UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Fattori prognostici e long-term follow-up nei pazienti sottoposti a craniectomia decompressiva post-traumatica

Relatore: Chiar.mo

Prof. Mauro Dobran

Tesi di Laurea di:

Alessio Raggi

Correlatore: Chiar.mo

Prof. Marco Bartolini

A.A. 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE **1**

CAPITOLO 1: TRAUMI CRANICI **3**

1.1 Epidemiologia 3

1.1.1 Tasso di incidenza e mortalità mondiale del trauma cranico 3

1.1.2 Tasso di incidenza e mortalità del trauma cranico in Italia 4

1.1.3 Distribuzione dell'incidenza del trauma cranico per fasce di età e sesso 4

1.1.4 Eziologia del trauma cranico 5

1.1.5 Distribuzione del trauma cranico per gravità e tipologia di lesioni 6

1.1.6 Distribuzione del trauma cranico per stato socioeconomico e trend annuale 7

1.1.7 Outcome clinico, disabilità e costo sociale del trauma cranico 7

1.1.8 Evoluzione nel tempo del tasso di incidenza e mortalità del trauma cranico 9

1.1.9 Epidemiologia del trauma cranico in ambito pediatrico 10

1.2 Classificazione del trauma cranico 10

1.2.1 Definizione di trauma cranico: un problema innanzitutto semantico 10

1.2.2 Classificazione del trauma cranico sulla base della gravità clinica 10

1.2.3 Classificazione del trauma cranico sulla base della perdita di coscienza 11

1.2.4 Classificazione del trauma cranico in trauma chiuso e penetrante 12

1.3 Fisiopatologia del trauma cranico 12

1.3.1 Lesioni primarie e secondarie 12

1.3.2 Danno primario 13

1.3.3 Danno secondario 22

1.4 Clinica del trauma cranico 27

1.4.1 Generalità sulla clinica del trauma cranico 27

1.4.2 Sintomi e segni del trauma cranico lieve 28

1.4.3 Sintomi e segni del trauma cranico moderato-severo 29

1.4.4 Clinica delle lesioni intra- ed extra-assiali traumatiche 29

1.4.5 Evoluzione clinica post-traumatica 32

1.5 Diagnosi del trauma cranico 33

1.5.1 Generalità sulla diagnosi del trauma cranico 33

1.5.2 Valutazione neurologica: GCS, riflesso fotomotore e corneale 34

1.5.3 Diagnostica per immagini (neuroimaging) 35

1.5.4 Monitoraggio della pressione intracranica 37

1.6 Terapia del trauma cranico 37

1.6.1 Generalità sulla terapia del trauma cranico 37

1.6.2 Trattamento extra-ospedaliero del trauma cranico 38

1.6.3 Trattamento del trauma cranico lieve 38
1.6.4 Trattamento del trauma cranico moderato 39
1.6.5 Trattamento del trauma cranico severo 39
1.6.6 Trattamento neurorianimatorio del trauma cranico maggiore 40
1.6.7 Trattamento chirurgico del trauma cranico 41

1.7 Prognosi e riabilitazione del trauma cranico 42
1.7.1 Generalità sulla prognosi del trauma cranico 42
1.7.2 Principali fattori prognostici 43
1.7.3 Scale di valutazione della disabilità e dell'outcome: GOS, GOS-E e DRS 46
1.7.4 Calcolatori della prognosi 49
1.7.5 Riabilitazione del trauma cranico 49

CAPITOLO 2: CRANIECTOMIA DECOMPRESSIVA 52

2.1 Generalità sulla craniectomia decompressiva 52

2.2 Razionale fisiopatologico e classificazione della DC 53

2.3 Tipologie e aspetti chirurgici della DC 54
2.3.1 Incisione cutanea 55
2.3.2 Tecnica chirurgica e dimensioni del bone flap 56
2.3.3 Durotomia e duroplastica 59

2.4 Complicanze della craniectomia decompressiva 61
2.4.1 Espansione di contusioni emorragiche 61
2.4.2 Complicanze legate all'alterata dinamica liquorale 62
2.4.3 Complicanze della ferita chirurgica 63
2.4.4 Erniazione cerebrale esterna 63
2.4.5 Sindrome del trapanato cranico 64

2.5 Prognosi della craniectomia decompressiva 65
2.5.1 DECRA trial 65
2.5.2 RESCUEicp trial 66
2.5.3 STITCH trial 67
2.5.4 Considerazioni sull'outcome dei pazienti decompressi 67

2.6 Cranioplastica 68
2.6.1 Indicazioni e generalità della cranioplastica 68
2.6.2 Materiali della cranioplastica 69
2.6.3 Complicanze della cranioplastica 73

CAPITOLO 3: OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO 75

CAPITOLO 4: MATERIALI E METODI 76

4.1 Materiale clinico 76

4.2 Materiale ematochimico 77

4.3 Materiale neuroradiologico 77

4.4 Materiale chirurgico 77

4.5 Analisi statistica 78

CAPITOLO 5: RISULTATI **79**

5.1 Materiale clinico 79

5.2 Materiale ematochimico 81

5.3 Materiale neuroradiologico 82

5.4 Materiale chirurgico 83

5.5 Analisi statistica univariata e multivariata 84

CAPITOLO 6: DISCUSSIONE **86**

CAPITOLO 7: CONCLUSIONI **90**

BIBLIOGRAFIA **91**

INTRODUZIONE

Il trauma cranico rappresenta un grave problema sanitario mondiale a causa della sua alta mortalità e disabilità (1). In Italia il numero di ricoveri annuali causati da tale evento traumatico è di 250 pazienti ogni 100.000 abitanti e la mortalità è di 17 casi ogni 100.000 abitanti per anno (2). Il trauma cranico rappresenta la prima causa di morte fra i 15 e i 44 anni ed è cagionato principalmente da incidenti stradali e cadute accidentali (3). Considerata l'incidenza del fenomeno, la scarsa consapevolezza nella popolazione del suo impatto psicofisico e la difficoltà degli individui colpiti di comunicare, il trauma cranico è stato definito una "epidemia silente" (4).

Una chiara definizione di trauma cranico risulta essere importante per lo svolgimento di studi epidemiologici. Questo evento traumatico viene descritto come "qualsiasi azione lesiva che agisca sul cranio e sulle strutture nervose e vascolari in esso contenute, indipendentemente dalle effettive lesioni verificatesi" (5). Con l'espressione "danno traumatico encefalico" (*Traumatic Brain Injury*, TBI) si identificano invece le "lesioni encefaliche risultato di un'azione traumatica" (5). Oggigiorno il termine trauma cranico viene perlopiù equiparato al termine TBI per focalizzare l'attenzione sulle alterazioni morfo-funzionali dell'encefalo causate dalla forza esterna, escludendo perciò dalla definizione le lesioni isolate dei tessuti molli epicranici conseguenza generalmente di traumi di lieve entità.

