su case series che su studi retrospettivi, nei quali è stato osservato che una riduzione del peso corporeo è associata ad un miglioramento dei sintomi di IIH, riduzione del papilledema e miglioramento della funzione visiva [62-64], ed è stata confermata in studi prospettici. In un primo studio i pazienti sono stati sottoposti ad un regime fortemente ipocalorico (425 kcal/die) per tre mesi ed è stato osservato un calo medio del 15% del peso corporeo e 6 punti di BMI: tale calo ha determinato una grande riduzione nella pressione intracranica (mediamente, 80mmH₂O), ed un miglioramento di cefalea e papilledema [65]. In un secondo studio prospettico, un'analisi post-hoc relativa alla quantità di peso perso in un periodo di tre mesi ha evidenziato che i pazienti che avevano perso più del 3.5% del peso corporeo sono andati incontro ad una forte riduzione della pressione intracranica (mediamente, 145mmH₂O) [66]. I dati di questi studi supportano pertanto l'utilità del calo ponderale per alleviare la sintomatologia in questi pazienti.

Terapie Chirurgiche.

Vi sono due principali approcci chirurgici, generalmente praticati in setting neurochirurgico, per il trattamento dell'IIIH: la decompressione delle guaine del nervo ottico (optic nerve sheath fenestration – ONSF) e la diversione peritoneale del liquor (CSF diversion o shunting). In aggiunta a questi, vi sono le procedure di chirurgia bariatrica, il cui scopo è la riduzione drastica del peso corporeo. Non esistono studi che abbiano dimostrato la superiorità di una tecnica sull'altra, come evidenziato da una recente review sulle tecniche chirurgiche [67]: pertanto la scelta nell'opzione chirurgica dipende dalle caratteristiche cliniche dei pazienti, nonché dall'expertise e dall'eventuale presenza di una prassi consolidata in un dato centro.

Tali procedure sono intese a modificare il corso della malattia nel lungo periodo. Parallelamente, per la gestione relativa a situazioni di urgenza, ovvero in pazienti che presentino un peggioramento improvviso della vista, piuttosto che in condizioni particolari, quali pazienti in gravidanza o in attesa di intervento chirurgico, l'utilizzo di una o più punture lombari può essere utile allo scopo di alleviare la pressione intracranica [68-71]. Tale procedura, tuttavia, non è esente da rischi, in particolare la cefalea da ipotensione intracranica, la possibilità che vi siano delle fistole durali, con conseguente fuoriuscita di liquor, nonché il rischio di infezioni.

La decompressione delle guaine del nervo ottico (ONSF) consiste nel praticare una piccola incisione sulle meningi che racchiudono i nervi ottici, permettendo pertanto una caduta della pressione nello spazio subaracnoideo attorno ai nervi: viene considerata la tecnica di elezione per i pazienti con importanti sintomi visivi. Una recente meta-analisi, basata su una popolazione di 712 pazienti che sono stati sottoposti ad ONSF, ha evidenziato il miglioramento della vista nel 59% dei pazienti, la remissione della cefalea nel 44%, e la riduzione del papilledema nell'80% [72]. Tuttavia, il 15% dei pazienti ha dovuto essere rioperato e circa un terzo ha dovuto essere successivamente sottoposto a shunting del liquor. Uno studio ha messo a confronto il follow-up di pazienti trattati con ONSF e shunting del liquor, valutando l'esito mediante l'acuità visiva e l'ampiezza del campo visivo [73]: le procedure hanno dato esiti

sovrapponibili per quanto riguarda l'acuità visiva, mentre il miglioramento nel campo visivo è stato superiore nei pazienti trattati mediante shunting. Tuttavia, questo dato è parzialmente affidabile a causa di bias di selezione e mancanza di randomizzazione.

Lo shunting peritoneale è una procedura mediante la quale viene inserito un catetere di drenaggio del liquor dalla zona lombare della colonna dentro la cavità peritoneale (shunt lombo-peritoneale), oppure dai ventricoli cerebrali sempre nel peritoneo (shunt ventricolo-peritoneale). Il liquor viene pertanto fatto defluire dalla sua sede naturale all'interno del peritoneo, dove viene assorbito [74]. Non vi sono studi che abbiano valutato prospetticamente la superiorità di una procedura sull'altra. Alcune serie retrospettive indicano che, entro due anni dall'intervento, i sintomi visivi in pazienti trattati mediante shunting migliorano in circa il 50% dei casi e la cefalea nel 20% dei casi circa [75-77]. Tuttavia almeno un paziente su due deve effettuare una revisione dell'intervento (e uno su tre va incontro a ripetute revisioni) principalmente a causa di ostruzioni nella valvola dello shunt, e possono insorgere complicazioni legate a dolore addominale e infezioni del liquor. Per questo motivo, questo tipo di opzione è considerata come l'ultima possibilità terapeutica in casi in cui sia la terapia farmacologica che la riduzione del peso sono state inefficaci, ed il paziente manifesta un rapido peggioramento della vista.

Le opzioni di chirurgia bariatrica hanno lo scopo di indurre una forte riduzione del peso nei pazienti obesi: una meta-analisi basata su oltre 7000 pazienti con BMI>35 ha mostrato che la tecnica di bypass gastrico ha determinato una riduzione del 62.5% del peso in eccesso, mentre con il bendaggio gastrico regolabile tale riduzione è stata del 49.9% [78]. Queste procedure sono pertanto di grande interesse per chi si occupa di IIIH e rappresentano una importante opportunità per i pazienti: tuttavia, non esistono trial randomizzati e controllati che ne abbiano valutato l'efficacia a lungo termine. Lo studio più interessante è attualmente una revisione di letteratura che ha analizzato 11 paper (fra cui 6 single-case report) per un totale di 62 pazienti [79]. I dati di questa review mostrano che, nel complesso, i sintomi sono andati in remissione nel 92% dei casi. Nel 97% dei pazienti si è osservata una risoluzione del papilledema e nel 92% una risoluzione

totale o pressoché totale del deficit campimetrico. La riduzione della pressione liquorale post-intervento è stata di 254mmH₂O, ma i dati sono relativi a soli 13 pazienti. Il calo del BMI è stato di 16 punti, decisamente superiore a quanto osservato nei pazienti sottoposti a dieta ipocalorica (6 punti di BMI) [65] ed a quanto osservato nei pazienti inclusi nel trial IIHTT (3.3 punti di BMI) [56].

1.6 Una visione d'insieme sull'IIH: cosa è meritevole di approfondimento?

Come mostrato in questa sezione introduttiva, vi sono moltissimi aspetti non chiari nella patogenesi e nel decorso di questa malattia. La diagnosi stessa non è definita con criteri universalmente riconosciuti ed accettati, sia per quanto riguarda il limite inferiore di pressione del liquor (200 o 250 mmH₂O), sia per quanto riguarda la presenza di segni e sintomi associati che devono essere presenti per poter porre la diagnosi. In primis il papilledema, la cui assenza non permetterebbe di porre la diagnosi (a meno che non sia presente la paralisi del VI nervo cranico oppure un numero congruo di segni radiologici). Secondo i più recenti criteri proposti da Friedman e colleghi [17], in assenza di questi due reperti clinici la diagnosi di IIH non dovrebbe essere formalmente posta, ma solo ipotizzata, indipendentemente dal valore della pressione. Tuttavia, il più importante studio al mondo sull'IIH, lo studio NORDIC-IIHTT (di cui, fra l'altro, la stessa Friedman fa parte) ha definito dei criteri meno rigidi, che accettano pressione anche fra 200 e 250mmH₂O e permettono di porre la diagnosi anche in assenza di papilledema e paralisi del VI nervo cranico, ma in presenza di segni e sintomi radiologici [20]².

Dunque, cosa è noto rispetto a questa malattia e cosa è tuttora da chiarire? Gli elementi su cui vi è la maggior convergenza sono paradossalmente legati alla presentazione clinica, specificamente la maggior prevalenza nel sesso femminile, la compresenza dell'obesità, dei problemi legati alla vista – sebbene con caratteristiche molto differenti che comprendono papilledema, neuropatia del nervo ottico, oscuramenti visivi transitori, fosfeni, riduzione del

² Questi sono i criteri adottati in questo elaborato, in particolare con riferimento al secondo ed al terzo esperimento, mentre nel primo sarà effettuato un confronto fra i due criteri diagnostici in relazione alla presenza di segni e sintomi clinici di rilievo.

campo visivo – nonché la presenza di cefalea, prevalentemente di tipo emicranico. Questi elementi dovrebbero poter guidare verso l'identificazione di una categoria di persone a rischio, ovvero giovani donne obese, che soffrano di cefalea ed abbiano sperimentato problemi di tipo visivo? Purtroppo no, o comunque in minima parte. Infatti, obesità e cefalea sono malattie molto diffuse – in Europa, circa il 53% della popolazione adulta soffre di qualche forma di cefalea, e questo dato sale al 61% fra le donne [80], ed il 17% è obeso (18% fra le donne) [81] – mentre la prevalenza della IIH è al di sotto dello 0.1%. Dunque, è necessario affinare la capacità di identificare le persone che possono essere a rischio di sviluppare IIH e, per far ciò, è necessario in primis comprendere in che misura i diversi segni e sintomi che suggeriscono la presenza di IIH siano effettivamente associati alla diagnosi: questo è l'obiettivo del primo esperimento che viene riportato in questo elaborato.

Gli stessi elementi per i quali vi è una buona convergenza di opinione, tuttavia, aprono nuove domande di ricerca. A mio avviso, una di quelle maggiormente interessanti è legata al ruolo dell'obesità. I dati di ricerca dimostrano che vi è una connessione fra le variazioni di peso e le modificazioni dell'IIH: in particolare i pazienti che mediante dietoterapia o chirurgia bariatrica hanno ridotto drasticamente il loro peso sono andati incontro ad un miglioramento notevole rispetto alla gravità di malattia, così come i pazienti in cui è stato osservato un aumento di peso sembrano avere un maggior rischio di sviluppare IIH, o di avere delle recidive dopo un periodo di remissione. Tuttavia, il motivo per cui vi è quest'associazione non è assolutamente chiarito e vi sono ipotesi differenti: l'effetto “meccanico” di compressione della massa grassa sulla colonna, reso debole dalla limitata relazione fra BMI e valore di apertura alla puntura lombare; il ruolo dell'obesità come condizione pro-infiammatoria, assieme alla crescente evidenza relativa alla presenza di biomarker di infiammazione nel liquor di questi pazienti.

Una certa quota di pazienti obesi (fino al 41.7% [82]) soffrono di un disturbo del comportamento alimentare noto come Binge Eating Disorder (BED), che è strettamente associato al livello di BMI [79]: questi pazienti non solo hanno tendenzialmente un livello di

BMI superiore a 40 che li classifica come “grandi obesi”, ma presentano inoltre un’importante comorbidità con patologie di tipo psichiatrico e sono a rischio di sviluppare cefalea cronica (OR: 2.3; 95% IC: 1.7–3.3) [82]. La valutazione del BED è piuttosto importante per il trattamento dell’obesità, in quanto questi pazienti – più di altri – devono affrontare un percorso terapeutico in cui le componenti mediche, chirurgiche e psicologiche sono fortemente interconnesse [84,85]. Tuttavia, ad esclusione di un unico articolo, non esiste letteratura rispetto all’impatto del BED nei pazienti con IIH: ciò dimostra quanto sia importante l’integrazione di competenze differenti nei pazienti con IIH, poiché il focalizzarsi unicamente sulle caratteristiche neurologiche, neuroradiologiche e neuro-oftalmologiche limita la comprensione delle caratteristiche comportamentali che sono tipiche dei soggetti obesi.

Un secondo elemento su cui vi è poca letteratura corrisponde alla valutazione dell’impatto di IIH sulla vita quotidiana dei pazienti. I dati di letteratura mostrano che i pazienti con IIH hanno una qualità di vita compromessa, con risultati contrastanti: la relazione con l’obesità non è costante nei diversi studi, mentre sembra più coerente l’impatto della cefalea. Le tematiche relative a tono dell’umore e stato d’ansia sono, al contrario, poco esplorate ed indicative di una compromissione di questi due tratti psicologici. Infine, non esistono, a mia conoscenza, studi che abbiano indagato la disabilità di questi pazienti con uno strumento di valutazione specifico: è questo l’obiettivo del terzo esperimento qui descritto, ovvero descrivere la disabilità nei pazienti con IIH mediante il WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) [86], uno strumento di valutazione per la disabilità di comprovato valore e valido per descrivere la disabilità in popolazioni con malattia croniche [87], e valutare i suoi correlati comprendendo i principali segni e sintomi, il livello di BMI, tono dell’umore e stato d’ansia.

In questo elaborato saranno pertanto presentati i risultati di tre differenti studi osservazionali. Ritengo che tale approccio alla ricerca sia particolarmente utile in una patologia come questa, in cui la bassa prevalenza e la difficoltà nell’arruolare ampi gruppi clinici rendono difficile la conduzione di grandi trial randomizzati e controllati. Tale approccio alla ricerca

evidentemente limita il livello di evidenza che si può generare: tuttavia, l'analisi retrospettiva delle variabili può permettere di generare risultati preliminari, e quindi ipotesi di ricerca, che sono necessari per definire il numero di variabili ed ipotizzarne l'andamento nel tempo. Questi elementi sono imprescindibili per poter pianificare studi prospettici in cui la dimensione campionaria sia calcolata a priori.

Capitolo 2

Le variabili cliniche comuni ai tre studi

2.1 Nota metodologica introduttiva

In questo elaborato vengono presentati tre studi parzialmente differenti fra loro, ma che comprendono una serie di variabili in comune. Queste comprendono principalmente le variabili cliniche, radiologiche e neuro-oftalmologiche che sono state utilizzate per definire i diversi outcome ed i predittori. In questa sezione sono quindi presentate le variabili comuni ai tre studi.

2.2 Variabili antropometriche e demografiche

La principale variabile antropometrica è l'indice di massa corporea (BMI – body mass index). Il BMI è un numero calcolato sulla base del peso corporeo in kg e dell'altezza in metri, secondo la formula $BMI = \text{kg}/\text{m}^2$. Un indice di BMI <18.5 è indicativo di sottopeso, un BMI compreso fra 18.5 e 24.9 è indicativo di normopeso, un BMI compreso fra 25 e 29.9 è indicativo di sovrappeso, ed un $BMI \geq 30$ è indicativo di obesità. Il livello di obesità viene ulteriormente distinto in tre gradi: grado I, BMI 30 – 34.9; grado II 35 – 39.9; grado III, $BMI \geq 40$ (obesità patologica) [88]. Come variabili demografiche sono state utilizzate età e sesso.

2.2 Variabili neurologiche

Le variabili neurologiche di interesse comprendono la presenza di cefalea, la paralisi del VI nervo cranico, la presenza di tinnito e vertigini, ovvero quelle variabili che sono ritenute suggestive di IIH anche in assenza di papilledema [20], e la pressione intracranica del liquor.

La presenza di cefalea è stata diagnosticata sulla base dei criteri della International Headache Society nella International Classification of Headache Disorders (ICHD), versione II (fino al 2013) [89] e III-beta (dal 2013 in avanti) [90]. Nella maggior parte dei casi, si tratta di un cefalea di tipo emicranico (Codice 1.1 e 1.2 in entrambe le classificazioni), quindi con dolore

unilaterale e pulsante, accompagnata da sintomi associati quali nausea, vomito, fonofobia e fotofobia. Può essere presente l'aura emicranica, ovvero un insieme di sintomi neurologici reversibili che anticipano la fase di dolore emicranico, generalmente di tipo visivo (ad esempio, scotomi scintillanti, visione di lampi di luce, deformazioni degli oggetti oppure emianopsia, ovvero l'oscuramento di metà campo visivo), più raramente di tipo stenico e sensitivo (parestesie), o linguistico con disturbi della parola (afasia transitoria).

Nel caso in cui la cefalea sia presente per più di 15 giorni al mese su base trimestrale, la diagnosi diventa di emicrania cronica (codice 1.5.1 nella seconda e 1.3 nella terza versione della classificazione ICHD). Tale patologia rappresenta il decorso negativo dell'emicrania "episodica" ed è frequentemente associata all'abuso di farmaci sintomatici: più di 15 assunzioni al mese per quanto riguarda gli antidolorifici non-steroidi, più di 10 assunzioni al mese per triptani, oppioidi, ergot-derivati e per le situazioni – molto frequenti – di abuso congiunto di più classi farmacologiche (codice 8.2 in entrambe le classificazioni, Medication-overuse headache – MOH).

Il VI nervo cranico, nervo abducente, innerva il muscolo retto laterale e, assieme a due altri nervi cranici (il nervo oculomotore ed il nervo trocleare, III e IV nervo cranico) contribuisce alla mobilità dell'occhio. Nello specifico, la paralisi del VI nervo cranico impedisce il controllo di parte della muscolatura estrinseca dell'occhio che governa i movimenti orizzontali, provocando strabismo convergente.

Il tinnito, o acufene, rappresenta un sintomo neurologico funzionale caratterizzato dalla sensazione di udire un suono che si genera nell'orecchio in assenza di uno stimolo sonoro. Può essere di qualità tintinnante, come un campanello, ma più frequentemente viene percepito come un fischio, un fruscio o un ronzio.

Le vertigini costituiscono un sintomo della sensibilità spaziale che consiste nella sensazione che il corpo si sposti rispetto all'ambiente circostante, oppure che l'ambiente

circostante si sposti rispetto al corpo. Può essere accompagnato dalla sensazione di spostamento degli oggetti presenti nel campo visivo ed è spesso associato a sensazioni di nausea e vomito.

La pressione intracranica del liquor viene misurata mediante rachicentesi, una procedura chirurgica moderatamente invasiva attraverso la quale un ago specifico collegato ad un manometro viene infilato nella colonna vertebrale del paziente. Il paziente viene posizionato in decubito laterale con le braccia a tenere le ginocchia raccolte (ovvero in posizione fetale): tale procedura permette di iperflettere la colonna vertebrale ed esporre al massimo l'area su cui intervenire. Generalmente, la puntura viene eseguita fra la quarta e la quinta vertebra lombare o fra la quinta vertebra lombare e la prima vertebra sacrale. Una volta inserito l'ago si rileva la pressione di apertura, che dovrebbe corrispondere alla pressione normalmente presente all'interno dello spazio subdurale. Il prelievo del liquor non avviene per aspirazione, ma semplicemente aspettando la fuoriuscita dello stesso in maniera naturale, quindi per caduta spontanea: una volta prelevati 7-10 cl di liquor, si misura la pressione di chiusura. A seguito della procedura viene prescritto che il paziente mantenga una posizione distesa per evitare l'insorgenza di forte cefalea per almeno 24 ore, e che si idrati abbondantemente.

2.4 Variabili neuro-oftalmologiche

Le variabili neuro-oftalmologiche di interesse sono variabili connesse alla funzione visiva, quindi includono la riduzione del visus, restrizione del campo visivo, la presenza di TVO, ovvero momenti in cui la vista è temporaneamente oscurata, papilledema e neuropatia ottica.

L'acuità visiva (o visus) è misurata mediante la tavola di Snellen, che permette di misurare l'acuità visiva mediante 11 linee in cui le lettere C, D, E, F, L, O, P, T, Z sono riportate con misura decrescente dall'alto verso il basso. L'acuità visiva misurata mediante la tabella viene successivamente trasformata in decimali e la presenza di una menomazione visiva è stata identificata come un'acuità visiva corretta (BCVA, best corrected visual acuity) inferiore a 1.0: questo identifica persone che, neanche mediante correzione della vista mediante lenti, sono in

grado di riconoscere correttamente le lettere della tabella di Snellen corrispondenti all'ottava linea. La presenza di TVO è, al contrario, principalmente basata sull'anamnesi, ed è tendenzialmente condivisa fra neurologi e neuro-oftalmologi. La valutazione del deficit di campo visivo viene effettuata mediante perimetria automatica standardizzata (Standardized Automated Perimetry-SAP, Humphrey 30-2) e permette di ottenere un indicatore definito Perimetral Mean Deviation (PMD). Questo indica quanto il campo visivo sia limitato in estensione, ovvero quanto gli oggetti presenti nella periferia del campo non siano visti dal paziente, ed è un valido indicatore per monitorare i pazienti con IIH poiché un miglioramento in questo parametro è associato ad una positiva risposta al trattamento ricevuto [91]. Per gli scopi di questo elaborato è stata identificata la presenza di una menomazione delle funzioni della vista nei casi in cui al paziente sia registrato un deficit di campo visivo, una BCVA inferiore a 1.0, oppure nei casi in cui il paziente ha riportato frequenti TVO nel mese precedente al ricovero.

Il papilledema viene identificato dal neurologo e confermato dal neuro-oftalmologo mediante analisi del fondo oculare. La severità del papilledema viene misurata con la scala di Frisen [92]: questa scala identifica sei stadi, da un normale disco ottico (stadio 0) fino ad un papilledema grave (stadio 5) in cui la testa del nervo ottico sporge nel bulbo oculare. Ai fini di questo studio, la presenza di papilledema coincide con un papilledema di grado 2 (oscuramento di tutti i bordi del disco ottico, elevazione del bordo nasale ed alone completo peripapillare). La Figura 1.A mostra un'immagine di fondo oculare senza papilledema, la Figura 1.B di un'immagine con un papilledema moderato, in cui si osserva l'oscuramento di tutti i bordi del disco, un alone completo peripapillare ed un versamento di sangue.

La neuropatia ottica viene indagata mediante Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT, OptoVue), che permette di identificare il parametro average peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer thickness (RNFL), ovvero lo spessore delle fibre del nervo ottico [93]. Un valore di average RNFL compreso fra 100 e 119.9 è indicativo di

normalità, un valore superiore a 120 è indicativo di neuropatia ottica e un valore inferiore a 100 indica atrofia del nervo ottico.

Figura 1.A: Fondo oculare senza papilledema

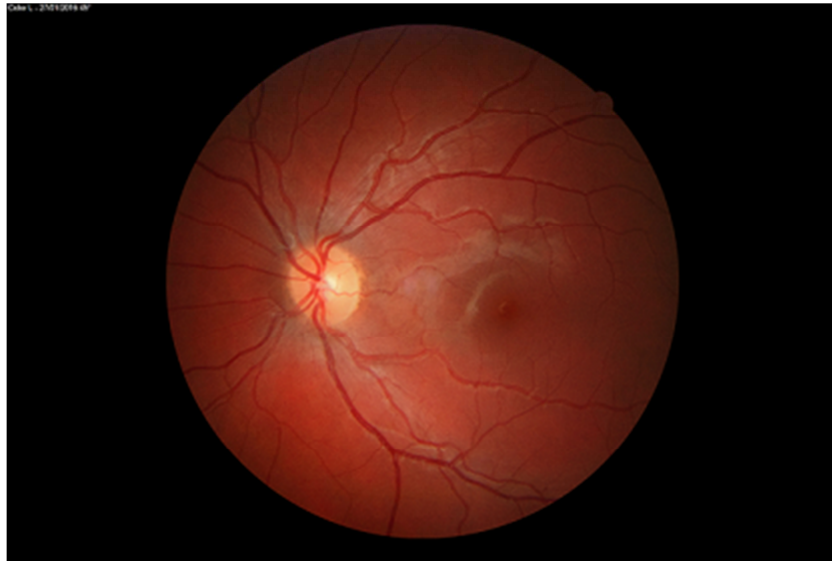
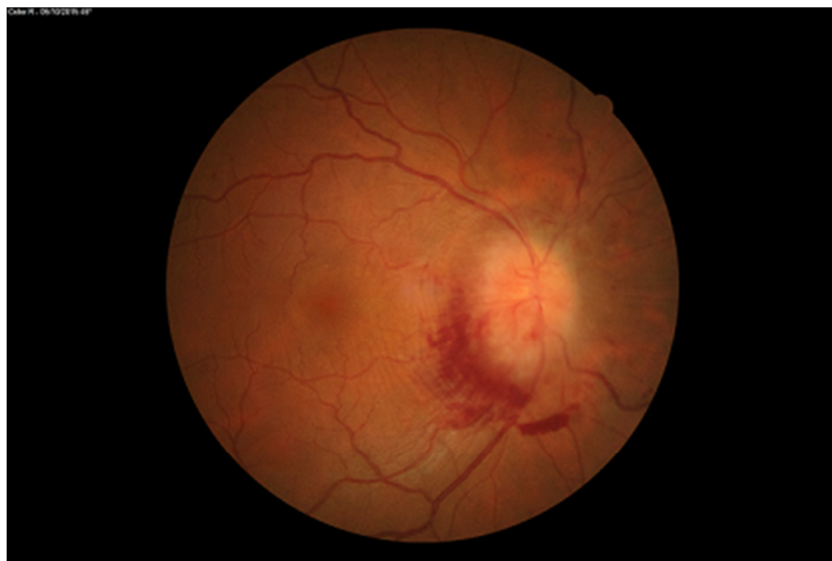


Figura 1.B: Fondo oculare con papilledema grave



2.5 Le variabili neuro-radiologiche

Per quanto riguarda il quadro di neuroimaging, è importante ricordare che non esistono segni ritenuti chiaramente patognomonici di IIH e la risonanza magnetica dell'encefalo può essere del tutto normale. In letteratura sono noti però alcuni reperti più comuni visibili nell'esame di RM encefalo convenzionale e mediante venografia e legati all'aumento della

pressione intracranica [21-24], che includono i seguenti elementi: 1) quadro di sella vuota o parzialmente vuota; 2) distensione dello spazio periottico subaracnoideo, 3) appiattimento posteriore dei globi oculari, 4) stenosi o riduzione del flusso a livello dei seni venosi intracranici (visibile mediante venografia), 5) decorso tortuoso dei nervi ottici, 6) protrusione della testa del nervo ottico nella cavità vitrea. Di questi, tuttavia, solo i primi quattro sono ritenuti dei marker diagnostici, che possono permettere di porre la diagnosi di IIH anche in assenza di papilledema o paralisi del VI nervo cranico secondo Friedman [17]. Ai fini delle analisi si riporterà la presenza/assenza di ciascun segno. Le figure che seguono mostrano delle immagini di risonanza magnetica e di angio-RM che, sulla base di dati preliminari raccolti nel nostro centro³, mostrano gli elementi più frequentemente associati ad IIH.

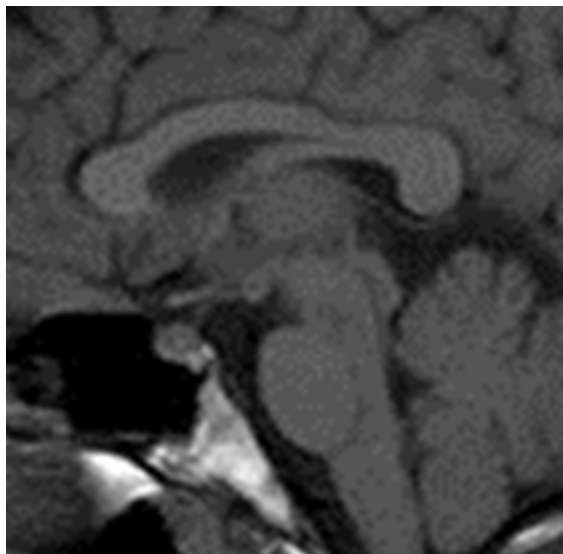
La Figura 2.A mostra un'immagine del quadro di sella vuota (il contorno bianco indicato dalla freccia è il liquor in eccesso che riduce lo spazio a disposizione dell'ipofisi), mentre la Figura 2.B mostra un quadro di sella normale. Il quadro di sella vuota è stato riportato nel 75% dei casi nei nostri dati preliminari.

Figura 2.A: Quadro di sella vuota (piano sagittale)



³ Ci si riferisce ai dati di un poster presentato al convegno Stresa Headache Seminar 2015 (28-30 Maggio 2015). Chiapparini L, et al. MRI findings in idiopathic intracranial hypertension (IIH): results in 60 Italian patients. *Neurol Sci* 2015;36:S178-S179.

Figura 2.B: Quadro di sella normale (piano sagittale)



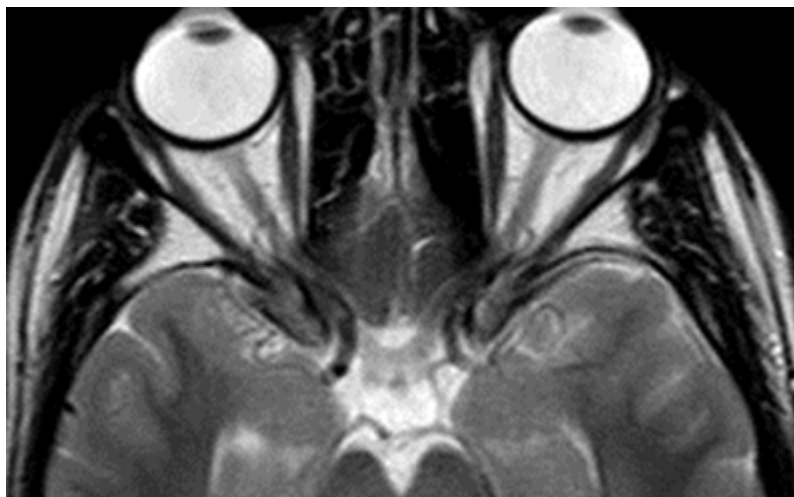
La Figura 3.A mostra un quadro di distensione dello spazio periottico subaracnoideo (si noti l'area di colore bianco intenso al di sotto del globo oculare, che indica la presenza di liquor in eccesso), con tortuosità del nervo ottico ed appiattimento del globo oculare. Questi segni sono stati osservati rispettivamente nel 77%, nel 40% e nel 57% dei casi nei nostri dati preliminari.

Figura 3.A: Distensione dello spazio periottico subaracnoideo con tortuosità del nervo ottico ed appiattimento del globo oculare (piano trasversale)



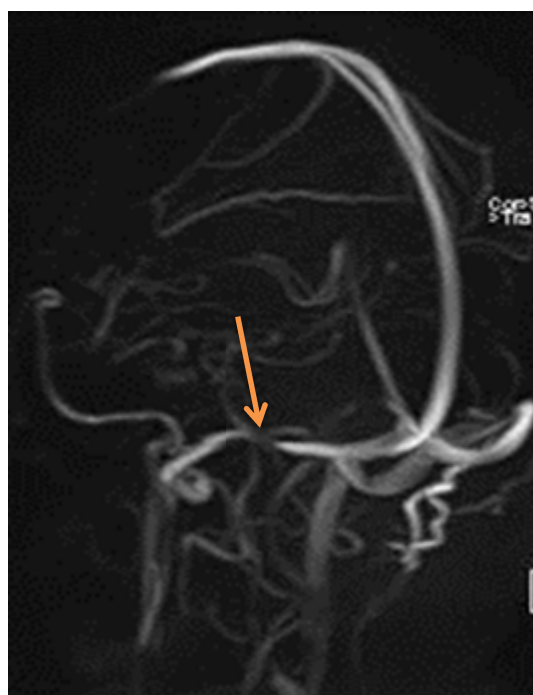
La Figura 3.B mostra una sezione trasversale in cui non vi è distensione dello spazio periottico, il nervo ha un decorso lineare ed i globi oculari non risultano appiattiti.

Figura 3.B: Normale spazio periottico subaracnoideo senza tortuosità del nervo ottico, e normale forma dei globi oculari (piano trasversale)



Infine, la Figura 4 mostra una stenosi, unilaterale in questo caso, del seno venoso trasverso: la freccia indica il punto in cui la pressione del liquor determina il restringimento nella vena con riduzione del flusso sanguigno. La stenosi del seno trasverso è stata osservata 62% dei casi nei nostri dati preliminari.

Figura 4: Stenosi del seno venoso trasverso



Capitolo 3

Quali segni e sintomi sono associati alla diagnosi di IHH? Risultati di uno studio retrospettivo monocentrico

3.1 Introduzione

Come descritto nei capitoli precedenti, la diagnosi di IHH è complicata da differenti fattori. L'elemento diagnostico imprescindibile è costituito dalla misurazione mediante puntura lombare della pressione intracranica. La procedura è moderatamente invasiva ed ha alcune controindicazioni: ad esempio non può essere effettuata in presenza di infezioni cutanee locali o di un basso livello di piastrine [94]. Possono inoltre presentarsi delle complicazioni: infezioni [95], sanguinamento [96] e soprattutto cefalea [97]. Come mostrato in una review del 2012, la post lumbar puncture headache (PLPH) si presenta con una frequenza media del 9% con ago atraumatico e del 26% con ago standard [94]. La sua prevenzione richiede riposo a letto, uso di antidolorifici (ibuprofene ed acetaminofene), ed abbondante idratazione [97]. In considerazione di tutti questi elementi, e del fatto che può causare dolore al momento dell'esecuzione, non è sorprendente che alcuni pazienti rifiutino di sottoporvisi.

In questo studio si cercherà di valutare in che misura i sintomi e segni clinici suscettivi di IHH siano poi effettivamente associati alla diagnosi, posta sia secondo i criteri NORDIC [20] che secondo i criteri di Friedman [17]. L'utilità di questo dato consiste nell'evidenziare il grado di associazione fra queste variabili, fornendo pertanto al clinico elementi aggiuntivi per discutere col paziente l'importanza di sottoporsi a questo tipo di procedura.

3.2 Metodi

Questo studio è basato sui dati retrospettivi raccolti nel periodo compreso fra gennaio 2010 e agosto 2016 presso l'UO Neurologia III – Cefalee e Neuroalgologia della Fondazione Istituto Neurologico C. Besta di Milano. I pazienti candidati all'inclusione nello studio sono

pazienti adulti ricoverati per accertamenti diagnostico-terapeutici con sospetta diagnosi di IHH: ciascuno di questi pazienti ha firmato il consenso generico di Istituto all'utilizzo dei dati clinici a fini di ricerca. Per ciascun paziente è stato utilizzato il primo dato disponibile: quindi in presenza di follow-up, è stato considerato unicamente il primo accesso. Tutti i pazienti ricoverati sono sottoposti ad un iter di valutazione comprendente i seguenti step, descritti nel Capitolo 2: visita neurologica, visita neuro-oftalmologica, risonanza magnetica ed eventuale venografia con mezzo di contrasto, misurazione della pressione intracranica mediante puntura lombare.

Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti che avessero dati incompleti per quanto riguarda i parametri antropometrici per ottenere la misura di BMI, neurologici (presenza di cefalea, paralisi VI nervo cranico, tinnito, vertigini), neuro-oftalmologici (disturbi del visus, neuropatia ottica, papilledema), ed infine neuro-radiologici (sella vuota o parzialmente vuota, distensione dello spazio periottico subaracnoideo, decorso tortuoso dei nervi ottici, appiattimento posteriore dei globi oculari, protrusione della testa del nervo ottico nella cavità vitrea). In alcuni casi la venografia può mancare per motivazioni cliniche, principalmente la non tollerabilità del mezzo di contrasto o problematiche di tipo claustrofobico (la venografia prolunga la permanenza nella risonanza per almeno 30-40 minuti): pertanto la stenosi del flusso sanguigno a livello dei seni venosi intracranici è un missing considerato accettabile, anche in virtù della sua sostanziale infrequenza.