La diagnosi del trauma cranico, soprattutto quello moderato-severo, si svolge in un contesto di urgenza/emergenza considerato che, frequentemente, possono essere compresenti lesioni viscerali e scheletriche (6). Il trattamento medico rianimatorio adottato per il TBI mira al mantenimento di una perfusione cerebrale adeguata e al controllo della pressione intracranica, cercando di ridurre al minimo il danno cerebrale secondario. Il trattamento chirurgico è indicato per l'evacuazione di raccolte ematiche, la riduzione di fratture craniche e lo stato di ipertensione endocranica resistente al trattamento farmacologico (6). La tempestività del soccorso nel paziente con TBI e la presenza sul territorio di una rete traumatologica sono dei fattori fondamentali nel determinare la prognosi (7).

L’adozione nel corso del tempo di norme sulla sicurezza stradale (uso obbligatorio del casco, cinture di sicurezza e airbag) e in materia di sicurezza sul lavoro ha determinato una riduzione dell’incidenza dei traumi cranici (8). Sebbene i progressi nella gestione del soccorso, diagnosi, trattamento e riabilitazione del TBI hanno prodotto una riduzione della mortalità, gli esiti sfavorevoli risultano ancora elevati (9; 10). Inoltre, la disabilità (fisica, cognitiva e comportamentale) risulta aggravata dal fatto che la fascia di età più colpita è quella dei giovani (11).

I fattori prognostici del trauma cranico ritenuti più importanti sono l’età del paziente, il punteggio della *Glasgow Coma Scale* (GCS) al momento del ricovero, la reattività pupillare, la presenza di ipertensione endocranica e i reperti individuati dalla TC (12). L’identificazione di fattori prognostici e predittivi l’outcome a breve e lungo termine risulta particolarmente difficoltosa per la complessità della patologia, l’eterogeneità clinica e il vasto spettro di lesioni cerebrali provocate da diversi meccanismi di danno (13).

Fra i vari trattamenti oggetto di discussione nel trauma cranico maggiore vi è la craniectomia decompressiva (*Decompressive Craniectomy*, DC). Diversi trial sono stati condotti nel corso degli anni per valutare la mortalità e gli esiti clinici nei pazienti in cui è stata eseguita la decompressione chirurgica, talora con risultati discordanti (14; 15). Lo scopo di questo studio è individuare i fattori prognostici e valutare l’outcome a lungo termine dei pazienti con trauma cranico sottoposti a craniectomia decompressiva e successivamente a cranioplastica ricostruttiva.

CAPITOLO 1: TRAUMI CRANICI

1.1 Epidemiologia

1.1.1 Tasso di incidenza e mortalità mondiale del trauma cranico

I dati epidemiologici globali del trauma cranico sono oggetto di vivo interesse da parte della comunità scientifica a causa delle ripercussioni in ambito sociale ed economico. Una recente metanalisi mostra come l'incidenza mondiale annuale stimata del TBI sia di 939 casi ogni 100.000 persone (16). L'incidenza risulta essere più elevata in Nord-America/Canada (1299 casi ogni 100.000 persone) ed Europa (1012 casi ogni 100.000 persone) rispetto al Sud-Est Asiatico (948 casi ogni 100.000 persone) e l'Africa (801 casi ogni 100.000 persone). Il numero assoluto stimato di persone che ogni anno subiscono un TBI è di 69 milioni. L'incidenza stimata del trauma cranico moderato è di 740 casi ogni 100.000 persone mentre quella del TBI severo è di 73 casi ogni 100.000 persone (16).

I dati provenienti da altre casistiche mostrano tassi di incidenza inferiori rispetto alle stime precedentemente citate. Negli Stati Uniti è stato stimato che ogni anno 1,7 milioni di persone subiscono un TBI mentre l'incidenza mondiale è stata valutata in 200 casi ogni 100.000 persone (17; 18). In Europa l'incidenza stimata del trauma cranico è di 235 nuovi casi ogni 100.000 residenti all'anno e il tasso di mortalità annuale è di 15 persone ogni 100.000 residenti (19).

L'evidenza epidemiologica di questi lavori (17; 18; 19) deriva perlopiù da casistiche ospedaliere, escludendo perciò gli individui con trauma cranico lieve o minore (la maggioranza nell'insieme) che non giungono all'osservazione medica (18). La stima della reale incidenza globale del TBI è notevolmente complessa e gran parte dei dati attuali sottostimano il problema. In aggiunta, l'incidenza per area geografica risulta essere di difficile valutazione in quanto i dati provenienti dai Paesi in via di sviluppo sono ritenuti incompleti (20).

1.1.2 Tasso di incidenza e mortalità del trauma cranico in Italia

In Italia annualmente 250 persone ogni 100.000 abitanti sono ricoverate in strutture ospedaliere a causa di un trauma cranico e la mortalità complessiva è di 17 casi ogni 100.000 abitanti per anno (2). Questi dati appaiono in linea con quelli provenienti da casistiche europee che riportano un tasso di incidenza di 262 casi ogni 100.000 abitanti per anno (21).

Il trauma cranico rappresenta la prima causa di morte fra i 15 e i 44 anni mentre il trauma è la terza causa di morte nei Paesi occidentali dopo le malattie cardiovascolari e i tumori (3; 22).

Fra le cause di morte nel paziente che ha subito un evento traumatico al primo posto vi è il trauma cranico, isolato o in associazione a instabilità cardio-circolatoria (23). La maggior parte dei decessi avviene in fase pre-ospedaliera o immediatamente dopo il ricovero, soprattutto entro le prime 6 ore (24).

1.1.3 Distribuzione dell'incidenza del trauma cranico per fasce di età e sesso

La distribuzione di incidenza per classi di età mostra due picchi: uno compreso fra i 15 e i 24 anni e uno, minore, al di sopra dei 70 anni. Questo andamento è confermato dalla maggior parte degli studi epidemiologici condotti nei Paesi occidentali e si sta assistendo a un progressivo aumento di incidenza del TBI nei soggetti anziani (21; 25).