Analisi dei dati

Sono state utilizzate statistiche di tipo descrittivo (media e 95% CI per le variabili continue; frequenze e percentuali per le variabili categoriche) per riportare le caratteristiche cliniche e sociodemografiche del gruppo di partecipanti e per descrivere le misure di outcome. Sono state utilizzate correlazioni non-parametriche per testare l'associazione fra il BMI ed il livello di pressione intracranica misurato in mmH₂O, in tutto il campione e nei sottogruppi diagnosticati secondo NORDIC e Friedman.

Per ciascuno dei segni e sintomi, è stato calcolato il livello di associazione con la diagnosi di IIH, separatamente per i criteri NORDIC e di Friedman, mediante il test del Chi-Quadro e utilizzando come misura di effect size il parametro V di Cramer. Usando un semplice conteggio, è stata creata una variabile che rappresentasse il numero totale dei segni e sintomi presenti in ciascun paziente: tale indicatore è stato messo in relazione con il livello di pressione lombare utilizzando correlazioni non-parametriche. Utilizzando i singoli valori dell'indice sviluppato, è stato calcolato il valore di cut-off rispetto alla diagnosi di IIH utilizzando la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), di cui si riporta il valore ed il 95% CI. L'area sottostante la curva ROC ed i valori di sensibilità e specificità sono stati calcolati separatamente per i pazienti diagnosticati con entrambi i criteri. Il valore corrispondente al massimo del rapporto fra sensibilità e specificità è stato selezionato come cut-off suggestivo di diagnosi. I valori di cut-off sono stati ulteriormente testati, mediante Chi-Quadro e calcolo dell'odds ratio come misura di rischio relativo, rispetto alla loro associazione con le diagnosi secondo entrambi i criteri.

In considerazione della natura prettamente descrittiva dello studio, la significatività statistica è stata definita impostando il livello per l'errore di Tipo I con $\alpha=.05$ e test a due code. I dati sono stati analizzati mediante il software PASW statistics 18.0.

3.3 Risultati

Nel periodo compreso fra gennaio 2010 ed agosto 2016 vi sono stati 119 pazienti che sono stati sottoposti a ricovero per confermare la diagnosi di IIH: due pazienti hanno rifiutato di sottoporsi alla puntura lombare (entrambi dimessi con sospetta IIH sulla base dei reperti clinici e di neuroimaging) e due pazienti non sono stati sottoposti a RM. Pertanto il campione di questo studio è composto da 115 pazienti: 65 sono stati diagnosticati secondo i criteri di Friedman e 80 secondo i criteri NORDIC. La tabella 1 riporta le principali caratteristiche demografiche ed il livello di BMI.

Tabella 1: Descrizione campione

	Campione completo (N=115)	Diagnosi NORDIC (N=80)	Diagnosi Friedman (N=65)
Sesso femminile	92 (80%)	63 (78.8%)	51 (78.5%)
Età	38.9 (36.5-41.2)	38.7 (35.8-41.6)	39.4 (36.1-42.7)
BMI	29.3 (28.1-30.4)	30.8 (29.4-32.3)	31.1 (29.5-32.8)
PL	261.5 (241.2-281.7)	304.0 (280.6-327.4)	321.8 (295.2-348.5)

Note. BMI, Body Mass Index; PL, Pressione Lombare in mmH2O.

Il livello di pressione intracranica è moderatamente correlato al BMI nel campione completo ($RHO=.315$, $P=.001$), mentre tale correlazione non è significativa nei pazienti con diagnosi NORDIC ($RHO=.017$, $P=.883$) né con diagnosi Friedman ($RHO=.020$, $P=.875$).

Tabella 2: Associazione di segni e sintomi con diagnosi IIH secondo criteri NORDIC

	IIH-NORDIC	Chi ² (P-value)	Cramer's V
Disturbi visivi (N=82)	80.5%	16.1 (<.001)	.374
Neuropatia ottica (N=38)	86.8%	8.0 (.005)	.264
Papilledema (N=56)	85.7%	13.4 (<.001)	.342
Cefalea (N=90)	66.7%	1.6 (.200)	.120
Paralisi VI nervo cranico (N=7)	85.7%	0.9 (.338)	.089
Tinnito (N=20)	85%	2.7 (.099)	.154
Vertigini (N=12)	83.3%	1.2 (.273)	.102
Sella vuota/parzialmente vuota (N=75)	76%	4.2 (.040)	.191
Distensione spazio periotico (N=81)	77.8%	8.7 (.003)	.275
Tortuosità nervo ottico (N=60)	71.7%	0.3 (.609)	.048
Appiattimento posteriore globo (N=52)	86.5%	12.9 (<.001)	.335
Protrusione nervo nella cavità vitrea (N=23)	95.7%	9.2 (.002)	.283
Stenosi venosa (N=60)	83.3%	10.7 (<.001)	.310

Le Tabelle 2 e 3 presentano i risultati del test Chi-Quadro utilizzato per valutare l'associazione fra ciascun segno e sintomo e la diagnosi di IIH. Sebbene con valori di significatività e forza di associazione differenti, ed ovviamente maggiori per la diagnosi secondo i criteri di Friedman, i risultati di questa analisi mostrano una totale convergenza rispetto all'associazione fra ciascun segno/sintomo e la diagnosi di IIH. In particolare, emerge una predominanza dei reperti neuro-oftalmologici e neuro-radiologici (ad eccezione della tortuosità del nervo ottico), mentre gli aspetti neurologici sembrano avere una minor rilevanza. È da notare che tinnito, vertigini e paralisi del VI nervo cranico costituiscono elementi alquanto infrequenti (in soli 33 casi su 115 è presente almeno uno dei tre), mentre la cefalea costituisce in assoluto il sintomo più frequente, presente in 90 pazienti su 115.

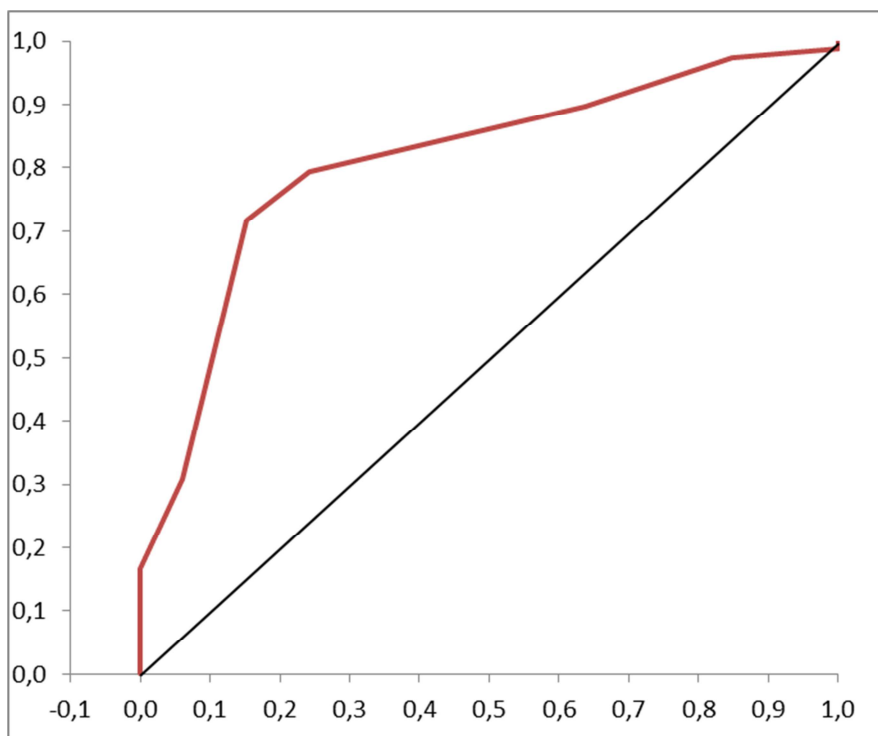
Tabella 3: Associazione di segni e sintomi con diagnosi IIH secondo criteri Friedman

	IIH-Friedman	Chi ² (P-value)	Cramer's V
Disturbi visivi (N=82)	67.1%	12.9 (<.001)	.336
Neuropatia ottica (N=38)	78.9%	11.6 (<.001)	.318
Papilledema (N=56)	76.8%	18.2 (<.001)	.398
Cefalea (N=90)	54.4%	0.7 (.394)	.080
Paralisi VI nervo cranico (N=7)	57.1%	<0.01 (.973)	.003
Tinnito (N=20)	75%	3.4 (.067)	.171
Vertigini (N=12)	58.3%	0.02 (.894)	.012
Sella vuota/parzialmente vuota (N=75)	70.7%	17.6 (<.001)	.391
Distensione spazio periottico (N=81)	70.4%	21.4 (<.001)	.431
Tortuosità nervo ottico (N=60)	56.7%	<0.01 (.974)	.003
Appiattimento posteriore globo (N=52)	80.8%	22.7 (<.001)	.444
Protrusione nervo nella cavità vitrea (N=23)	91.3%	14.2 (<.001)	.351
Stenosi venosa (N=60)	76.7%	21.1 (<.001)	.436

Il conteggio dei segni/sintomi per paziente ha un range compreso fra 1 ed 11 (media 5.8, 95% CI 5.4-6.2). Questo indice risulta ben correlato con il livello di pressione intracranica (RHO=.522, P<.001). La Figura 1 riporta la curva ROC elaborata rispetto alla diagnosi secondo i criteri NORDIC: il valore dell'area è 0.810 (95% CI: 723-897). Un punteggio ≥6 ha sensibilità

pari a 71.8% e specificità pari a 84.8%, ed un rapporto sensibilità/specificità pari a 0.846 rispetto alla conferma della diagnosi; un punteggio ≤ 4 ha sensibilità pari a 75.8% e specificità pari a 79.5%, ed un rapporto sensibilità/specificità pari a 0.953 rispetto alla non-conferma della diagnosi.

Figura 2: Curva ROC elaborata rispetto alla diagnosi basata sui criteri NORDIC

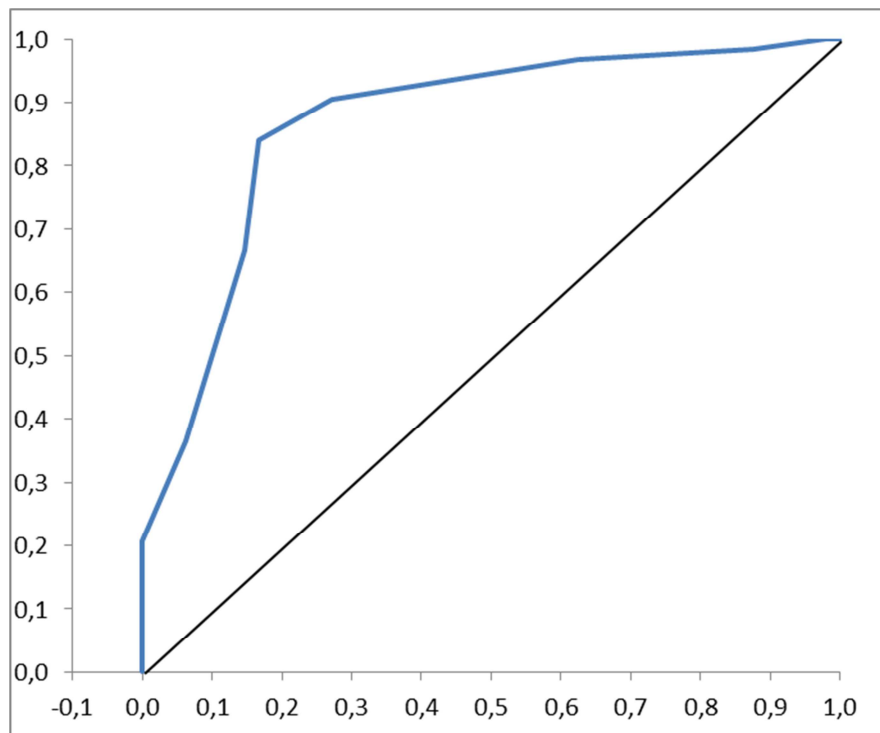


La Figura 2 riporta la curva ROC elaborata rispetto alla diagnosi secondo i criteri Friedman: il valore dell'area è 0.867 (95% CI: 797-938) ed un punteggio ≥ 7 ha sensibilità pari a 66.7% e specificità pari a 85.4%, ed un rapporto sensibilità/specificità pari a 0.780 rispetto alla conferma della diagnosi; un punteggio ≤ 4 ha sensibilità pari a 72.9% e specificità pari a 90.5%, ed un rapporto sensibilità/specificità pari a 0.806 rispetto alla non-conferma della diagnosi.

La Tabella 4 riporta il test Chi-Quadro e il valore di rischio relativo con cui sono state ulteriormente testate le associazioni fra i cut-off per la conferma della diagnosi e per la non-conferma della diagnosi secondo entrambi i criteri diagnostici. Si è deciso di procedere per la conferma utilizzando i valori più conservativi rispetto al cut-off per la conferma della diagnosi,

ovvero la presenza di almeno sette segni o sintomi, per entrambi i criteri diagnostici. Da questa analisi si può presumere con un buon margine di sicurezza che nei pazienti con almeno sette segni o sintomi la diagnosi sarà confermata, e che nei pazienti con un massimo di quattro segni o sintomi la diagnosi non sarà confermata.

Figura 3: Curva ROC elaborata rispetto alla diagnosi basata sui criteri Friedman



3.4 Discussione

Questo studio ha mostrato, per la prima volta, il livello di associazione fra i principali segni e sintomi suggestivi di IIH, valutabili prima di sottoporre i pazienti a puntura lombare, e la conferma della diagnosi secondo entrambi i criteri considerati. In particolare, due sono gli elementi di maggior rilievo. In primis, la maggior importanza dei segni neuro-oftalmologici (disturbi visivi, neuropatia ottica e ovviamente papilledema) e neuro-radiologici (sella vuota/parzialmente vuota, distensione spazio periottico, appiattimento posteriore del globo oculare, protrusione nervo nella cavità vitrea e la stenosi del terzo seno trasverso), significativamente associati alla diagnosi di IIH secondo entrambi i criteri, rispetto ai sintomi

neurologici. Secondariamente l'identificazione di un cut-off nella numerosità di questi segni: qualora siano presenti almeno sette segni o sintomi clinici, allora è ragionevole pensare che la diagnosi di IIH sarà confermata; al contrario se tale numero è inferiore o uguale a quattro, verosimilmente la diagnosi non sarà confermata.

Tabella 4: Associazione fra i cut-off e le diagnosi confermate secondo entrambi i criteri

		Diagnosi IIH NORDIC		Diagnosi IIH Friedman	
		NO (N=33)	SI (N=78)	NO (N=48)	SI (N=63)
≤ 4 segni/sintomi	NO (N=70)	8	62	13	57
	SI (N=41)	25	16	35	6
	Chi ² (P-value)	30.4 (P<.001)		47.0 (P<.001)	
	OR (95%CI)	0.08 (0.03-0.22)		0.04 (0.01-0.11)	
5-6 segni/sintomi	NO (N=80)	29	61	42	48
	SI (N=21)	4	17	6	15
	Chi ² (P-value)	1.4 (P=.234)		2.3 (P=.132)	
	OR (95%CI)	2.02 (0.62-6.55)		2.19 (0.78-6.15)	
≥ 7 segni/sintomi	NO (N=62)	29	33	41	21
	SI (N=49)	4	45	7	42
	Chi ² (P-value)	19.5 (P<.001)		30.0 (P<.001)	
	OR (95%CI)	9.89 (3.17-30.84)		11.71 (4.50-30.52)	

Questo tipo di informazione è di grande utilità per la pratica clinica quotidiana di chi si occupa di questa malattia rara e poco conosciuta. Fino ad oggi, gli studi che hanno descritto i segni e i sintomi di malattia sono stati condotti su campioni relativamente piccoli e senza mettere a confronto le caratteristiche cliniche di coloro a cui è stata confermata la diagnosi e coloro nei quali tale conferma non sussiste e che, probabilmente, presentano delle varianti anatomiche a cui non corrispondono delle variazioni funzionali nella pressione intracranica. Infatti, la maggior parte degli studi esistenti ha valutato la peculiarità dei segni, in particolare dei segni radiologici [98,99] utilizzando tuttavia disegni di ricerca tipo caso-controllo, in cui i controlli sono tendenzialmente costituiti da soggetti sani.

I dati generati da questo studio, pertanto, non solo costituiscono una conferma di quanto noto in letteratura rispetto alla presenza di disturbi della vista quali TVO e riduzione del visus o del campo visivo [7,12,100], papilledema [92,101,102], neuropatia ottica [93,103], sella vuota/parzialmente vuota [21,22,100,104,105], distensione dello spazio periotico subaracnoideo [22,105-108], appiattimento posteriore del globo oculare [22,100,104,107], protrusione nervo nella cavità vitrea [109], e stenosi del terzo seno trasverso [2,32,104,110-112], ma aggiungono il valore di marker diagnostico per ciascuno di essi.