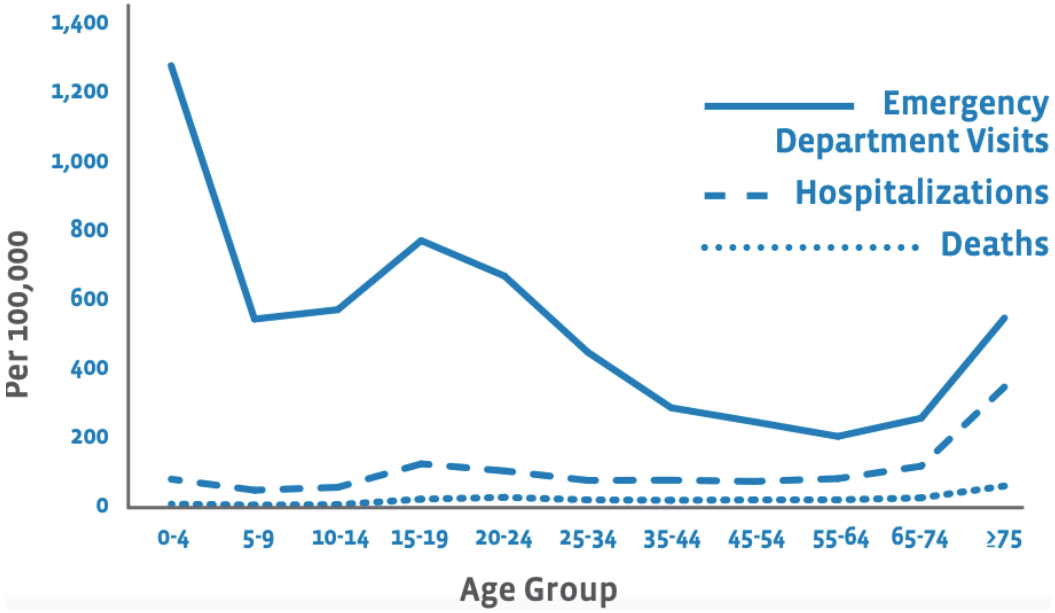


Figura 1.1 *– Grafico che mostra la distribuzione per età del trauma cranico (17).*

Fra i vari lavori statistici vi è concordanza nel rilevare una maggiore incidenza del trauma cranico (e in generale dei traumatismi) negli uomini rispetto alle donne, con un rapporto del tasso di incidenza maschi/femmine che varia da 1,2 a 4,6 a seconda della regione geografica di riferimento dello studio (21).

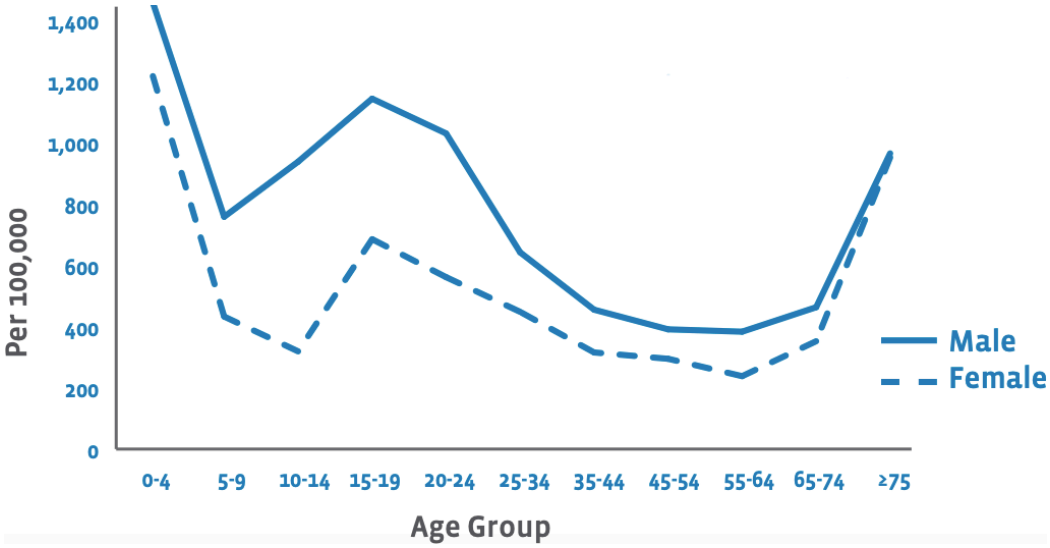


Figura 1.2 *– Grafico che mostra la distribuzione per sesso del trauma cranico (17).*

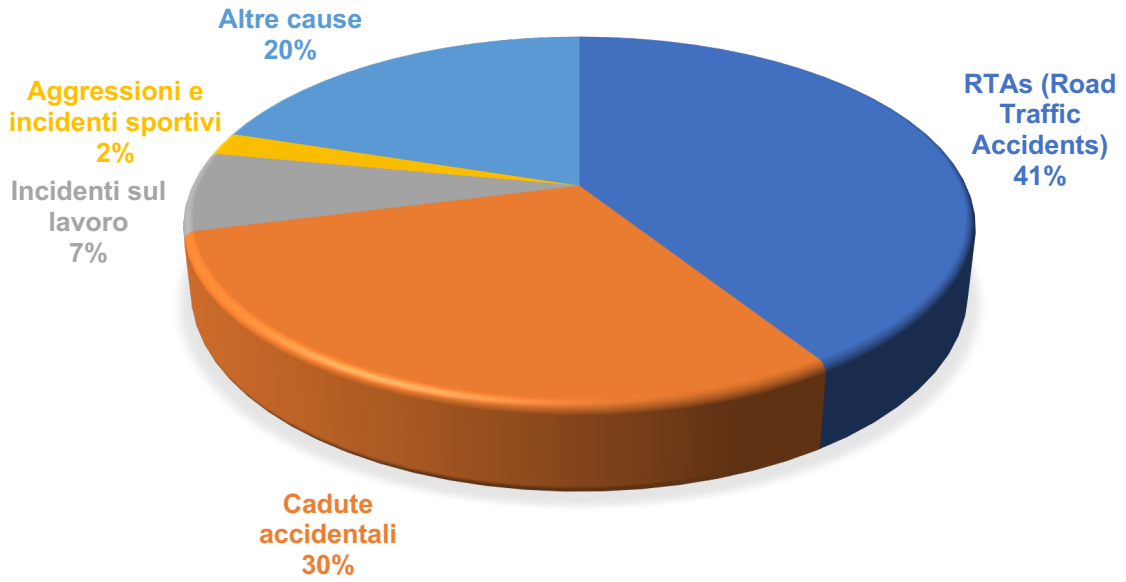
1.1.4 Eziologia del trauma cranico

Le cause principali di trauma cranico sono gli incidenti stradali e le cadute accidentali (3). Le attività sportive, gli incidenti sul lavoro e gli atti di violenza altrui o autoinflitta rappresentano cause meno frequenti. È opportuno evidenziare che, al di là della causa scatenante, una percentuale non marginale di pazienti (valutata dal 30 al 50% a seconda dello studio) risulta avere una intossicazione da alcol e/o droga al momento del trauma (26; 27; 28). La presenza di una delle due condizioni o di entrambe contemporaneamente aumenta la probabilità del verificarsi di un incidente stradale o di un evento dannoso accidentale in generale (26).

Gli incidenti stradali vengono solitamente denominati con la sigla RTAs (*Road Traffic Accidents*) che racchiude tutti gli eventi traumatici che coinvolgono pedoni, passeggeri, ciclisti e guidatori di veicoli a motore. I RTAs sono causa di trauma cranico più frequentemente nei Paesi in via di sviluppo rispetto ai Paesi occidentali (16). Le cadute accidentali e gli incidenti in ambito domestico rappresentano un'altra eziologia dominante. È stata osservata una correlazione sia dei RTAs che delle cadute accidentali con l'età: mentre i primi coinvolgono prevalentemente i giovani adulti, le cadute sono più frequenti in età infantile e negli anziani (21).

In Europa la causa prevalente di TBI varia a seconda del Paese oggetto di studio. In Italia la prima causa di trauma cranico sono gli incidenti stradali, confermata da studi epidemiologici e dall'analisi delle cause di morte riportate nelle schede ISTAT (2; 29). Uno studio italiano identifica i RTAs come la causa principale (41% dei casi totali) e le cadute accidentali al secondo posto (30%) (2). Gli incidenti sul lavoro costituiscono circa il 7% dei casi mentre le aggressioni e gli incidenti sportivi sono causa di TBI nel 2% dei casi (2). La stessa evidenza epidemiologica si ritrova in Germania mentre nei Paesi del Nord-Europa la prima causa di TBI sono le cadute accidentali (21; 25).

Figura 1.3 – *Cause del trauma cranico in Italia (2).*



1.1.5 Distribuzione del trauma cranico per gravità e tipologia di lesioni

Ciascuna delle cause precedentemente elencate possono determinare traumi cranici di gravità molto differente. La maggior parte di queste sono responsabili di TBI lieve (75-90%) mentre i traumi moderati sono circa il 5-25% del totale e quelli severi il 5-20% (30). Il tasso di incidenza annuale stimato dei traumi cranici lievi è di 150-270 casi ogni 100.000 persone, mentre per quelli moderati è di 5-60 casi ogni 100.000 persone e per quelli severi di 5-50 casi ogni 100.000 persone (30).

I dati originati dalle metanalisi indicano che l'81% dei traumi cranici sono lievi, l'11% moderati e l'8% severi (16). Tuttavia, è opportuno sottolineare che esiste una vasta eterogeneità dei dati tra le varie casistiche, dovuta soprattutto ai diversi criteri di inclusione all'interno delle tre categorie di gravità considerate.

La tipologia di TBI più frequentemente individuato è l'ematoma subdurale acuto, seguito dall'ematoma extradurale e da quello intraparenchimale (2; 31).

1.1.6 Distribuzione del trauma cranico per stato socioeconomico e trend annuale

L'incidenza dei traumi cranici mostra una notevole differenza fra le varie aree geografiche mondiali ma anche all'interno dei singoli Paesi si osserva una variabilità a seconda del territorio considerato (16). Sebbene la letteratura sia carente di studi sulla distribuzione epidemiologica regionale, è stato osservato che gli abitanti di territori socioeconomicamente svantaggiati hanno una maggiore incidenza di traumi cranici, soprattutto di quelli severi (32). Inoltre, i soggetti appartenenti a classi sociali disagiate hanno una maggiore incidenza di trauma cranico (33).

I Paesi occidentali posseggono il 60% dei veicoli a motore mondiali ma il numero di RTAs responsabili di trauma cranico è significativamente minore rispetto a quello rilevato nei Paesi in via di sviluppo (16). Inoltre, in quest'ultime regioni i RTAs coinvolgono prevalentemente pedoni, ciclisti e motociclisti rispetto ai Paesi sviluppati dove la categoria maggiormente colpita è quella dei guidatori di automobili (34). Ciò è riconducibile al fatto che i motocicli e le biciclette sono i mezzi di trasporto più utilizzati dalle persone meno abbienti nei Paesi in via di sviluppo, mentre le autovetture sono possedute da una minoranza di persone con alto status socioeconomico (34).

La distribuzione annuale dei traumi cranici mostra una maggiore incidenza nel periodo primaverile-estivo, causata dal maggior uso di ciclomotori e dall'incremento negli spostamenti (8; 34). Nel corso della settimana il picco di incidenza si ha durante il week-end, coinvolgendo prevalentemente soggetti giovani (35).

1.1.7 Outcome clinico, disabilità e costo sociale del trauma cranico

L'outcome clinico del soggetto con trauma cranico mostra una grande variabilità interindividuale, essendo determinato in gran parte dalla gravità del danno iniziale. Infatti, si osservano pazienti con ottimi esiti clinici mentre altri hanno gravi disabilità fisiche, cognitive e comportamentali. Ogni anno negli Stati Uniti i traumi cranici sono responsabili di 124.000 nuovi casi di persone con disabilità e di 52.000 morti (17).

L'incidenza di pazienti in coma dopo trauma cranico è di 20-25 casi ogni 100.000 abitanti per anno (3).

Gli individui che hanno subito un trauma cranico lieve o moderato generalmente ritornano al lavoro ma l'84% è affetto da sindrome post-concussiva e il 18% ha una disabilità di grado variabile valutata con le apposite scale di misura (36). I pazienti con trauma cranico maggiore hanno una prognosi nettamente peggiore in quanto la mortalità dei soggetti ricoverati con punteggio GCS minore di 13 è del 30% (37). Il loro outcome a un anno dall'evento traumatico è scarso, soprattutto nel TBI severo rispetto a quello moderato (37).

L'età rappresenta un fattore di notevole importanza nel determinare la prognosi dei pazienti con TBI in quanto gli individui al di sopra di 75 anni hanno una maggiore mortalità, disabilità e un tasso di ospedalizzazione più elevato (38). Diversi lavori presenti in letteratura concordano sul fatto che la mortalità del TBI aumenta all'aumentare dell'età del soggetto coinvolto (39; 40).

L'assistenza sanitaria dei pazienti con TBI in fase acuta si svolge in un setting ospedaliero, prevalentemente in un contesto di urgenza/emergenza. Al termine del trattamento rianimatorio e/o chirurgico (soprattutto nei traumi moderati e severi) i pazienti possono tornare al proprio domicilio o continuare le cure in strutture dedicate. L'analisi delle schede di dimissione ospedaliera italiane (SDO) dei pazienti con trauma cranico nel 2003 mostra come il 2,12% è deceduto, il 91,53% è tornato al proprio domicilio mentre il restante 6,35% ha proseguito il proprio percorso di cura in altre strutture (prevalentemente ospedali per acuti) (6).