Il vero valore aggiunto, tuttavia, risiede a mia opinione nel tentativo di definire un numero limite di segni e sintomi clinici che possono essere associati, con ampi margini di sicurezza, alla successiva conferma o meno della diagnosi di IIH. I risultati di questo studio identificano nel numero di sette questo limite minimo: i pazienti che presentano almeno sette segni o sintomi suggestivi di IIH hanno una forte probabilità di ricevere una conferma diagnostica, sia con i criteri di Friedman che con i criteri NORDIC. Al contrario, i pazienti che hanno non più di quattro segni o sintomi, verosimilmente non riceveranno la diagnosi di IIH. Infine, per coloro che hanno cinque o sei segni o sintomi, il dubbio diagnostico permane nella sua interezza.

Questi numeri sono tuttavia puramente indicativi: l'analisi qui condotta non è infatti in grado di identificare quali siano i segni che devono necessariamente essere presenti, al di là del papilledema che costituisce l'unico vero criterio diagnostico da associare alla misurazione della pressione intracranica. Tuttavia, è chiaro che un'analisi di questo tipo permette di definire una priorità nell'esecuzione della puntura lombare a fini diagnostici. In concreto, se un paziente dovesse presentare più di sette segni o sintomi e, per qualsiasi motivo, la puntura lombare non fosse fattibile o fosse rifiutata dal paziente, la relativa sicurezza permette di iniziare in ogni caso la terapia farmacologica. Al contrario, se ne presentasse meno di quattro si potrebbe posporre l'esame di qualche mese ed osservare l'andamento dei sintomi visivi e dei segni ottici. Ciò consentirebbe di limitare il ricorso alla puntura lombare quando vi siano buoni margini di

probabilità che l'esito sia indicativo di una situazione fisiologica, con conseguente riduzione dei possibili effetti collaterali per il paziente e contenimento dei costi per il sistema sanitario regionale.

I limiti di questo studio sono principalmente due. In primo luogo la natura retrospettiva ed il disegno cross-sectional dell'analisi che è stata condotta, che non permettono di definire delle relazioni causali fra i segni e la diagnosi di IIH: questa, infatti, è cambiata nel corso degli anni coperti da questo studio, il che limita l'affidabilità di un'analisi condotta unicamente sulla diagnosi riportata in cartella clinica. Per limitare al massimo possibile questo problema, le diagnosi sono state riviste a posteriori e in maniera parallela in considerazione dei due criteri diagnostici. Il secondo limite, purtroppo imprescindibile, è costituito dalla bassa numerosità campionaria: come detto, l'IIH è una patologia piuttosto rara e la casistica presentata in questo studio è basata su un periodo di oltre sei anni di arruolamento. Sarebbe stato molto interessante condurre delle analisi di tipo predittivo, ad esempio mediante una regressione logistica: tuttavia, il numero di predittori da inserire nel modello, in assenza di una ipotesi di ricerca sufficientemente affidabile, renderebbe inaffidabile il modello.

3.5 Conclusioni e prospettive future

In conclusione, questo studio ha mostrato i principali segni e sintomi associati alla diagnosi di IIH in un campione di pazienti con caratteristiche cliniche suscettive, ed ha permesso di identificare un limite minimo, pari a sei segni/sintomi, che sono fortemente associati alla diagnosi di IIH con entrambi i criteri. Tale risultato costituisce la base per ulteriori studi che possano confermare il valore di questo dato. In particolare, sarà necessario testare prospettivamente questi dati, in modo da poter evidenziare con adeguati modelli predittivi, la capacità dei principali segni e sintomi qui identificati di confermare la diagnosi di IIH. Un ulteriore passo consisterà nella valutazione degli esiti di trattamento con uno studio longitudinale adeguato, ovvero con un follow-up di almeno 12 mesi: in questo modo sarà possibile valutare il

valore predittivo di questi segni anche sull'esito del trattamento, ed eventualmente giungere ad un albero decisionale rispetto alle opzioni terapeutiche.

Capitolo 4

Impatto di obesità e Binge Eating Disorder nei pazienti con IHH

4.1 Introduzione

L'ipertensione idiopatica intracranica si riscontra prevalentemente in giovani donne obese, tanto è vero che l'incidenza annuale passa da 1-2/100 000 a 12-20 nella popolazione costituita da giovani donne obese e presenta un picco di 323/100 000 in uno studio statunitense avente come riferimento la popolazione di pazienti con grave obesità candidati alla chirurgia bariatrica [1-3]. Il fattore-peso ha una grande rilevanza per la patogenesi dell'IHH e costituisce al contempo un importante problema di sanità pubblica: il 50% circa della popolazione residente in un paese dell'OECD è obesa o in sovrappeso (ovvero ha un BMI superiore a 25), con un trend di crescita tale da far ritenere che questa percentuale possa salire al 65% entro il 2020. Si tratta di una vera e propria pandemia [113] che ha conseguenze importanti poiché un BMI elevato è associato al diabete di tipo II, a patologie cardiovascolari ed a molti tipi di tumore [114,115].

Le cause di questo aumento sono di natura multifattoriale e comprendono cause fisiologiche, quali quelle collegate a fattori genetici che tuttavia si ritiene siano responsabili di una variazione inferiore al 2% del BMI [116,117], l'interazione gene-ambiente e gene-comportamento [118], ma anche cause ambientali, ad esempio collegate alla riduzione del dispendio energetico nella vita dovuto alla crescente urbanizzazione, meccanizzazione, motorizzazione e informatizzazione delle nostre vite [119]. Tuttavia, un elemento di grande importanza è legato al mercato del cibo, ovvero alla crescente disponibilità di cibo a buon mercato, gustoso e fortemente calorico, all'avanzamento nella distribuzione che rende il prodotto finale sempre disponibile e ad un marketing del cibo che è sempre più persuasivo e pervasivo [120-124].

Linee guida recenti suggeriscono che un calo ponderale del 10%, raggiungibile modificando lo stile di vita, è un obiettivo realistico per migliorare lo stato di salute generale dei

pazienti obesi [125], e si è visto come la riduzione del peso sia un importante fattore per migliorare lo stato di malattia dei pazienti con IIH [62-66,79]. Tuttavia, il calo ponderale è complicato se i pazienti hanno comorbidità per depressione e per Binge Eating Disorder (BED) [126]. Il BED è un disturbo alimentare caratterizzato da episodi di iperalimentazione con perdita di controllo ma senza i comportamenti inappropriati di compensazione [127]. La sua prevalenza a 12 mesi nella popolazione generale è di 30-90/100 000 [82,128] ed è fortemente associato all'obesità: infatti i soggetti con BED hanno fra 4 e 10 volte la probabilità di essere obesi [82]. Fra le comorbidità dell'obesità, oltre al BED, vi sono i disturbi d'ansia e dell'umore [129,130], che sono stati osservati anche in pazienti con IIH [50-52]. Pertanto, nella valutazione del paziente con IIH può essere importante tenere in considerazione anche elementi quali il comportamento alimentare e le problematiche di ansia e tono dell'umore, proprio in virtù della stretta comorbidità con l'obesità.

Sulla base di queste premesse, ho deciso di valutare l'impatto di BED ed obesità nei pazienti con IIH, ipotizzando che la BED ed obesità fossero positivamente associati alla diagnosi di IIH e ad una pressione intracranica superiore a 200mmH₂O, alla presenza di depressione, alla diagnosi di cefalea cronica ed alla presenza di papilledema e neuropatia ottica⁴.

4.2 Metodi

Questo è uno studio osservazionale, con dati cross-sectional, in cui i pazienti sono stati consecutivamente arruolati in occasione di un ricovero mirato a confermare la diagnosi di IIH nel periodo compreso fra aprile 2013 e giugno 2016. La partecipazione allo studio è stata su base volontaria e ciascun paziente ha firmato un modulo di consenso informato alla raccolta dati. Lo studio ha ricevuto l'approvazione del comitato etico della Fondazione Istituto Neurologico C. Besta.

⁴ I risultati qui descritti costituiscono un update di quanto già riportato in un paper pubblicato sulla rivista Cephalalgia – Raggi A, Curone M, Bianchi Marzoli S, Chiapparini L, Ciasca P, Ciceri EF, Erbetta A, Faragò G, Leonardi M, D'Amico D. Impact of obesity and binge eating disorder on patients with idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia. 2016; E-Pub. DOI: 10.1177/0333102416640514. In quest'occasione, mi sono limitato alle variabili di maggior interesse rispetto a obesità, BED ed IIH.

Criteri di inclusione/esclusione

Sono stati inclusi pazienti di età superiore a 18 anni, con buona comprensione della lingua italiana e probabile diagnosi di IIH, ovvero con caratteristiche cliniche che lasciassero presupporre questa ipotesi diagnostica. Data la non omogeneità dei criteri diagnostici disponibili, l'arruolamento nello studio è stato basato sulla coesistenza di almeno uno degli aspetti clinici (cefalea, papilledema/neuropatia ottica) e almeno uno degli aspetti strumentali riconosciuti in letteratura (pregressi segni suggestivi di IIH alle immagini di risonanza oppure alla venografia, precedente misurazione superiore a 200 mmH₂O ad una puntura lombare). Sono stati inclusi anche quei pazienti che avessero ricevuto la diagnosi di IIH presso altri centri, anche in assenza di informazioni precise sul valore della pressione.

Sono stati esclusi soggetti con forme di Ipertensione Endocranica secondaria (come trombosi dei seni venosi, fistola durale, lesioni espansive intracraniche), i soggetti con disturbi cognitivi che impediscano la partecipazione ad un colloquio e la compilazione di questionari e le donne in stato di gravidanza.

Procedura

La conferma dei criteri di inclusione e di esclusione richiede l'esecuzione di esami strumentali che sono stati effettuati in ogni paziente al momento dell'inclusione nello studio, descritti in dettaglio nel secondo Capitolo dell'elaborato: visita neurologica (per valutazione cefalea e sintomi associati), visita neuro-oftalmologica (acuità visiva, campo visivo mediante perimetria automatizzata, esame oftalmoscopico del fondo oculare, OCT per neuropatia ottica), esecuzione RM encefalo e ANGIO RM intracranica venosa (venografia), misurazione della pressione intracranica con tecnica standardizzata, in decubito laterale.

La presenza di cefalea cronica è stata diagnosticata sulla base della seconda o della terza versione della International Classification of Headache Disorders [89,90]: si tratta di situazioni cliniche caratterizzate da almeno 15 giorni di cefalea al mese su base trimestrale e, nel caso di

una forma di emicrania cronica, almeno 8 di questi giorni con cefalea devono avere caratteristiche di tipo emicranico.

I pazienti hanno compilato il Migraine Disability Assessment Schedule (MIDAS) per valutare specificamente l'impatto della cefalea e che richiede circa due minuti per la compilazione [131]. Il MIDAS è costituito da cinque domande che indagano, con riferimento ai tre mesi precedenti, il numero delle giornate lavorative perse in toto e perse in parte, il numero delle giornate in cui la persona non ha svolto in tutto ed in parte le attività domestiche, ed il numero di giornate con riduzione delle attività sociali e di tempo libero. In aggiunta alle cinque domande sulle attività domestiche e lavorative, ai pazienti viene chiesto di riportare il numero di giorni in cui il mal di testa è stato presente e l'intensità media del mal di testa. Il punteggio è calcolato come somma delle prime cinque domande e varia fra 0 e 270 e sono identificate quattro categorie di impatto: minimale, punteggio 0-5; lieve, punteggio 6-10; moderato, punteggio 11-20; grave, punteggio ≥ 21 . Poiché il MIDAS è strettamente dipendente dalla frequenza delle cefalee, è facile comprendere come i pazienti con emicrania cronica si collochino prevalentemente nell'ultima categoria, con valori ampiamente superiori a 21 (in uno studio recente su pazienti con emicrania cronica, il punteggio medio del MIDAS è stato di 82.7, ed il 90.2% dei pazienti ha riportato un punteggio ≥ 21 [132]): per questo motivo, è stato proposto di dividere la quarta categoria in due, e definire l'impatto "estremo" con un punteggio MIDAS ≥ 40 , ma non vi è consenso su questo utilizzo.

La presenza di alterazioni del tono dell'umore è stata valutata mediante colloquio clinico suffragato dalla compilazione del Beck Depression Inventory, seconda versione (BDI-II) [133]. Il BDI-II è un questionario composto da 21 item, che valutano il tono dell'umore, nelle sue componenti cognitive (es: pessimismo, senso di colpa e bassa autostima) e somatiche (es: perdita di interessi e di energia, agitazione, pianto). Il punteggio totale varia da 0 a 63, e punteggi elevanti indicano elevata deflessione del tono dell'umore. Nello specifico, punteggi nel range 14-

19 indicano depressione lieve, punteggi nel range 20-28 indicano depressione moderata e punteggi ≥ 29 indicano depressione grave. Il tempo di compilazione è di circa 8 minuti.

La presenza di BED è stata valutata mediante i criteri diagnostici definiti dal DSM-5 mediante un appropriato colloquio clinico. I criteri sono i seguenti:

A - Episodi ricorrenti di abbuffate. Un'abbuffata è definita dai due caratteri seguenti:

1) Mangiare, in un periodo di tempo circoscritto (per esempio nell'arco di due ore), una quantità di cibo che è indiscutibilmente maggiore di quella che la maggior parte delle persone mangerebbe nello stesso periodo di tempo in circostanze simili.

2) Senso di mancanza di controllo sull'atto di mangiare durante l'episodio (per esempio sentire di non poter smettere di mangiare o di non poter controllare cosa o quanto si sta mangiando).

B - Le abbuffate compulsive sono associate ad almeno tre degli elementi seguenti:

1) Mangiare molto più rapidamente del normale;

2) Mangiare fino ad avere una sensazione dolorosa di troppo pieno;

3) Mangiare grandi quantità di cibo pur non sentendo fame;

4) Mangiare in solitudine a causa dell'imbarazzo per le quantità di cibo ingerite;

5) Provare disgusto di sé, depressione o intensa colpa dopo aver mangiato troppo

C - Le abbuffate compulsive suscitano sofferenza e disagio.

D - Le abbuffate compulsive avvengono, in media, almeno una volta la settimana per almeno sei mesi.

E - Non vengono usati comportamenti compensatori inappropriati e il disturbo non si riscontra soltanto nel corso di anoressia o di bulimia nervosa.

La ricorrenza delle abbuffate su base settimanale costituisce il criterio per definire la severità del BED: 1-3 abbuffate, BED lieve; 4-7 abbuffate, BED moderato; 8-13 abbuffate, BED severo; 14 o più abbuffate, BED estremamente grave.

Analisi dei dati

Sono state utilizzate statistiche di tipo descrittivo (media e 95% CI per le variabili continue; frequenze e percentuali per le variabili categoriche) per riportare le caratteristiche cliniche e sociodemografiche del gruppo di partecipanti. Le informazioni descrittive sono riportate per tutti i pazienti, e separatamente per quelli con e senza diagnosi di IIH. I dati sono stati analizzati mediante il software PASW statistics 18.0.

I pazienti sono stati categorizzati in tre gruppi: non-obesi con o senza BED (BMI<30), obesi senza BED ed obesi con BED. Per valutare l'associazione fra obesità, BED e le altre variabili di interesse – diagnosi di IIH, pressione intracranica >200mmH₂O, papilledema, neuropatia ottica, menomazione della vista, cefalea cronica e depressione – è stato utilizzato il test del Chi², la significatività statistica è stata definita impostando il livello per l'errore di Tipo I con $\alpha=.0071$ dopo correzione di Bonferroni e test a due code. Infine, per testare ulteriormente l'impatto del BED sul livello di pressione intracranica e sul BMI nei pazienti obesi con IIH, è stato testato – nel sottogruppo di pazienti con diagnosi confermata di IIH – la differenza di pressione e BMI fra pazienti obesi con e senza diagnosi di BED mediante il test U di Mann-Whitney.

4.3 Risultati

In totale, 57 pazienti sono stati arruolati per questo studio. L'età media è di 37.5 anni, 50 sono donne, e la diagnosi di IIH è stata confermata in 38 pazienti. In 7 pazienti (12.3%) è stato diagnosticato il BED: sono tutte di sesso femminile, cinque di queste sono obese ed hanno ricevuto anche la diagnosi di IIH, una non è obesa (BMI=27.3) ed ha diagnosi di IIH, la settima non è obesa (BMI=29.4) e non è stata diagnosticata come IIH (PL=170 mmH₂O). Questo dato indica che la prevalenza del BED nei pazienti con IIH è del 15.8%. La Tabella 1 riporta le principali caratteristiche cliniche e demografiche.

Tabella 5: Dati clinici e demografici

	Senza IIH (N=19)	Con IIH (N=38)	Tutti i casi (N=57)
Sesso femminile	16 (84.2%)	34 (89.5%)	50 (87.7%)
Età	39.7 (34.1-45.4)	36.3 (32.4-40.2)	37.5 (34.3-50.6)
Cefalee/3Mesi	48.1 (32.5-63.7)	44.4 (32.8-55.9)	45.6 (36.6-54.6)
Intensità dolore	6.3 (5.0-7.6)	6.3 (5.6-7.0)	6.3 (5.7-6.9)
MIDAS	58.5 (29.7-87.4)	49.1 (31.8-66.3)	52.2 (37.7-66.7)
Cefalea Cronica	9 (47.4%)	19 (50%)	28 (49.1%)
PL	168.9 (158.1-179.8)	300.1 (280.5-319.8)	256.4 (235.1-277.7)
PL >200mmH2O	3 (15.8%)	38 (100%)	41 (71.9%)
BDI-II	12.8 (8.9-16.6)	11.1 (8.5-13.7)	11.7 (9.6-13.8)
Depressione	5 (26.3%)	12 (31.6%)	17 (29.8%)
BMI	25.7 (23.9-27.5)	33.1 (31.1-35.0)	30.6 (28.9-32.3)
Obesità (BMI>30)	2 (10.5%)	25 (65.8%)	27 (47.4%)
BED	1 (5.3%)	6 (15.8%)	7 (12.3%)
Papilledema	4 (21.1%)	20 (52.6%)	24 (42.1%)
Neuropatia ottica	2 (10.5%)	13 (34.2%)	15 (26.3%)
Menomazione visiva	8 (42.1%)	23 (60.5%)	31 (54.4%)

Note. I dati sono riportati come frequenze e percentuali nel caso in cui le variabili siano categoriche, e come medie e 95% CI nel caso in cui le variabili siano continue. PL, pressione intracranica alla puntura lombare; BDI-II, Beck Depression Inventory, seconda edizione; BMI, Body Mass Index; BED, Binge Eating Disorder.