L'impatto del trauma cranico in ambito sociale ed economico è grande e complesso. Il costo diretto provocato da tale evento traumatico è quello derivante dall'assistenza sanitaria agli individui coinvolti mentre quello indiretto è legato alla perdita di produttività e al sostegno fornito dai caregivers (41). La spesa associata al trattamento e alla riabilitazione del trauma supera i 60 miliardi di dollari negli Stati Uniti mentre in Europa la cifra raggiunge i 37,5 miliardi di dollari (42; 43). Il problema sociale delle lesioni encefaliche da trauma risulta aggravato dal fatto che la fascia di età più colpita è quella giovane, con conseguente perdita di anni di lavoro e produttività in relazione

alla disabilità residua (11). Nei Paesi in via di sviluppo il peso sociale del trauma cranico risulta essere ancora maggiore per i costi che le famiglie devono sostenere, aggravando il loro stato di povertà, e per la perdita dell'unica fonte di reddito se il soggetto colpito è il capofamiglia (34).

1.1.8 Evoluzione nel tempo del tasso di incidenza e mortalità del trauma cranico

Il tasso di incidenza del trauma cranico ha subito una variazione importante negli ultimi 50 anni, anche se con segno opposto a seconda dell'area geografica mondiale considerata. Nei Paesi occidentali a partire dagli anni '70 si è registrato un calo progressivo del numero di RTAs, principale causa di TBI (34). L'adozione di norme sulla sicurezza stradale (introduzione di limiti di velocità, programmi educativi, uso obbligatorio delle cinture di sicurezza e del casco, airbag), insieme a quelle sulla sicurezza nei luoghi di lavoro, ha provocato una riduzione dell'incidenza del TBI nei Paesi occidentali (44). Purtroppo, nei Paesi in via di sviluppo il trend di incidenza è in aumento, a causa dell'incremento dei RTAs (34). Ciò è dovuto alla rapida motorizzazione iniziata in ritardo rispetto ai Paesi con maggior reddito, non accompagnata da una regolamentazione adeguata (45).

In Italia la diminuzione dell'incidenza dei traumi cranici è in linea con quella degli altri Paesi occidentali (46). Un calo significativo si è avuto con l'introduzione nel 1999 della legge sull'uso obbligatorio del casco per tutti coloro che guidano ciclomotori (legge 472/99 che va a implementare la L. 3/1986 che sanciva l'obbligo solo per i soggetti minorenni) (8). È stato descritto inoltre, parallelamente alla diminuzione generale di incidenza, un cambiamento nelle percentuali delle cause del TBI, essendo diminuiti i RTAs con un aumento del numero di cadute accidentali (46).

La mortalità complessiva dovuta ai traumi cranici si è ridotta nei Paesi occidentali nel corso degli anni e tale declino è riconducibile ai progressi compiuti nel trattamento pre-ospedaliero, nella diagnosi e nella terapia rianimatoria e riabilitativa (9). Al tempo stesso tutto ciò ha provocato un aumento sia del numero di soggetti con disabilità permanente sia della complessità dei singoli casi (6).

1.1.9 Epidemiologia del trauma cranico in ambito pediatrico

L'epidemiologia dei traumi cranici in età pediatrica risulta essere poco approfondita in letteratura sebbene sia una delle principali cause di morte e disabilità al di sotto dei 15 anni (47). Uno studio multicentrico internazionale sui traumi cranici pediatrici ha mostrato che il 56% dei traumi sono lievi, il 39% moderati e il 5% severi (48). La fascia di età più colpita è quella va dalla nascita fino ai 4 anni (55,2%) seguita da quella dai 5 ai 9 anni (28,3%), mentre quella che va dai 10 ai 15 anni ha la minore incidenza (16,4%) (48). La mortalità complessiva per trauma cranico al di sotto dei 16 anni è di 10 casi ogni 100.000 persone per anno (49). È stata osservata in letteratura una relazione tra i traumi cranici pediatrici non accidentali e la recessione economica (50).

1.2 Classificazione del trauma cranico

1.2.1 Definizione di trauma cranico: un problema innanzitutto semantico

Il trauma cranico viene definito come **"**qualsiasi azione lesiva che agisca sul cranio e sulle strutture nervose e vascolari in esso contenute, indipendentemente dalle effettive lesioni verificatesi" (5). Solitamente la letteratura anglosassone fa riferimento al trauma cranico con la denominazione "*head injury*" o "*head trauma*", traduzione semanticamente corretta. Con l'espressione "danno traumatico encefalico" (*Traumatic Brain Injury*, TBI) si identificano invece le lesioni encefaliche risultato di un'azione traumatica (5). Nel corso del tempo in letteratura medica la definizione di trauma cranico si è allineata sempre di più con quella di TBI, col fine di mettere in risalto le alterazioni morfo-funzionali dell'encefalo causate dalla forza esterna, escludendo dall'accezione i traumi cranici minori che causano solitamente contusioni o lesioni dei tessuti molli epicranici. Di conseguenza oggigiorno molti lavori scientifici utilizzano i due termini in maniera intercambiabile, anche se dal punto di vista semantico vi è una differenza rilevante.

1.2.2 Classificazione del trauma cranico sulla base della gravità clinica

La *Glasgow Coma Scale* (GCS) è la scala di classificazione della gravità clinica dei traumi cranio-encefalici (TCE) universalmente utilizzata e condivisa (51; 52). Il punteggio viene calcolato dal personale medico sul luogo dell'evento traumatico o all'arrivo del paziente nel dipartimento di emergenza della struttura ospedaliera (DEA).

Solitamente si prende come riferimento l'ultimo score acquisito prima della sedazione del paziente ed è necessario tenere in considerazione che il punteggio ottenuto nella valutazione iniziale può ridursi nel tempo a causa dell'aggravamento clinico. In base allo score calcolato i traumi cranici vengono suddivisi nella seguente maniera:

1) Il trauma cranico in un paziente con età superiore ai 14 anni viene definito lieve quando il punteggio GCS è 14 o 15 (6). Rappresentano l'81% dei traumi cranici complessivi e hanno una mortalità dell'1-4% (16; 53);
2) Il trauma cranico in un paziente con età superiore ai 14 anni viene definito moderato quando il punteggio GCS va da 9 a 13 (6). Rappresentano l'11% dei traumi cranici complessivi e hanno una mortalità del 10% (16; 54). I pazienti con punteggio GCS 13 vengono inclusi talvolta all'interno della categoria dei traumi cranici lievi, tuttavia a differenza di quest'ultimi tendono ad avere una prognosi peggiore (55);
3) Il trauma cranico in un paziente con età superiore ai 14 anni viene definito severo quando il punteggio GCS è minore o uguale a 8 (6). Rappresentano l'8% dei traumi cranici complessivi e hanno una mortalità del 40% (16; 54).