La Tabella 2 riporta l'analisi del Chi-Quadro volta a valutare l'impatto dell'obesità e dell'obesità associata a BED. In confronto ai pazienti non obesi, coloro che sono obesi, ed in particolare gli obesi con BED, hanno una maggior probabilità di avere diagnosi di IIH e pressione intracranica superiore a 200mmH2O, nonché di avere atrofia del nervo ottico.

Tabella 6: Associazione fra obesità, BED ed i rimanenti parametri clinici

	Non-Obesi (N=24)	Obesi senza BED (N=16)	Obesi con BED (N=5)	Chi-Quadro (P-value)
Diagnosi of IIIH				
NO (N=19)	17	2	0	Chi ² : 15.11 P<.001
SI (N=38)	13	19	6	
PL>200mmH2O				
NO (N=16)	16	0	0	Chi ² : 20.02 P<.001
SI (N=41)	14	21	6	
Papilledema				
NO (N=33)	15	14	4	Chi ² : 1.62 P=.445
SI (N=24)	15	7	2	
Neuropatia Ottica				
NO (N=42)	26	15	1	Chi ² : 12.72 P=.002
SI (N=15)	4	6	5	
Menomazione Visiva				
NO (N=26)	15	10	1	Chi ² : 2.93 P=.318
SI (N=31)	15	11	5	
Cefalea Cronica				
NO (N=29)	16	10	3	Chi ² : 0.16 P=.922
SI (N=28)	14	11	3	
Depressione				
NO (N=40)	24	14	2	Chi ² : 5.40 P=.067
SI (N=17)	6	7	4	

Note. IIIH, ipertensione idiopatica intracranica; PL, pressione intracranica alla puntura lombare; BED, binge eating disorder.

Tabella 7: Differenza fra pazienti con IIIH ed obesità con e senza BED rispetto a pressione intracranica e BMI

	Obesi senza BED (N=19)	Obesi con BED (N=38)	P-value
PL	280.0 (252.6-307.4)	340.0 (284.9-395.1)	.037
BMI	36.3 (34.2-38.4)	36.2 (30.4-41.9)	.703

Note. BED, binge eating disorder; PL, pressione intracranica alla puntura lombare; BMI, Body Mass Index

Infine, considerando il solo gruppo di pazienti con IIIH, si è osservato che i pazienti obesi con BED hanno un livello di pressione intracranica superiore a quello dei pazienti senza BED, ma che non vi sono differenze rispetto al valore di BMI, come mostrato nella Tabella 3.

4.4 Discussione

I risultati qui riportati confermano in buona sostanza quanto riportato nello studio pubblicato su Cephalalgia [52], in questo caso con un campione leggermente più grande: ovvero che esiste un'associazione fra obesità, BED e IIH. Infatti, in confronto ai pazienti non obesi ed agli obesi senza BED, i pazienti con obesità e comorbidità per BED ricevono più frequentemente la diagnosi di IIH ed hanno più facilmente la pressione intracranica superiore a 200mmH₂O, e presentano più frequentemente atrofia del nervo ottico, ovvero uno dei peggiori scenari del corso naturale dell'IIH.

Le implicazioni di questi risultati sono molteplici e tutte di grande rilevanza. Infatti, la presenza di BED costituisce un fattore prognostico negativo rispetto alla riduzione di peso: come mostrato in una meta-analisi che ha confrontato 388 pazienti obesi con BED e 465 senza BED sottoposti a dietoterapia, i pazienti con BED hanno perso mediamente il 2% del peso corporeo, mentre i pazienti senza BED hanno perso il 11% del peso [134]. Secondariamente, è dimostrato che una riduzione di peso produca effetti molto importanti sul miglioramento, o quantomeno sul “non ulteriore peggioramento” delle menomazioni di tipo neuro-oftalmologico [62-65,79,135]. In questo gruppo di pazienti, il BED è stato diagnosticato in sette persone: di queste, due erano in sovrappeso, di cui solo una senza diagnosi di IIH, e cinque obese e con IIH (quattro di esse con neuropatia ottica). Quindi si può ipotizzare – con tutte le cautele del caso – che la presenza del BED eserciti un effetto diretto sulla pressione intracranica e sull'atrofia del nervo ottico, indipendentemente dal livello di BMI. Verosimilmente, i pazienti con BED potrebbero essere andati incontro ad un aumento di peso nel periodo di tempo antecedente al ricovero: è noto che il comportamento tipico del binge eating, ovvero l'abbuffata compulsiva, sia esacerbato dai fattori di stress [136-140], ed un ricovero ospedaliero per accertamenti diagnostici rispetto ad una patologia come l'IIH costituisce un indubbio fattore di stress per i pazienti.

Questi risultati pongono pertanto in luce l'importanza di una gestione integrata del paziente con IIH, in cui le competenze di differenti professionisti siano rese disponibili: fra

questi, gli psicologi, gli psichiatri ed i nutrizionisti devono necessariamente essere inclusi, per poter identificare e trattare questo tipo di problematica alimentare che pone seri problemi rispetto al peso dei pazienti. Il fatto che questo risultato non sia mai stato riportato in nessuno studio è indubbiamente sintomo del fatto che molto deve essere ancora fatto per promuovere questa integrazione.

Il campione di piccole dimensioni e la natura cross-sectional dei dati costituiscono i principali limiti di questo studio, che non ha la potenza per dimostrare una relazione indipendente fra BED ed IIH, sebbene i risultati siano suggestivi in questo senso.

4.5 Conclusioni e prospettive future

In conclusione, questo studio evidenzia la prevalenza del BED nei pazienti con IIH e pone importanti spunti di riflessione per la gestione clinica di questi pazienti. Da un punto di vista operativo, è alquanto complicato valutare se e quanto i pazienti che sono trattati per IIH abbiano avuto un recente forte aumento di peso. Ci si dovrebbe basare su dati retrospettivi e riportati dai pazienti stessi, e la valutazione del peso corporeo in relazione con l'altezza – particolarmente nei soggetti obesi – non è affidabile [141-144]. Ciò che invece è più percorribile è valutare l'andamento nel lungo tempo del peso di questi pazienti obesi con BED, e la relazione fra questa variazione e la variazione nei sintomi dell'IIH.

Capitolo 5

Il profilo di disabilità dei pazienti con IHH

5.1 Introduzione

La prospettiva del paziente sul suo stato di salute, sulla qualità della sua vita o sulle difficoltà che incontra nella vita di ogni giorno è sempre più inserita negli studi clinici e descrittivi [145]. Tale prospettiva viene valutata mediante le cosiddette misure di outcome patient-reported (PROM – Patient Reported Outcome Measures), e l'utilizzo delle PROM è sempre più diffuso poiché queste misure completano la valutazione clinica sul beneficio di un intervento o sulle caratteristiche di malattia, e sono essenziali per fornire un'evidenza dell'impatto dell'intervento stesso sui pazienti in termini di stato di salute, qualità di vita collegata alla salute o disabilità [146,147]. Come già riferito nel Cap. 1, vi è poca letteratura rispetto alla valutazione dell'impatto dell'IHH sulla vita quotidiana dei pazienti, i dati sono in parte contrastanti e sono unicamente riferiti alla valutazione della qualità di vita [31,44-46]: non sono noti studi che abbiano valutato la disabilità dei pazienti con IHH mediante PROM specificamente sviluppate per misurare la disabilità.

Si farà qui riferimento alla concettualizzazione di disabilità proposta del modello biopsicosociale proprio della classificazione ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [148]. Questa definizione riconosce il ruolo congiunto dello stato di salute, ovvero del complesso delle menomazioni dovute ad una malattia, e delle caratteristiche dell'ambiente in cui la persona vive: pertanto la presenza di elementi facilitanti oppure ostacolanti [149]. Un elemento di rilievo rispetto a questa prospettiva è dato dalla pluralità di domini rispetto ai quali tale complessa relazione viene giocata, ad esempio relazioni ed interazioni di base, comunicazione, mobilità, cura di sé, lavoro. Per misurare in maniera replicabile ed affidabile il livello di disabilità in gruppi clinici, così come nelle “general populations”, l'OMS ha sviluppato uno strumento di valutazione della

disabilità, il WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) [82]. Di questo strumento esistono due differenti versioni, a 36 ed a 12-item. La prima è stata utilizzata in molti studi, sia in popolazioni con malattie croniche [83,150], che in studi di popolazione [151-153], mentre la versione a 12 item è relativamente meno usata [154,155]. La versione a 12 item permette di spiegare l'81% della varianza di quella originale a 36 item [156], ed una precedente analisi delle proprietà metriche dello strumento, in cui è stata applicata la metodologia Item Response Theory, ha mostrato che tutti gli item del WHODAS-12 discriminano in maniera adeguata i diversi livelli di disabilità [157]. I due strumenti sono sostanzialmente considerati sovrapponibili.

In quest'occasione è stata utilizzata, per la sua brevità di compilazione, la versione a 12-item del questionario – WHODAS-12 – come misura di disabilità. L'obiettivo primario di questo studio è di valutare l'impatto dell'IIH sul profilo di disabilità di un gruppo di pazienti arruolati nell'ambito di uno studio indipendente della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta. Secondariamente, si valuterà in che modo una serie di caratteristiche cliniche, ovvero i principali segni e sintomi di tipo neuro-oftalmologico, la frequenza delle cefalee, il livello di BMI ed il tono dell'umore, siano associati al livello di disabilità di questi pazienti. L'ipotesi è che la disabilità di questi pazienti possa essere collegata alle differenti componenti cliniche: le menomazioni nella vista, gli aspetti cefalalgici, l'eccesso di peso e la deflessione del tono dell'umore.

5.2 Metodologia

Lo studio è di tipo cross-sectional, ed i pazienti sono stati consecutivamente arruolati in occasione di un ricovero mirato a confermare la diagnosi di IIH nel periodo compreso fra aprile 2013 e giugno 2016. La partecipazione allo studio è stata su base volontaria e ciascun paziente ha firmato un modulo di consenso informato alla raccolta dati. Lo studio ha ricevuto l'approvazione del comitato etico della Fondazione Istituto Neurologico C. Besta.

Criteri di inclusione/esclusione

Sono stati inclusi, su base volontaria, pazienti di età superiore a 18 anni, con buona comprensione della lingua italiana e probabile diagnosi di IIH, ovvero con caratteristiche cliniche che lasciassero presupporre questa ipotesi diagnostica. Data la non omogeneità dei criteri diagnostici disponibili, l'arruolamento nello studio è stato basato sulla coesistenza di almeno uno degli aspetti clinici (cefalea, papilledema/neuropatia ottica) e almeno uno degli aspetti strumentali riconosciuti in letteratura (pregressi segni suggestivi di IIH alle immagini di risonanza oppure alla venografia, precedente misurazione superiore a 200 mmH₂O ad una puntura lombare). Sono stati inclusi anche quei pazienti che avessero ricevuto la diagnosi di IIH, anche in assenza di informazioni precise sul valore della pressione.

Sono stati esclusi soggetti con forme di Ipertensione Endocranica secondaria (come trombosi dei seni venosi, fistola durale, lesioni espansive intracraniche), i soggetti con disturbi cognitivi che impediscano la partecipazione ad un colloquio e la compilazione di questionari e le donne in stato di gravidanza.

Procedura

La conferma dei criteri di inclusione e di esclusione richiede l'esecuzione di esami strumentali che sono stati effettuati in ogni paziente al momento dell'inclusione nello studio, descritti in dettaglio nel secondo Capitolo dell'elaborato: vista neurologica (per valutazione cefalea e sintomi associati), visita neuro-oftalmologica (acuità visiva, campo visivo mediante perimetria automatizzata, esame oftalmoscopico del fondo oculare, OCT per neuropatia ottica), esecuzione RM encefalo e ANGIO RM intracranica venosa (venografia), misurazione della pressione intracranica con tecnica standardizzata, in decubito laterale.

I pazienti hanno inoltre compilato i seguenti questionari: il Migraine Disability Assessment Schedule (MIDAS) [131], il Beck Depression Inventory, seconda versione (BDI-II) [133], ed il questionario SF-36 [158]. Il WHODAS-12, infine, costituisce la variabile di outcome primario di questo studio [156].

Il MIDAS è costituito da cinque domande che indagano, con riferimento ai tre mesi precedenti, il numero delle giornate lavorative perse in toto e perse in parte, il numero delle giornate in cui la persona non ha svolto in tutto ed in parte le attività domestiche, ed il numero di giornate con riduzione delle attività sociali e di tempo libero. In aggiunta alle cinque domande sulle attività domestiche e lavorative, ai pazienti viene chiesto di riportare il numero di giorni in cui il mal di testa è stato presente e l'intensità media del mal di testa. Il punteggio è calcolato come somma delle prime cinque domande e varia fra 0 e 270 e sono identificate quattro categorie di impatto: impatto minimale, punteggio 0-5; impatto lieve, punteggio 6-10; impatto moderato, punteggio 11-20; impatto grave, punteggio ≥ 21 [131]. Il tempo di compilazione è di circa 2 minuti.

Il BDI-II è un questionario composto da 21 item, che valutano il tono dell'umore, nelle sue componenti cognitive (es: pessimismo, senso di colpa e bassa autostima) e somatiche (es: perdita di interessi e di energia, agitazione, pianto). Il punteggio totale varia da 0 a 63, e punteggi elevanti indicano elevata deflessione del tono dell'umore. Nello specifico, punteggi nel range 14-19 indicano depressione lieve, punteggi nel range 20-28 indicano depressione moderata e punteggi ≥ 29 indicano depressione grave [133]. Il tempo di compilazione è di circa 8 minuti.

Il questionario SF-36 è composto da 36 item e valuta in che maniera lo stato di salute ha un impatto sulla qualità di vita. Gli item formano otto sottoscale e due punteggi relativi alla componente fisica e mentale (PCS – Physical Composite Score; MCS – Mental Composite Score). Gli item variano da 0-100, con punteggi elevati indicanti una buona qualità di vita. Per quanto riguarda le scale PCS e MCS, i punteggi sono norm-based, con media 50 e deviazione standard 10: anche in questo caso, punteggi elevati indicano elevata qualità di vita [158]. Il tempo di compilazione è di circa 15 minuti.

Il WHODAS-12 è composto da 12 domande riferite al periodo degli ultimi 30 giorni e valutano in che misura il paziente abbia avuto difficoltà a causa del suo stato di salute. Il

punteggio presenta un range 0-100, in cui i punteggi elevati indicano maggior disabilità [156]. Il tempo di compilazione è di circa 10 minuti.

Analisi dei dati

Sono state utilizzate statistiche di tipo descrittivo (media e 95% CI per le variabili continue; frequenze e percentuali per le variabili categoriche) per riportare le caratteristiche cliniche e sociodemografiche del gruppo di partecipanti e per descrivere le misure di outcome.

Per valutare la relazione fra il livello di disabilità ed i fattori associati, è stato utilizzato il coefficiente di correlazione non-parametrico di Spearman nei casi in cui le associate fossero costituite da variabili continue, ovvero: SF-36 PCS, SF-36 MCS, MIDAS, Frequenza cefalee nei tre mesi precedenti, Intensità media del dolore, BMI, Pressione intracranica alla puntura lombare, BDI-II. Per quanto riguarda le variabili categoriali (Cefalea Cronica, Menomazione della vista, Neuropatia ottica, Papilledema, Obesità, diagnosi di Depressione) è stato invece utilizzato il test non-parametrico U di Mann-Whitney, utilizzando come misura di effect size il rapporto fra il test Z e la radice quadrata del valore assoluto della numerosità campionaria: un valore inferiore a 0.1 indica un effetto insignificante, mentre un valore superiore a 0.5 indica un effetto ampio; valori attorno a 0.3 indicano un effetto moderato.

In considerazione della natura prettamente descrittiva dello studio, la significatività statistica è stata definita impostando il livello per l'errore di Tipo I con $\alpha=.05$ e test a due code. I dati sono stati analizzati mediante il software PASW statistics 18.0.

5.3 Risultati

Nel periodo di attività dello studio 58 pazienti sono stati sottoposti a verifica della diagnosi di IIH: di questi, 20 non avevano i criteri diagnostici per IIH (16 avevano pressione inferiore a 200 mmH₂O, tre avevano valori compresi fra 200 e 250 ma non avevano segni suggestivi di IIH, ed una paziente aveva pressione equivalente a 700, segni e sintomi suggestivi di IIH, ma diagnosi non confermata poiché erano presenti malformazioni che hanno fatto venir

meno la caratteristica di “idiopaticità” della malattia). Pertanto, l’analisi qui riportata è basata su di un campione di 38 pazienti, di cui 34 donne, di età compresa fra 18 e 57 anni (media 36.3, 95% CI 32.4-40.2). La tabella 1 riporta tutte le statistiche descrittive relative al campione. Il WHODAS-12 ha media 23.6 (95% CI: 19.1 – 28.0).