1.2.3 Classificazione del trauma cranico sulla base della perdita di coscienza

Il trauma cranico viene definito commotivo o non commotivo a seconda della presenza o meno di perdita di coscienza transitoria e reversibile causata dall'evento traumatico (commozione cerebrale). La causa di tale fenomeno risiederebbe in una disfunzione temporanea del sistema reticolare attivatore ascendente (*Reticular Activating System*, RAS), responsabile dello stato di veglia e attenzione (56). Le basi fisiopatologiche del fenomeno della perdita di coscienza (*Loss of consciousness*, LOC) post-traumatica sono ancora oggetto di studio, sebbene l'ipotesi più accreditata è quella di un'alterazione dell'attività elettrofisiologica dei neuroni mesencefalici e diencefalici appartenenti al RAS (56).

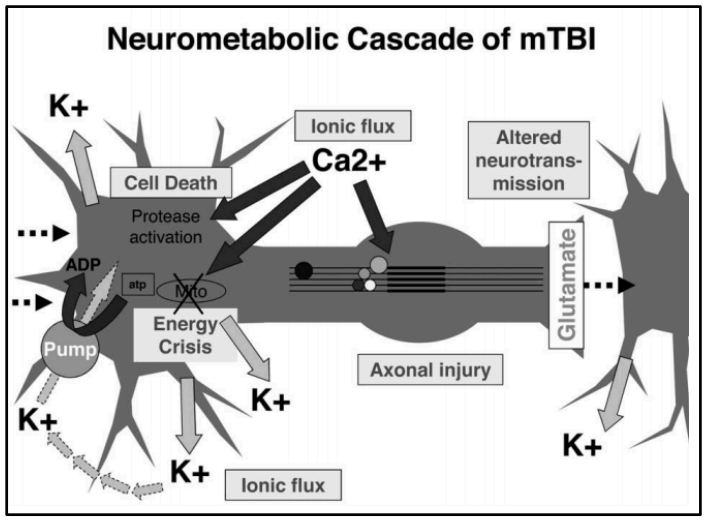


Figura 1.4 *– Illustrazione dei processi biologici cellulari acuti innescati dalla concussione cerebrale (181).*

1.2.4 Classificazione del trauma cranico in trauma chiuso e penetrante

I traumi cranici sulla base della presenza di interruzione o meno della continuità della dura madre vengo distinti in aperti (o penetranti) e chiusi (57). Nel trauma penetrante la superficie encefalica comunica con l'ambiente esterno, con possibile fuoriuscita di materia cerebrale. Tale tipologia di traumi si verifica solitamente nelle ferite provocate da armi da taglio o da fuoco. Sebbene i traumi aperti rappresentino una minoranza nell'ambito dei traumi cranici, sono solitamente associati a una prognosi nettamente peggiore rispetto ai traumi chiusi, in particolare quelli causati da proiettili (58). Infatti, oltre al grave danno primario, i pazienti con trauma penetrante sono maggiormente esposti a complicanze come fistole liquorali, ascessi e meningiti (59).

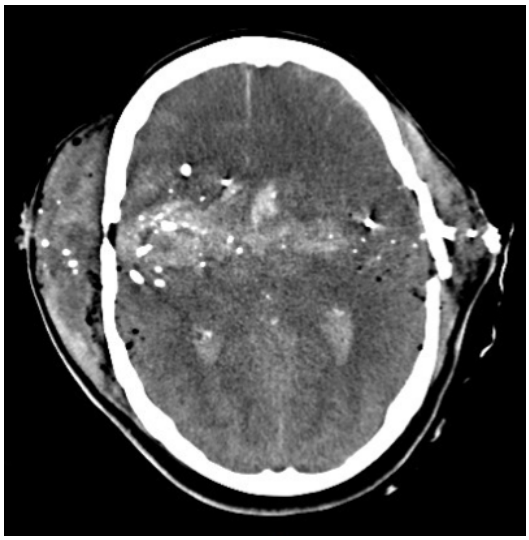


Figura 1.5 *– Immagine TC di un trauma cranico penetrante causato da un colpo di pistola autoinflitto in direzione dx-sn (Image is a courtesy of Dr Sajoscha Sorrentino, Radiopaedia.org).*

1.3 Fisiopatologia del trauma cranico

1.3.1 Lesioni primarie e secondarie

La lesioni cranio-encefaliche traumatiche sono molto eterogenee e dinamiche temporalmente, con ripercussioni importanti sulla diagnosi e sulla terapia. Convenzionalmente si distinguono due tipologie di lesioni causate dall'evento traumatico (60; 61):

- **Lesioni primarie**: sono la conseguenza immediata del trauma dovute all'applicazione di una forza d'impatto e/o inerziale. In generale rappresentano l'azione diretta o indiretta del trauma sul tessuto nervoso e vascolare. L'unica possibilità di evitare tali lesioni è la prevenzione dell'evento traumatico;

- **Lesione secondarie**: sono dovute a conseguenze fisiopatologiche innescate dal danno primario e si verificano a distanza di ore o giorni dall'evento traumatico. Possono avere origine cerebrale o sistemica e rappresentano la causa

principale di peggioramento delle lesioni primarie. Il danno secondario è prevenibile o riducibile con un trattamento rianimatorio adeguato.

1.3.2 Danno primario

1.3.2.1 Forza d'impatto e impulsiva

Le lesioni primarie, conseguenza diretta del trauma cranico, sono prodotte da due forze differenti, spesso compresenti:

- **Forza d'impatto**: origina dalla collisione tra il cranio e un oggetto solido ad una velocità apprezzabile. La forza è applicata direttamente sulla superficie del cranio e determina lesioni nella sede dell'impatto, le cui caratteristiche dipendono anche dalla forma, dimensione, natura e energia cinetica posseduta dall'oggetto (59). La scatola cranica è in grado di assorbire parzialmente l'energia cinetica derivante dall'urto ma se la forza d'impatto supera la soglia strutturale di assorbimento dei tessuti si verificano lesioni cranio-encefaliche (60). L'encefalo subisce un danno non solo nella sede dell'impatto, definita "lesione da colpo", ma anche in zone diametralmente opposte causate dalla trasmissione dell'onda d'urto che fa urtare il cervello contro il tavolato interno della teca cranica, producendo la cosiddetta "lesione da contraccolpo" (57; 61);