Tabella 8: Caratteristiche Sociodemografiche e Cliniche

	N (%); media (95% CI)
Sesso femminile	34 (89.5%)
Età	36.3 (32.4 – 40.2)
Diagnosi di cefalea	34 (89.5%)
Diagnosi di cefalea cronica	20 (52.6%)
Frequenza cefalea/3 mesi	44.5 (32.9 – 56.1)
Intensità dolore	6.3 (5.6 – 7.0)
MIDAS	49.1 (31.8 – 66.3)
Menomazione della vista	21 (55.3%)
Neuropatia ottica	13 (34.2%)
Papilledema	20 (52.6%)
BMI	33.0 (31.0 – 35.0)
Diagnosi di obesità (BMI \geq 30)	24 (63.2%)
Pressione intracranica	300.1 (280.5 – 319.8)
BDI-II	11.1 (8.5 – 13.7)
Depressione (basata su BDI-II)	11 (28.9%)
SF-36 PCS	38.2 (35.0 – 41.4)
SF-36 MCS	44.5 (41.7 – 47.3)
WHODAS-12	23.6 (19.1 – 28.0)

Nota. MIDAS, Migraine Disability Assessment; BMI, Body Mass Index; BDI-II, Beck Depression Inventory, seconda versione; PCS, Physical Composite Score; MCS, Mental Composite score; WHODAS-12, 12-item World Health Organization Disability Assessment Schedule

Come mostrato nella Tabella 2, il WHODAS-12 è ben correlato in maniera inversa con le scale dell’SF-36, in maniera maggiore con MCS, ed in maniera diretta con MIDAS, frequenza delle cefalee e punteggio al BDI-II, mentre non emergono correlazioni significative con l’intensità dolore, il BMI ed il valore della pressione intracranica. Come mostrato nella Tabella 3, i pazienti con cefalea cronica hanno riportato un punteggio moderatamente superiore al WHODAS-12, mentre rispetto ai pazienti con depressione, la differenza è ampia.

Tabella 9: Correlazione fra WHODAS-12 e variabili continue

	Coefficiente di correlazione (<i>P</i> -value)
SF-36 PCS	-.681 (<i>P</i> <.001)
SF-36 MCS	-.338 (<i>P</i> =.038)
MIDAS	.418 (<i>P</i> =.009)
Frequenza cefalea/3 mesi	.500 (<i>P</i> =.001)
Intensità dolore	.225 (<i>P</i> =.174)
BMI	.257 (<i>P</i> =.119)
Pressione intracranica	-.065 (<i>P</i> =.697)
BDI-II	.496 (<i>P</i> =.002)

Nota. PCS, Physical Composite Score; MCS, Mental Composite score; MIDAS, Migraine Disability Assessment; BMI, Body Mass Index; DBI-II, Beck Depression Inventory, seconda versione.

Tabella 10: Differenze fra gruppi rispetto a WHODAS-12

Variabile		Media (95% CI)	<i>P</i> -Value (ES)
Cefalea Cronica	NO (N=18)	18.6 (12.7 – 24.4)	<i>P</i> =.027 (ES=0.36)
	SI (N=20)	28.1 (21.7 – 34.5)	
Menomazione della vista	NO (N=17)	23.9 (15.5 – 32.2)	<i>P</i> =.895
	SI (N=21)	23.4 (18.2 – 28.5)	
Neuropatia ottica	NO (N=25)	25.8 (19.5 – 32.1)	<i>P</i> =.165
	SI (N=13)	19.3 (14.2 – 24.4)	
Papilledema	NO (N=18)	25.0 (17.4 – 32.6)	<i>P</i> =.671
	SI (N=20)	22.3 (16.8 – 27.9)	
Obesità	NO (N=14)	18.7 (10.6 – 26.9)	<i>P</i> =.108
	SI (N=24)	26.5 (21.2 – 31.7)	
Depressione	NO (N=27)	18.7 (14.4 – 22.9)	<i>P</i> =.001 (ES=0.56)
	SI (N=11)	38.3 (32.1 – 44.5)	

Note. ES, Effect Size

5.4 Discussione

Due sono i principali risultati di questo studio. In primis, l'importante disabilità dei pazienti arruolati, che si evince dal punteggio del WHODAS-12. Secondariamente il fatto che questo punteggio di disabilità sia principalmente associato alle variabili collegate alla frequenza delle cefalee (ovvero la frequenza stessa, il punteggio del MIDAS e l'inclusione nel sottogruppo di pazienti con cefalea cronica), ed al tono dell'umore, ovvero il punteggio al BDI-II e la diagnosi di depressione.

Il livello medio osservato al WHODAS-12 (23.6, 95% CI 19.1 – 28.0) è suggestivo di un livello molto elevato di disabilità. Precedenti studi condotti dalla nostra unità con pazienti neurologici mostrano infatti punteggi inferiori in pazienti con Sclerosi Multipla (16.8) [159], Epilessia (10.9) [160] ed Emicrania episodica (21.3) [161], mentre un punteggio più elevato (26.0) è stato descritto unicamente nei pazienti neurochirurgici [162].

Per quanto riguarda studi con pazienti aventi caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle dei pazienti con IIH, è necessario fare affidamento sui punteggi del WHODAS 2.0 a 36 item. Nei pazienti con emicrania cronica associata ad overuse di farmaci, il punteggio medio al WHODAS 2.0 è pari a 31.2 (95% CI: 29.3-33.2), quindi superiore a quello dei pazienti con IIH: in questo caso è stata tuttavia osservata una correlazione significativa solo con l'intensità media del dolore e non con la frequenza delle cefalee, che era decisamente superiore (media 56.6, 95% CI 53.3-60.0, contro i 44.2 dei pazienti qui descritti) [163] ed è riflessa anche in un punteggio MIDAS decisamente superiore (82.7, contro il valore di 49.1 dei pazienti qui descritti) [132]. Inoltre, i pazienti con cronica associata ad overuse di farmaci avevano un punteggio al BDI-II decisamente superiore (media 17.3, 95% CI 15.9-18.7) rispetto a quelli qui arruolati (media 11.1, 95% CI 8.5-13.7) [163]. Nei pazienti obesi, il punteggio medio al WHODAS 2.0 è pari a 22.5 (DS 17.2), quindi simile a quello dei pazienti con IIH: anche in questo caso non stata tuttavia osservata una correlazione significativa con il BMI, che tuttavia era decisamente più elevato

rispetto a quello dei pazienti qui arruolati (43.7, contro 33.0 dei pazienti con IIH) [164]. Infine, non esistono studi che abbiano valutato la disabilità da papilledema o neuropatia ottica, mentre ne esiste uno che ha valutato la disabilità in ragazzi (età media 14.7 anni) che frequentano una scuola per non-vedenti, metà dei quali con cecità completa da entrambi gli occhi: il punteggio medio del WHODAS 2.0 era di 56.3 (SD13.6) nei maschi e di 67.2 (SD 14.6) nelle femmine [165]. Tuttavia, questa popolazione non è assolutamente paragonabile a quella dei pazienti con IIH arruolati in questo studio.

Come ragionevole supporre, il livello di correlazione fra WHODAS-12 e SF-36 è moderato ed il segno della correlazione è negativo: questo fa supporre che i due outcome non sono sovrapponibili e che, pertanto, il WHODAS-12 può essere utilizzato assieme al questionario SF-36. I due strumenti forniscono informazioni complementari: il WHODAS-12 riporta informazioni relative alle difficoltà nelle attività quotidiane, mentre il questionario SF-36 riporta dati relativi alla percezione del proprio stato di salute. Una simile tendenza nelle correlazioni è stata osservata in diversi gruppi di pazienti neurologici, quali emicrania episodica [166] e cronica [132], miastenia gravis [167,168], malattia di Parkinson [169], epilessia [170], esiti di Ictus [171], sclerosi multipla [172] e condizioni di interesse neurochirurgico [173].

Il fatto che la disabilità in questi pazienti non sia collegata all'outcome visivo ed al livello di BMI costituisce un risultato inatteso. Tuttavia, l'analisi qui condotta è di tipo categoriale e nella definizione di "menomazione visiva" utilizzata in questo studio rientrano anche situazioni di lieve entità: sarebbe pertanto di maggiore interesse valutare la relazione fra il WHODAS-12 e la variabile continua collegata alla menomazione visiva, ovvero l'acuità visiva. Sempre inattesa è la non-associazione con la neuropatia ottica: tuttavia questi pazienti costituiscono un gruppo ristretto, e questo sintomo da un lato non si associa a deficit di vista e, secondariamente, non indica neanche necessariamente un momento di acuzie della patologia, poiché il danno potrebbe essere stato causato in periodi antecedenti. Parallelamente, la presenza di una lieve neuropatia ottica (che è il caso della maggior parte dei pazienti qui arruolati) non

preclude specificamente la funzione della vista. Infine, anche in questo caso non abbiamo messo in correlazione il WHODAS-12 con la variabile continua (average RNFL).

I limiti di questo studio risiedono nella natura cross-sectional dei dati e nella limitata numerosità del campione: la combinazione di questi due elementi richiede che le informazioni generate da questo studio siano interpretate con cautela, specialmente in relazione alle differenze trovate al punteggio WHODAS-12 fra i pazienti con e senza cefalea cronica, e fra quelli con e senza depressione. Inoltre, la mancanza di un gruppo di controllo di soggetti senza IHH limita questo tipo di valutazione: il gruppo dei pazienti non diagnosticati, in questo senso, non è un buon campione di controllo poiché – probabilmente per via di un effetto comprensibile in base al setting in cui è avvenuto l'arruolamento – presentavano frequenza delle cefalee più elevata. Il fatto di aver arruolato i pazienti presso un centro cefalee limita in parte la nostra comprensione dell'impatto della malattia: è possibile che un arruolamento effettuato in altri setting, ad esempio quello per la riabilitazione dell'obesità, produca scenari differenti.

5.5 Conclusioni e prospettive future

In conclusione, con questo studio è stato possibile evidenziare l'impatto importante dell'IHH sulla disabilità dei pazienti. L'IHH è una patologia dalle conseguenze molto importanti ed è associata ad alcuni fra i maggiori driver di disabilità, quali la cefalea, la riduzione del tono dell'umore e l'obesità.

Sarebbe interessante valutarne innanzitutto l'andamento nel tempo. Infatti, i pazienti con IHH ricevono spesso prescrizioni farmacologiche per la profilassi dell'emigrania e la riduzione della pressione intracranica che hanno un effetto modulante sul tono dell'umore (antidepressivi) e sull'appetito (es: topiramato): fino a che punto queste variazioni, ove presenti, avranno un effetto sulla disabilità di questi pazienti? Secondariamente, sarebbe interessante valutare in che misura un campione proveniente da un setting differente, qual è quello per la riabilitazione

dell'obesità, sia simile a quello arruolato in questo studio: è possibile pensare ad un livello medio di BMI più elevato? E, di riflesso, quale sarebbe il profilo neurologico e neuro-oftalmologico?

Capitolo 6

Conclusioni e prospettive future

6.1 Cosa è stato aggiunto alla conoscenza sull'IIH?

Mediante questo lavoro è stato possibile focalizzare alcuni elementi di tipo prevalentemente osservazionale rispetto all'inquadramento, al processo diagnostico ed agli outcome dell'IIH. Come già riferito nella valutazione dei limiti dei tre studi, la natura osservazionale di tipo cross-sectional e retrospettivo dei dati limita la portata delle interpretazioni che si possono dare: prese nel loro insieme, queste possono essere considerate delle buone ipotesi per ricerche future.

Rispetto alla diagnosi, la letteratura indica che segni e sintomi clinici e radiologici sono associati in misura variabile – e talvolta parzialmente contrastante – alla diagnosi di IIH. Questi includono: obesità, problemi legati alla vista (papilledema, atrofia del nervo ottico, oscuramenti visivi transitori, fosfeni, riduzione del campo visivo) cefalea di tipo emicranico, paralisi del VI nervo cranico, tinnito, vertigini, ed alcuni segni radiologici quali sella vuota o parzialmente vuota, appiattimento della parte posteriore del globo oculare, distensione dello spazio periotico subaracnoideo con o senza tortuosità del nervo ottico ed infine stenosi del seno venoso trasverso [2,7,12,21,22,32,92,93,100-112]. La presenza di un numero variabile di questi elementi fa sì che il paziente sia considerato a rischio di IIH e che quindi debba essere sottoposto alla misurazione della pressione intracranica mediante puntura lombare, una tecnica invasiva che come precedentemente descritto, ha delle controindicazioni e non è esente da rischi ed effetti indesiderati [94-97].

I dati del primo studio (Capitolo 3) mettono in luce due elementi. In primo luogo, il fatto che segni e sintomi neuro-oftalmologici – disturbi visivi, neuropatia ottica e papilledema – e neuro-radiologici, ad eccezione della tortuosità del nervo ottico, sono associati alla diagnosi di IIH indipendentemente dai criteri utilizzati. Secondariamente, che la presenza di almeno sette

segni/sintomi sia sufficiente per supporre in maniera ragionevole che la diagnosi di IIH sarà confermata con entrambi i criteri considerati, mentre la presenza di un massimo di quattro segni/sintomi suggerisce che la diagnosi non sarà confermata. Questo costituisce un importante passo avanti nella gestione del paziente nel corso dell'iter diagnostico poiché, fino ad oggi, gli studi pubblicati hanno presentato informazioni sulla specificità dei segni (prevalentemente quelli di tipo radiologico) in maniera descrittiva o utilizzando una metodologia caso-controllo [98,99]: tuttavia, questi controlli sono tendenzialmente controlli sani, ovvero persone che potrebbero non essere in alcun modo considerate per una valutazione del dubbio diagnostico.

Non si intende dire che a queste persone, sia quelle con più di sette che quelle con meno di quattro segni o sintomi, non debba essere praticata la puntura lombare, che resta un elemento imprescindibile per valutare il decorso clinico e la necessità di terapie più aggressive, in termini di dosaggio farmacologico, o invasive. Tuttavia, in quei pazienti per i quali la procedura sia controindicata, o in coloro che dovessero rifiutare di sottoporsi alla procedura (meno del 2% nella casistica descritta nel primo studio qui presentato), l'identificazione del numero di segni/sintomi rappresenta un valido supporto per l'impostazione della terapia, piuttosto che per il posizionamento in un protocollo di monitoraggio clinico serrato.

Il secondo studio (Capitolo 4) rappresenta un update di un lavoro pubblicato sulla rivista *Cephalalgia* in cui, per la prima volta, è stato evidenziato l'impatto del Binge Eating Disorder rispetto all'IIH [52]. In questo caso, lo studio ha una numerosità lievemente superiore: sono inclusi 57 pazienti dei quali 38 con conferma della diagnosi, mentre nel lavoro pubblicato i numeri corrispondenti sono 45 e 33, e la prevalenza del BED è del 15.8%, quindi in linea con il dato precedentemente pubblicato (15%). I risultati mostrano che i pazienti con BED hanno maggiore probabilità di ricevere la diagnosi di IIH, di avere pressione superiore a 200mmH₂O e, in aggiunta a quanto già riportato, di avere atrofia del nervo ottico. L'implicazione gestionale è molto rilevante e suggerisce l'importanza di una valutazione del comportamento alimentare di

questi pazienti, ma soprattutto riafferma l'importanza di una gestione integrata nella quale devono entrare anche le competenze di psicologi, psichiatri e nutrizionisti.

Infine il terzo studio (Capitolo 5) riporta per la prima volta una descrizione del profilo di disabilità dei pazienti con IIH, misurata con il WHODAS-12, uno strumento valido, specifico e coerente con la definizione di disabilità proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità con la Classificazione ICF. I risultati indicano che i pazienti con IIH hanno un profilo di disabilità più grave di quello osservato nella maggior parte dei pazienti neurologici (ad eccezione di quelli di interesse neurochirurgico e dei pazienti con emicrania cronica associata all'overuse di farmaci sintomatici) [159-163] e sostanzialmente simile a quello dei pazienti obesi senza IIH (che tuttavia presentavano un BMI mediamente superiore di 10 punti) [164]. Di particolare interesse è il fatto che questo punteggio di disabilità non sia collegato all'outcome visivo né al livello di BMI, ma al contrario alla presenza di cefalea cronica e di depressione, ovvero condizioni presenti nel 30-50% circa dei pazienti con IIH. Anche in questo caso, gli spunti per il miglioramento della gestione clinica sono di importanza fondamentale: la valutazione sistematica di questi aspetti permetterebbe di ottimizzare la risposta terapeutica e la prescrizione farmacologica, in particolare nei pazienti che presentano congiuntamente depressione e cefalea cronica.

6.2 Quali sono le prospettive future?

I risultati di questi studi sono promettenti rispetto all'inquadramento diagnostico e gestionale, nonché rispetto alla comprensione degli esiti dell'IIH sulla vita quotidiana dei pazienti. Tuttavia, in virtù della loro natura retrospettiva e cross-sectional, e del sample size relativamente ridotto, necessiteranno di conferme longitudinali e di conferme basate sui risultati di altri ricercatori. Inoltre, la disponibilità di campioni sperimentali più ampi permetterà di sostenere con metodologie di analisi più solide i dati qui presentati.

Le principali difficoltà che incontra chi si occupa, per clinica o per ricerca, di IIH sono la condizione di rarità di questa malattia, che rende difficile generare studi con dimensioni campionarie sufficientemente ampie da non risultare depotenziati, e l'estrema eterogeneità della presentazione clinica. La soluzione per superare questi problemi consiste nello stabilire un network di centri che possano lavorare in parallelo per aumentare il numero di pazienti da includere negli studi e, allo stesso modo, nel selezionare con attenzione il numero di variabili che si vuole misurare. I dati di questi studi permettono di iniziare questo processo: studi futuri potranno concentrarsi su un numero inferiore di variabili rispetto a quelle qui considerate, con evidenti benefici sulla numerosità necessaria per testare la significatività delle analisi e la durata degli studi stessi, che quindi potranno fornire i loro risultati in minor tempo.

Credo sia inoltre importante creare un registro di malattia per l'IIH: i dati acquisiti sono infatti di importanza enorme per valutare l'andamento nel tempo di questa patologia. Infatti, le coorti di pazienti esistenti sono quasi sempre limitate a pochi time-point: questo minimizza la possibilità di sfruttare i dati raccolti con tempo e fatica. Al contrario, coorti di pazienti seguiti per periodi di tempo prolungato permetteranno di studiare il corso della malattia e di valutare l'effetto dei diversi elementi terapeutici e dei rispettivi target: la pressione intracranica, i sintomi neuro-oftalmologici, il peso, e le problematiche di tipo cefalalgico e psichiatrico. Quest'attività, chiaramente, comporta una visione a lungo termine.

Quello che si può fare nel breve periodo consiste nel dirigere l'attività di ricerca sulla valutazione longitudinale – almeno a 12 mesi – dei risultati prodotti nei tre studi qui presentati. Al momento, questi hanno un valore diagnostico e descrittivo, mentre una valutazione longitudinale permetterebbe di valutarne il senso prognostico e di rispondere ad una serie di quesiti clinici. Quali sono i segni e sintomi che si associano al miglioramento ed al peggioramento dello stato di salute? Qual è il corso clinico dei pazienti con comorbidità per BED? Qual è l'andamento nel tempo della disabilità di questi pazienti, e in che misura varia al variare della gravità dell'IIH?

Bibliografia

1. Wakerley BR, Tan MH, Ting EY. Idiopathic intracranial hypertension. Cephalalgia. 2015;35:248-261.
2. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. Lancet Neurol. 2016;15:78-91.
3. Hamdallah IN, Shamseddeen HN, Getty JL, Smith W, Ali MR. Greater than expected prevalence of pseudotumor cerebri: A prospective study. Surg Obes Relat Dis. 2013;9:77-82.
4. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, Preechawat P, Corbett JJ, Newman NJ, Biousse V. Idiopathic intracranial hypertension in men. Neurology. 2009;72:304-309.
5. Organization for the Economic Co-operation and Development. OECD Obesity Update 2014. <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2014.pdf> (Ultimo accesso: 19/09/2016)
6. The Organization for Economic Co-operation and Development. Obesity and the economics of prevention: Fit not fat. <http://www.oecd.org/els/health-systems/obesity-and-the-economics-of-prevention-9789264084865-en.htm> (Ultimo accesso: 19/09/2016)
7. Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, McDermott MP; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. JAMA Neurol. 2014;71:693-701.
8. D'Amico D, Curone M, Faragò G, Mea E, Tullo V, Proietti A, Marzoli SB, Ciasca P, Bussone G.. Headache in patients with idiopathic intracranial hypertension: a pilot study to assess applicability of ICHD-2 diagnostic criteria. Neurol Sci. 2012;33:S189-S191.

9. D'Amico D, Curone M, Ciasca P, Cammarata G, Melzi L, Bussone G, Bianchi Marzoli S. Headache prevalence and clinical features in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Neurol Sci.* 2013;34:S147-S149.
10. Yri HM, Wegener M, Sander B, Jensen R. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study. *J Neurol.* 2012;259:886-894.
11. Yri HM, Jensen RH. Idiopathic intracranial hypertension: clinical nosography and field-testing of the ICHD diagnostic criteria. A case-control study. *Cephalalgia.* 2015;35:553-562.
12. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology* 1991;41:239-244.
13. Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS, Hopson D. Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol.* 1982;39:461-474
14. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain.* 1991;114:155-180.
15. Best J, Silvestri G, Burton B, Foot B, Acheson J. The incidence of blindness due to idiopathic intracranial hypertension in the UK. *Open Ophthalmol J.* 2013;7:26-29.
16. Dandy WE. Intracranial pressure without brain tumor: Diagnosis and treatment. *Ann Surg.* 1937;106:492-513.
17. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology.* 2013;81:1159-1165.
18. De Simone R, Ranieri A, Montella S. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology.* 2014;82:1011-1012.
19. Whiteley W, Al-Shahi R, Warlow CP, Zeidler M, Lueck CJ. CSF opening pressure: Reference interval and the effect of body mass index. *Neurology.* 2006;67:1690-1691.

20. Friedman DI, McDermott MP, Kieburtz K, Kupersmith M, Stoutenburg A, Keltner JL, Feldon SE, Schron E, Corbett JJ, Wall M; NORDIC IIHTT Study Group. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: design considerations and methods. *J Neuroophthalmol.* 2014;34:107-117.
21. Yuh WT, Zhu M, Taoka T, Quets JP, Maley JE, Muhonen MG, Schuster ME, Kardon RH. MR imaging of pituitary morphology in idiopathic intracranial hypertension. *J Magn Reson Imaging.* 2000;12:808-813
22. Agid R, Farb RI, Willinsky RA, Mikulis DJ, Tomlinson G. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology.* 2006;48:521-527
23. Banik R, Lin D, Miller NR. Prevalence of Chiari I malformation and cerebellar ectopia in patients with pseudotumor cerebri. *J Neurol Sci.* 2006;247:71-75
24. Farb RI, Vanek I, Scott JN, Mikulis DJ, Willinsky RA, Tomlinson G, terBrugge KG. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology.* 2003;60:1418-1424
25. Cserr HF. Physiology of the choroid plexus. *Physiol Rev.* 1971;51:273-311.
26. Davson HW, Segal MB. Physiology and pathophysiology of the CSF. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986.
27. Donaldson JO. Cerebrospinal fluid hypersecretion in pseudotumor cerebri. *Trans Am Neurol Assoc.* 1979;104:196-198.
28. Malm J, Kristensen B, Markgren P, Ekstedt J. CSF hydrodynamics in idiopathic intracranial hypertension: a long-term study. *Neurology.* 1992;42:851-858.
29. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev.* 2013;93:1847-1892.

30. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2004;1:2.
31. Johnston I. Reduced C.S.F. absorption syndrome. Reappraisal of benign intracranial hypertension and related conditions. *Lancet.* 1973;2:418-421.
32. Riggeal BD, Bruce BB, Saindane AM, Ridha MA, Kelly LP, Newman NJ, Biousse V.. Clinical course of idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neurology.* 2013;80:289-295.
33. King JO, Mitchell PJ, Thomson KR, Tress BM. Manometry combined with cervical puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2002;58:26-30.
34. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL 3rd, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology.* 1997;49:507-511.
35. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL, Moster ML, Newman NJ, Biousse V, Lee AG, Wall M, Kardon R, Acierno MD, Corbett JJ, Maguire MG, Balcer LJ. Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol.* 2007;143:635-641.
36. Ko MW, Chang SC, Ridha MA, Ney JJ, Ali TF, Friedman DI, Mejico LJ, Volpe NJ, Galetta SL, Balcer LJ, Liu GT. Weight gain and recurrence in idiopathic intracranial hypertension: a case-control study. *Neurology.* 2011;76:1564-1567.
37. Kupersmith MJ, Gamell L, Turbin R, Peck V, Spiegel P, Wall M. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology.* 1998;50:1094-1098.
38. Kesler A, Kliper E, Shenkerman G, Stern N. Idiopathic intracranial hypertension is associated with lower body adiposity. *Ophthalmology.* 2010;117:169-174.

39. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144:2195-2200.
40. Ball AK, Sinclair AJ, Curnow SJ, Tomlinson JW, Burdon MA, Walker EA, Stewart PM, Nightingale PG, Clarke CE, Rauz S. Elevated cerebrospinal fluid (CSF) leptin in idiopathic intracranial hypertension (IIH): evidence for hypothalamic leptin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:863-869.
41. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Cytokines and chemokines in idiopathic intracranial hypertension. *Headache*. 2009;49:282-285.
42. Lampl Y, Eshel Y, Kessler A, Fux A, Gilad R, Boaz M, Matas Z, Sadeh M. Serum leptin level in women with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:642-643.
43. Altıokka-Uzun G, Tüzün E, Ekizoğlu E, Ulusoy C, Yentür S, Kürtüncü M, Saruhan-Direskeneli G, Baykan B. Oligoclonal bands and increased cytokine levels in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2015;35:1153-1161.
44. Samancı B, Samancı Y, Tüzün E, Altıokka-Uzun G, Ekizoğlu E, İçöz S, Şahin E, Küçükali Cİ, Baykan B. Evidence for potential involvement of pro-inflammatory adipokines in the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2016; E-Pub. DOI: 10.1177/0333102416650705
45. Bruce BB, Bioussé V, Newman NJ. Update on idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:163-169.
46. Medical Outcomes Trust. SF-36 health survey. Boston: Medical Outcomes Trust, 1993
47. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD; National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1050-1058

48. Mulla Y, Markey KA, Woolley RL, Patel S, Mollan SP, Sinclair AJ. Headache determines quality of life in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2015;16:521.
49. Digre KB, Bruce BB, McDermott MP, Galetta KM, Balcer LJ, Wall M; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Quality of life in idiopathic intracranial hypertension at diagnosis: IIH Treatment Trial results. *Neurology*. 2015;84:2449-2256.
50. Kleinschmidt JJ, Digre KB, Hanover R. Idiopathic intracranial hypertension: relationship to depression, anxiety, and quality of life. *Neurology*. 2000;54:319-324.
51. Kesler A, Mosek A, Fithlicher N, Gidron Y. Psychological correlates of idiopathic intracranial hypertension. *Isr Med Assoc J*. 2005;7:627-630.
52. Raggi A, Curone M, Bianchi Marzoli S, Chiapparini L, Ciasca P, Ciceri EF, Erbetta A, Faragò G, Leonardi M, D'Amico D. Impact of obesity and binge eating disorder on patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2016; E-Pub. DOI: 10.1177/0333102416640514
53. McCarthy KD and Reed DJ. The effect of acetazolamide and furosemide on cerebrospinal fluid production and choroid plexus carbonic anhydrase activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974;189:194-201.
54. Piper RJ, Kalyvas AV, Young AMH, Hughes MA, Jamjoom AAB, Fouyas IP. Interventions for idiopathic intracranial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD003434.
55. Ball AK, Howman A, Wheatley K, Burdon MA, Matthews T, Jacks AS, Lawden M, Sivaguru A, Furnston A, Howell S, Sharrack B, Davies MB, Sinclair AJ, Clarke CE.. A randomised controlled trial of treatment for idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*. 2011;258:874-881.

56. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee, Wall M, McDermott MP, Kieburtz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, Kupersmith MJ. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA*. 2014;311:1641-1651.
57. Schoeman JF. Childhood pseudotumor cerebri: clinical and intracranial pressure response to acetazolamide and furosemide treatment in a case series. *J Child Neurol*. 1994;9:130-134.
58. Matthews YY. Drugs used in childhood idiopathic or benign intracranial hypertension. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008;93:19-25.
59. Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Akyürekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:322-327.
60. Mula M. Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3:279-289.
61. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78:1692-1699.
62. Newborg B. Pseudotumor cerebri treated by rice reduction diet. *Arch Intern Med*. 1974;133:802-807.
63. Kupersmith MJ, Gamell L, Turbin R, Peck V, Spiegel P, Wall M. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology*. 1998;50:1094-1098.

64. Wong R, Madill SA, Pandey P, Riordan-Eva P. Idiopathic intracranial hypertension: the association between weight loss and the requirement for systemic treatment. *BMC Ophthalmol.* 2007;7:15.
65. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Matthews TD, Jacks A, Lawden M, Clarke CE, Stewart PM, Walker EA, Tomlinson JW, Rauz S. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c2701.
66. Skau M, Sander B, Milea D, Jensen R. Disease activity in idiopathic intracranial hypertension: a 3-month follow-up study. *J Neurol.* 2011;258:277-283.
67. Lai LT, Danesh-Meyer HV, Kaye AH. Visual outcomes and headache following interventions for idiopathic intracranial hypertension. *J Clin Neurosci.* 2014;21:1670-1678.
68. De Simone R, Ranieri A, Bonavita V. Advancement in idiopathic intracranial hypertension pathogenesis: focus on sinus venous stenosis. *Neurol Sci.* 2010;31:S33-S39.
69. De Simone R, Marano E, Fiorillo C, Briganti F, Di Salle F, Volpe A, Bonavita V. Sudden re-opening of collapsed transverse sinuses and longstanding clinical remission after a single lumbar puncture in a case of idiopathic intracranial hypertension. Pathogenetic implications. *Neurol Sci.* 2005;25:342-344.
70. Huna-Baron R and Kupersmith MJ. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *J Neurol.* 2002;249:1078-1081.
71. Badve M, McConnell MJ, Shah T, Bahrani HM. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy treated with serial lumbar punctures. *Int J Clin Med.* 2011;2:9-12.
72. Satti SR, Leishangthem L, Chaudry MI. Meta-analysis of CSF diversion procedures and dural venous sinus stenting in the setting of medically refractory idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:1899-1904.

73. Fonseca PL, Rigamonti D, Miller NR, Subramanian PS. Visual outcomes of surgical intervention for pseudotumour cerebri: optic nerve sheath fenestration versus cerebrospinal fluid diversion. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1360-1363.
74. Hickman SJ, Raoof N, Panesar H, McMullan JM, Pepper IM, Sharrack B. Visual outcomes from shunting for idiopathic intracranial hypertension. *Neuroophthalmology*. 2014;38:310-319.
75. Sinclair AJ, Kuruvath S, Sen D, Nightingale PG, Burdon MA, Flint G. Is cerebrospinal fluid shunting in idiopathic intracranial hypertension worthwhile? A 10-year review. *Cephalalgia*. 2011;31:1627-1633.
76. Burgett RA, Purvin VA and Kawasaki A. Lumboperitoneal shunting for pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1997;49:734-739.
77. McGirt MJ, Woodworth G, Thomas G, Miller N, Williams M, Rigamonti D. Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri-associated intractable headache: Predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. *J Neurosurg*. 2004;101:627-632.
78. Garb J, Welch G, Zagarins S, Kuhn J, Romanelli J. Bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a meta-analysis of weight loss outcomes for laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg*. 2009;19:1447-1455.
79. Fridley J, Foroozan R, Sherman V, Brandt ML, Yoshor D. Bariatric surgery for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg*. 2011;114:34-39.
80. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11:289-299.
81. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gögele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Jula A, Kootstra-Ros JE, Kvaløy K,

- Holmen TL, Männistö S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M, Wolffenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:9.
82. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Haro JM, Kovess-Masfety V, O'Neill S, Posada-Villa J, Sasu C, Scott K, Viana MC, Xavier M. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2013;73:904-914.
83. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007;61:348-358.
84. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, Munoz MR, Keck PE. Overview of the treatment of binge eating disorder. *CNS Spectr*. 2015;20:546-556.
85. Amianto F, Ottone L, Abbate Daga G, Fassino S. Binge-eating disorder diagnosis and treatment: a recap in front of DSM-5. *BMC Psychiatry*. 2015;15:70.
86. Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C, Epping-Jordan J, Saxena S, von Korff M, Pull C; WHO/NIH Joint Project. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ*. 2010;88:815-823.
87. Garin O, Ayuso-Mateos JL, Almansa J, Nieto M, Chatterji S, Vilagut G, Alonso J, Cieza A, Svetskova O, Burger H, Racca V, Francescutti C, Vieta E, Kostanjsek N, Raggi A, Leonardi M, Ferrer M; MHADIE consortium. Validation of the "World Health Organization Disability Assessment Schedule, WHODAS-2" in patients with chronic diseases. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:51.

88. World Health Organization. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000
89. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Cephalalgia*. 2004;24:S1-S160
90. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808
91. Wall M, Johnson CA, Cello KE, Zamba KD, McDermott MP, Keltner JL; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Visual Field Outcomes for the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:805-812.
92. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: A staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45:13-18
93. Optical Coherence Tomography Substudy Committee; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Papilledema Outcomes from the Optical Coherence Tomography Substudy of the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2015;122:1939-1945
94. Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol*. 2012;259:1530-1545.
95. Baer ET. Post-dural puncture bacterial meningitis. *Anaesthesiology*. 2006;105:381-393.
96. Jonsson LO, Einarsson P, Olsson GL. Subdural haematoma and spinal anaesthesia. A case report and an incidence study. *Anaesthesia*. 1983;38:144-166.
97. Destrebecq A, Terzoni S, Sala E. Post-lumbar puncture headache: a review of issues for nursing practice. *J Neurosci Nurs*. 2014;46:180-186.