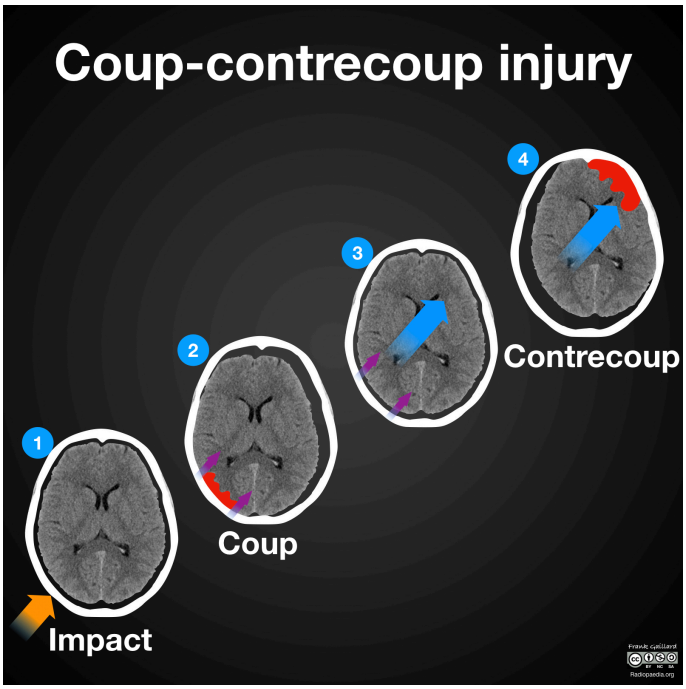


Figura 1.6 *– Illustrazione della lesione da colpo e contraccolpo causata dalla forza d'impatto (Image is a courtesy of Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org).*

- **Forza impulsiva o inerziale**: agisce sulle strutture cerebrali in seguito a brusche accelerazioni o decelerazioni a cui il cranio viene sottoposto, anche senza

la presenza di un significativo impatto fisico. L'importanza delle forze impulsive nasce dal fatto che l'encefalo è situato all'interno della scatola cranica sospeso nel liquido cefalorachidiano e le sue strutture principali di sostegno sono i vasi, il tronco encefalico e i nervi cranici (59). Le forze inerziali generano accelerazioni rotazionali, angolari e traslazionali sulle strutture encefaliche e il danno su di esse dipende dalla direzione del moto (60). Se l'accelerazione o la decelerazione ha una direzione parallela all'asse maggiore dell'encefalo il danno riguarderà principalmente le regioni polari con possibile distribuzione simmetrica delle lesioni causata dalla succussione inerziale cerebrale. Nel caso di forze rotazionali il cervello sarà sottoposto a un movimento torsionale con perno situato nelle strutture mediane e paramediane profonde (tronco encefalico, nuclei della base, corpo calloso), il cui risultato sarà il loro danneggiamento (60). Inoltre, i tessuti cerebrali mostrano una diversa inerzia alla sollecitazione: le forze inerziali causano lesioni da slaminamento al confine fra la sostanza grigia e la sostanza bianca in virtù di tale comportamento differente (57; 61).

1.3.2.2 Lesioni dei tessuti molli epicranici

Rappresentano le lesioni più frequenti provocate dal trauma cranico, soprattutto in quelli lievi generati dall'impatto del cranio contro un oggetto solido. In genere si tratta di escoriazioni, contusioni o ferite-lacero contuse che possono riguardare strutture poste a varia profondità (cuoio capelluto, galea, muscoli e periostio) (59). Sebbene il loro trattamento non sia problematico, non vanno trascurate perché gravi conseguenze possono derivare da una gestione superficiale (62). Infatti, vi è la possibilità che il paziente abbia una shock emorragico da un'arteria epicranica sanguinante trattata con la sola compressione mediante un bendaggio, senza la necessaria e appropriata chiusura del vaso. Una lesione frequente che si verifica soprattutto nella popolazione pediatrica in seguito a cadute è l'ematoma sottogaleale, una raccolta di sangue fra galea e periostio, che può causare un dismorfismo con risoluzione spontanea e senza conseguenze (57).

1.3.2.3 Fratture craniche

Le fratture craniche sono un'interruzione della continuità delle ossa del neurocranio e vengono suddivise in fratture della base cranica e della volta. La presenza di una

frattura cranica non comporta necessariamente la presenza di una lesione cerebrale in quanto è possibile che fratture estese non si accompagnino a danni intracranici e viceversa. Le fratture della volta cranica possono essere classificate in (57; 63):

- Lineari: la linea di frattura ha un andamento lineare e sono causate da urti contro oggetti o superfici piane. Solitamente sono benigne tranne quando incrociano il decorso dei rami dell'arteria meningea media o di un seno venoso durale per il rischio di generare un ematoma epidurale;

- Comminute: la forza d'impatto ha determinato la rottura dell'osso in multipli frammenti;

- Avvallate o depresse: i margini ossei fratturati si introflettono verso l'encefalo con possibile lacerazione della dura madre e della superficie cerebrale. In tal caso il trauma cranico viene definito aperto a causa della comunicazione del contenuto intracranico con l'esterno. Generalmente le fratture avvallate sono provocate dall'urto contro oggetti di piccole dimensioni e appuntiti.

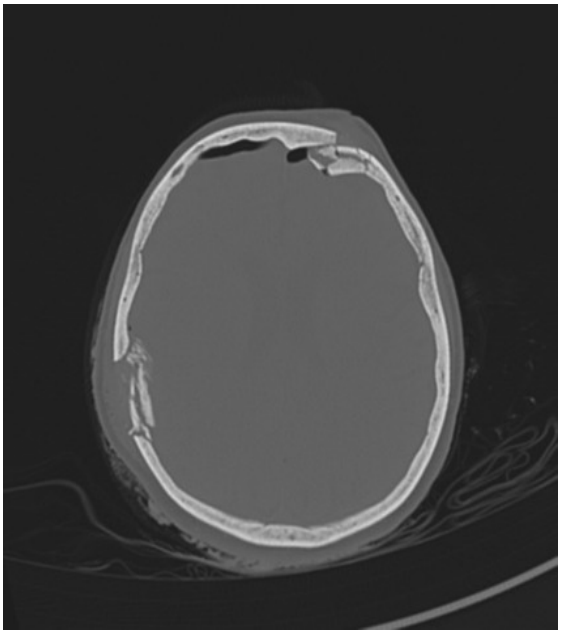


Figura 1.7 *– Immagine TC di una frattura cranica depressa dell'osso parietale destro e di una frattura comminuta dell'osso frontale causate da colpi di martello (Image is a courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org).*