98. Bidot S, Saindane AM, Peragallo JH, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Brain Imaging in Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2015;35:400-411
99. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. *JNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1986-1993.
100. D'Amico D, Curone M, Erbetta A, Farago' G, Bianchi-Marzoli S, Ciasca P, Bussone G, Chiapparini L. Intracranial idiopathic hypertension: 1-year follow-up study. *Neurol Sci.* 2014;35:S177-S179.
101. Wall M, White WN 2nd. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension: prospective interocular comparison of sensory visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:134-142.
102. Bidot S, Bruce BB, Saindane AM, Newman NJ, Biousse V. Asymmetric papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2015;35:31-36.
103. Bianchi-Marzoli S, Ciasca P, Curone M, Cammarata G, Melzi L, Criscuoli A, Bussone G, D'Amico D. Quantitative analysis of optic nerve damage in idiopathic intracranial hypertension (IIH) at diagnosis. *Neurol Sci.* 2013;34:S143-S145.
104. Maralani PJ, Hassanlou M, Torres C, Chakraborty S, Kingstone M, Patel V, Zackon D, Bussiere M. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Clin Radiol.* 2012;67:656-663.
105. Ridha MA, Saindane AM, Bruce BB, Riggeal BD, Kelly LP, Newman NJ, Biousse V. MRI findings of elevated intracranial pressure in cerebral venous thrombosis versus idiopathic intracranial hypertension with transverse sinus stenosis. *Neuroophthalmology.* 2013;37:1-6.
106. Saindane AM, Bruce BB, Riggeal BD, Newman NJ, Biousse V. Association of MRI findings and visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201:412-418.

107. Butros SR, Goncalves LF, Thompson D, Agarwal A, Lee HK. Imaging features of idiopathic intracranial hypertension, including a new finding: widening of the foramen ovale. *Acta Radiol.* 2012;53:682-688.
108. Hoffmann J, Schmidt C, Kunte H, Klingebiel R, Harms L, Huppertz HJ, Ludemann L, Wiener E. Volumetric assessment of optic nerve sheath and hypophysis in idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35:513-518.
109. Brodsky MC. Flattening of the posterior sclera: hypotony or elevated intracranial pressure? *Am J Ophthalmol.* 2004;138:511.
110. Higgins JNP, Gillard JH, Owler BK, Harkness K, Pickard JD. MR venography in idiopathic intracranial hypertension: unappreciated and misunderstood. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2004;75:621-625.
111. Bono F, Messina D, Giliberto C, Cristiano D, Broussard G, D'Asero S, Condino F, Mangone L, Mastrandrea C, Fera F, Quattrone A. Bilateral transverse sinus stenosis and idiopathic intracranial hypertension without papilledema in chronic tension-type headache. *J Neurol.* 2008;255:807-812.
112. Horev A, Hallevy H, Plakht Y, Shorer Z, Wirguin I, Shelef I. Changes in cerebral venous sinuses diameter after lumbar puncture in idiopathic intracranial hypertension: a prospective MRI study. *J Neuroimaging.* 2013;23:375-378.
113. Groves T. Pandemic obesity in Europe. *BMJ.* 2006;333:1081.
114. Ezzati M, Lopez A, Rodgers AD, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
115. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG,

Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stöckl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA.

A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk

- factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-2260
116. Bogardus C. Missing heritability and GWAS utility. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:209-210.
 117. Hebebrand J, Volckmar AL, Knoll N, Hinney A. Chipping away the ‘missing heritability’: GIANT steps forward in the molecular elucidation of obesity—but still lots to go. *Obes Facts*. 2010;3:294-303.
 118. Bouchard C. Gene-environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:S5-S10.
 119. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378:804-814.
 120. Cutler DM, Glaeser EL, Shapiro JM. Why have Americans become more obese? *J Econ Perspect*. 2003;17:93-118.
 121. Kitchen P, Brignell J, Li T, Spickett-Jones G. The emergence of IMC: a theoretical perspective. *J Advertising Res*. 2004;44:19-30.
 122. Hall KD, Guo J, Dore M, Chow CC. The progressive increase of food waste in America and its environmental impact. *PLoS ONE*. 2009;4:e7940.
 123. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1453-1456.
 124. Scarborough P, Burg MR, Foster C, Swinburn B, Sacks G, Rayner M, Webster P, Allender S. Increased energy intake entirely accounts for increase in body weight in women but not in men in the UK between 1986 and 2000. *Br J Nutr*. 2011;105:1399-1404.
 125. Lau DC. Synopsis of the 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ*. 2007;176:1103-1106

126. Pagoto S, Bodenlos JS, Kantor L, Gitkind M, Curtin C, Ma Y. Association of major depression and binge eating disorder with weight loss in a clinical setting. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:2557-2559
127. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
128. Preti A, Girolamo Gd, Vilagut G, Alonso J, Graaf Rd, Bruffaerts R, Demyttenaere K, Pinto-Meza A, Haro JM, Morosini P; ESEMeD-WMH Investigators. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res*. 2009;43:1125-32
129. Atlantis E, Goldney RD, Wittert GA. Obesity and depression or anxiety. *BMJ*. 2009;339:b3868
130. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:220-229
131. D'Amico D, Mosconi P, Genco S, Usai S, Prudenzano AM, Grazzi L, Leone M, Puca FM, Bussone G. The Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire: Translation and reliability of the Italian version. *Cephalalgia*. 2001;21:947-952
132. Raggi A, Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM, Bussone G, Curone M, Di Fiore P, Grazzi L, Usai S, D'Amico D. Chronic Migraine with Medication Overuse: association between disability and quality of life measures, and impact of disease on patients' lives. *J Neurol Sci*. 2015;348:60-66
133. Ghisi M, Flebus GB, Montano A, Sanavio E, Sica C. *Beck Depression Inventory-II. Manuale Italiano*. Firenze: Organizzazioni Speciali, 2006
134. Blaine B, Rodman J. Responses to weight loss treatment among obese individuals with and without BED: a matched-study meta-analysis. *Eat Weight Disord*. 2007;12:54-60.

135. Banik R. Obesity and the role of nonsurgical and surgical weight reduction in idiopathic intracranial hypertension. *Int Ophthalmol Clin.* 2014;54:27-41.
136. Rosenbaum DL, White KS. The relation of anxiety, depression, and stress to binge eating behavior. *J Health Psychol.* 2015;20:887-898.
137. Sulkowski ML, Dempsey J, Dempsey AG. Effects of stress and coping on binge eating in female college students. *Eat Behav.* 2011;12:188-191.
138. Azarbad L, Corsica J, Hall B, Hood M. Psychosocial correlates of binge eating in Hispanic, African American, and Caucasian women presenting for bariatric surgery. *Eat Behav.* 2010;11:79-84
139. Woods AM, Racine SE, Klump KL. Examining the relationship between dietary restraint and binge eating: Differential effects of major and minor stressors. *Eat Behav.* 2010;11:276-280.
140. Torres SJ, Nowson CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition* 2007;23:887-894.
141. Shields M, Gorber SC, Tremblay MS. Estimates of obesity based on self-report versus direct measures. *Health Reports.* 2008;19:61-76.
142. Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity Rev.* 2007;8:307-326.
143. Wada K, Tamakoshi K, Tsunekawa T, Otsuka R, Zhang H, Murata C, Nagasawa N, Matsushita K, Sugiura K, Yatsuya H, Toyoshima H. Validity of self-reported height and weight in a Japanese workplace population. *Int J Obes (Lond).* 2005;29:1093-1099.
144. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:1111-1118.

145. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton M, Jones DR. Criteria for assessing patient based outcome measures for use in clinical trials. In: Stevens A, Abrams K, Brazier J, Fitzpatrick R, Lilford R, editors. The advanced handbook of methods in evidence based healthcare. London: Sage, 2001: 181-94.
146. Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S. Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. *BMJ*. 1998;317:1191-1194.
147. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess*. 1998;2:1-74.
148. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health-ICF. Geneva: WHO, 2001
149. Leonardi M, Bickenbach J, Ustun TB, Kostanjsek N, Chatterji S; MHADIE Consortium. The definition of disability: what is in a name? *Lancet*. 2006;368:1219-1221.
150. Dernek B, Esmaeilzadeh S, Oral A. The utility of the International Classification of Functioning, Disability and Health checklist for evaluating disability in a community-dwelling geriatric population sample. *Int J Rehabil Res*. 2015;38:144-155.
151. Almazán-Isla J, Comín-Comín M, Damián J, Alcalde-Cabero E, Ruiz C, Franco E, Martín G, Larrosa-Montañés LA, de Pedro-Cuesta J; DISCAP-ARAGON Research Group. Analysis of disability using WHODAS 2.0 among the middle-aged and elderly in Cinco Villas, Spain. *Disabil Health J*. 2014;7:78-87.
152. Chi WC, Chang KH, Escorpizo R, Yen CF, Liao HF, Chang FH, Chiou HY, Teng SW, Chiu WT, Liou TH. Measuring disability and its predicting factors in a large database in Taiwan using the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:12148-12161
153. Leonardi M, Talampas R, Chatterji S, Kostanjsek NF, Regadio C, Tarroja MC, Schiavolin S, Naidoo N, Raggi A, Pindog M, Zayas J, Zagaria N. Measuring functioning

- and disability after a disaster: results from the typhoon Haiyan/Yolanda-affected areas of the Philippines. *Int J Rehabil Res.* 2016;39:267-271
154. Luciano JV, Ayuso-Mateos JL, Fernandez A, Serrano-Blanco A, Roca M, Haro JM. Psychometric properties of the twelve item World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHO-DAS II) in Spanish primary care patients with a first major depressive episode. *J Affect Disord.* 2010;121:52-58.
 155. Luciano JV, Ayuso-Mateos JL, Fernandez A, Aguado J, Serrano-Blanco A, Roca M, Haro JM. Utility of the twelve-item World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHO-DAS II) for discriminating depression ‘caseness’ and severity in Spanish primary care patients. *Qual Life Res.* 2010;19:97-101.
 156. Üstün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J. *Measuring Health and Disability: Manual for the WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0).* Geneva: WHO, 2010
 157. Luciano JV, Ayuso-Mateos JL, Aguado J, Fernandez A, Serrano-Blanco A, Roca M, Haro JM. The 12-item World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHO-DAS II): a nonparametric item response analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:45.
 158. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 health survey: Translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1025-1036.
 159. Giovannetti AM, Schiavolin S, Raggi A, Quintas R, Cerniauskaite M, Confalonieri P, Mantegazza R, Torri Clerici V, Antozzi C, Brenna G, Leonardi M. Psychosocial difficulties of individuals with multiple sclerosis: the PARADISE-24 questionnaire. *Int J Rehabil Res.* 2016; E-pub. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000194
 160. Quintas R, Cerniauskaite M, Giovannetti AM, Schiavolin S, Raggi A, Covelli V, Villani F, Didato G, Deleo F, Franceschetti S, Binelli S, Canafoglia L, Casazza M, Leonardi M. Psychosocial difficulties, quality of life and disability levels in patients with epilepsy: the

- PARADISE 24 instrument. *Epilepsy Behav.* 2016; E-pub. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.08.019
161. Raggi A, Covelli V, Schiavolin S, Giovannetti AM, Cerniauskaite M, Quintas R, Leonardi M, Sabariego C, Grazzi L, D'Amico D. Psychosocial difficulties in patients with episodic migraine: a cross-sectional study. *Neurol Sci.* 2016; E-pub. DOI: 10.1007/s10072-016-2705-8
162. Schiavolin S, Ferroli P, Acerbi F, Brock S, Broggi M, Cusin A, Schiariti M, Visintini S, Quintas R, Leonardi M, Raggi A. Disability in Italian neurosurgical patients: validity of the 12-item World Health Organization Disability Assessment Schedule. *Int J Rehabil Res.* 2014;37:267-270
163. D'Amico D, Grazzi L, Bussone G, Curone M, Di Fiore P, Usai S, Leonardi M, Giovannetti AM, Schiavolin S, Raggi A. Are depressive symptomatology, self-efficacy, and perceived social support related to disability and quality of life in patients with chronic migraine associated to medication overuse? Data from a cross-sectional study. *Headache.* 2015;55:636-645
164. Sirtori A, Brunani A, Liuzzi A, Pasqualinotto L, Villa V, Leonardi M, Raggi A. Quality of life, disability, and body mass index are related in obese patients. *Int J Rehabil Res.* 2011;34:270-272
165. Badr HE, Mourad H. Assessment of visual disability using the WHO disability assessment scale (WHO-DAS-II): role of gender. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1365-1370.
166. Leonardi M, Raggi A, Bussone G, D'Amico D. Health-related quality of life, disability and severity of disease in patients with migraine attending to a specialty headache center. *Headache.* 2010;50:1576-1586
167. Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, Mantegazza R. The relationship between health, disability and quality of life in Myasthenia Gravis: results from an Italian study. *J Neurol.* 2010;257:98-102

168. Raggi A, Leonardi M, Schiavolin S, Antozzi C, Brenna G, Maggi L, Mantegazza R. Validation of the MG-DIS: a disability assessment for myasthenia gravis. *J Neurol.* 2016;263:871-882
169. Leonardi M, Raggi A, Pagani M, Carella F, Soliveri P, Albanese A, Romito L. Relationships between disability, quality of life and prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:35-39
170. Quintas R, Alvarez A, Koutsogeorgou E, Cerniauskaite M, Meucci P, Sattin D, Leonardi M, Raggi A. The relationship between health-related quality of life and disability in patients with controlled epilepsy: a cross-sectional observational study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91:S31-S38
171. Cerniauskaite M, Quintas R, Koutsogeorgou E, Meucci P, Sattin D, Leonardi M, Raggi A. Quality of life and disability in patients with Stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91:S39-S47
172. Raggi A, Giovannetti AM, Schiavolin S, Confalonieri P, Brambilla L, Brenna G, Cortese F, Covelli V, Frangiamore R, Moscatelli M, Ponzio M, Torri Clerici V, Zaratin P, Mantegazza R, Leonardi M. Development and Validation of the Multiple Sclerosis Questionnaire for the Evaluation of Job Difficulties (MSQ-Job). *Acta Neurol Scand.* 2015;132:226-234
173. Schiavolin S, Quintas R, Ferroli P, Acerbi F, Brock S, Cusin A, Schiariti M, Visintini S, Broggi M, Leonardi M, Raggi A. Quality of life measures in Italian neurosurgical patients: validity of the EUROHIS-QOL 8-item index. *Qual Life Res.* 2015;24:441-444

Ringraziamenti

Sono molte le persone che mi sento in dovere di ringraziare al termine di questo percorso. Persone che mi hanno aiutato nella preparazione dei materiali e nella raccolta dei dati, persone con cui mi sono confrontato rispetto al senso di questo lavoro. Persone che, semplicemente, mi hanno sostenuto ed incoraggiato.

Questo elaborato non sarebbe esistito senza il lavoro congiunto di tutti i clinici che, presso la Fondazione Istituto Neurologico C. Besta IRCCS, si occupano di Ipertensione Idiopatica Intracranica. Dunque un grande grazie al Dott. Domenico D'Amico che ha sovrinteso negli anni la gestione ambulatoriale e di reparto dei pazienti nella UO Neurologia III, coadiuvato dalla Dott.ssa Marcella Curone e dalla Dott.ssa Licia Grazzi. Devo anche ringraziare le Dott.sse Luisa Chiapparini ed Alessandra Erbetta della UO Neuroradiologia che hanno materialmente refertato le immagini di risonanza e che hanno rivisto – a tempo di record – tutto il database neuro-radiologico. Grazie anche al Dott. Giuseppe Faragò, che ha materialmente eseguito pressoché tutte le punture lombari. Infine, il mio ringraziamento va anche alle neuro-oftalmologhe le Dott.sse Stefania Bianchi-Marzoli e Paola Ciasca (che mi ha pazientemente spiegato i parametri OCT). Credo sia importante ringraziare anche i 57 pazienti che, in questi anni, hanno accettato di prendere parte alla sperimentazione del progetto Iter-IIIH: spero che quanto derivato da questo protocollo possa migliorare le modalità di trattamento di questa malattia.

Non posso non ringraziare tutti i miei colleghi della SOSD Neurologia, Salute Pubblica e Disabilità – in ordine alfabetico: Anna, Barbara, Chiara, Davide, Emanuela, Laura, Matilde, Roberta, Rui, Silvia e Venusia – e le colleghe del CTQT di Istituto, Elisa, Greta, Ilaria, Irene e Laura, per la loro vicinanza ed amicizia nel periodo frenetico di conclusione del percorso e di preparazione dell'elaborato finale. Grazie a tutti voi per la vostra pazienza, per le offerte di aiuto e per esservi presi un po' carico di alcune mie incombenze. Devo necessariamente ringraziare

anche la Direzione Scientifica che ha coperto una parte dei costi di questo dottorato, e quindi i direttori che si sono succeduti in questi anni (Dott. Cornelio, Dott. Mantegazza e Dott. Tagliavini).

È doveroso ringraziare tutto il corpo docente del Corso di Dottorato che ha seguito la nostra formazione nel XXIX ciclo presso l'Università di Pavia, ed in modo particolare la mia tutor, Prof.ssa Cristina Montomoli, che mi ha sostenuto quando è stato necessario e mi ha lasciato libertà di azione ed iniziativa quando ne ho avuto bisogno: grazie Cristina, spero che si riesca a continuare a lavorare assieme negli anni a venire.

Infine, grazie alla mia famiglia tutta, ma specialmente a Veronica e Sveva: il vostro amore, il vostro sostegno e la nostra vita assieme mi hanno fatto andare avanti quando è stato difficile, e danno un senso alle mie giornate. Qualsiasi cosa io possa fare per voi, non sarà mai abbastanza per ripagarvi di tutto quello che mi date.