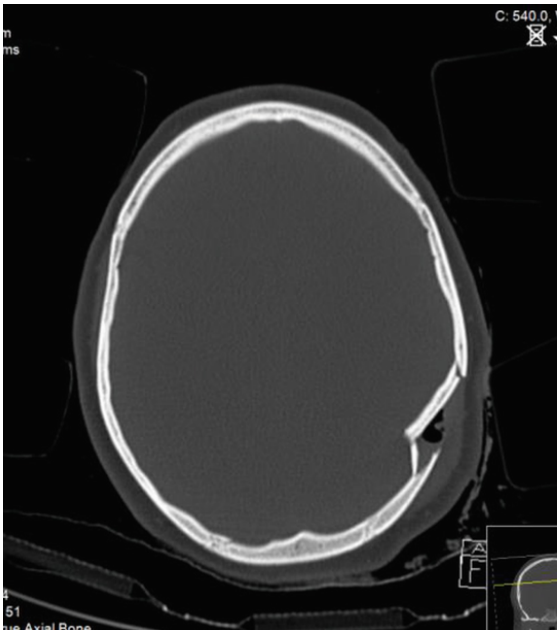


Figura 1.8 *– Immagine TC di una frattura cranica depressa dell'osso parietale sinistro (172).*

Le fratture della base cranica sono causate da traumi di particolare severità e coinvolgono prevalentemente lo sfenoide, la rocca petrosa e l'etmoide. L'interruzione della continuità ossea del basicranio può causare liquorrea e pneumoencefalo, vaste emorragie da lesione di vasi cerebrali, deficit dei nervi cranici (in particolar modo del facciale, dell'acustico e dell'olfattorio) e patologie endocrinologiche (es. diabete insipido da lesione della sella turcica). Le fratture della rocca petrosa dell'osso temporale sono classificate in longitudinali (lungo il suo asse maggiore) e trasversali, meno frequenti ma più gravi perché attraversano l'orecchio interno (57; 63).

1.3.2.4 Ematoma epidurale

Lesione caratterizzata dalla presenza di una raccolta di sangue fra la dura madre e il tavolato interno della teca cranica. In genere è provocato da una frattura cranica il cui decorso determina la lesione dell'arteria meningea media o dei suoi rami (57). Per tale motivo gli ematomi epidurali sono causati solitamente da sanguinamenti arteriosi e meno frequentemente da quelli venosi, generati dalla lesione di un seno venoso durale. Questa tipologia di lesione si riscontra più di frequente nei giovani rispetto agli anziani, in quanto quest'ultimi presentano una dura madre più aderente alla diploe e meno scollabile dall'osso (57). Gli ematomi extradurali usualmente sono sovratentoriali (in particolare in sede temporo-parietale) e unilaterali ma, non essendo limitati dalle inserzioni della falce e del tentorio, potrebbero superare la linea mediana ed essere contemporaneamente sovra- e sottotentoriali. Generalmente non oltrepassano le linee di sutura delle ossa craniche a meno che non sia presente una diastasi delle suture. La lesione si presenta alla TC come una massa extra-assiale, limitata nei suoi diametri, iperdensa, con aspetto "a lente biconvessa" che determina un importante effetto massa sull'encefalo. L'ematoma epidurale se rapidamente evacuato, in assenza di lesioni cerebrali associate, ha un'ottima prognosi (63).

Figura 1.9 *– Immagine TC di un ematoma epidurale parietale destro (Image is a courtesy of Dr Sandeep Bhuta, Radiopaedia.org).*

1.3.2.5 Ematoma subdurale acuto, subacuto e cronico

Lesione caratterizzata dalla presenza di una raccolta di sangue fra la dura madre e l'aracnoide. Solitamente si tratta di un sanguinamento causato da una rottura delle vene a ponte, da lesioni corticali superficiali sanguinanti nello spazio sottodurale o dalla lesione di arterie corticali (57). Sulla base dell'intervallo di tempo fra il trauma e la presentazione clinica, gli ematomi subdurali sono classificati in acuti (< 4 giorni), subacuti (4-21 giorni) e cronici (> 21 giorni). Gli ematomi subdurali cronici sono tipici degli anziani, in particolar modo in quelli che assumono antiaggreganti o anticoagulanti, e sono causati da traumi cranici che determinano la rottura delle vene a ponte (piccole vene che uniscono la superficie cerebrale alla dura madre). Queste vene sono stirate a causa dell'atrofia cerebrale senile e si lesionano facilmente in seguito a un trauma, anche di lieve entità, determinando una lenta raccolta ematica nello spazio sottodurale che può palesarsi clinicamente a distanza di settimane (57; 59). Gli ematomi subdurali sono limitati nella loro estensione dall'inserzione della falce e del tentorio ma non dalle linee di sutura delle ossa craniche. La lesione appare alla TC come una raccolta extra-assiale a forma di semiluna, sottile, localizzata sulla convessità cerebrale che determina un effetto massa e uno shift della linea mediana in virtù della sua estensione emisferica. In fase acuta hanno un aspetto iperdenso mentre sono isodensi in fase subacuta e ipodensi in fase cronica. Gli ematomi subdurali acuti sono lesioni con un'alta mortalità e un outcome sfavorevole a causa della sofferenza parenchimale diffusa da essi provocata (63; 64).

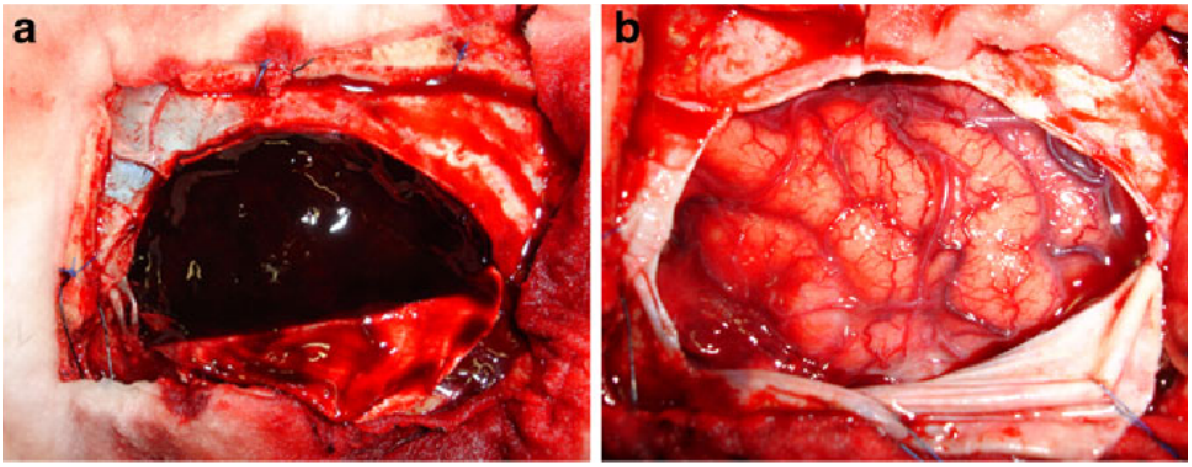


Figura 1.10 *– Immagine intraoperatoria di un ematoma subdurale acuto dopo l'apertura della dura madre (a) e della superficie cerebrale dopo la rimozione della massa (b) (173).*

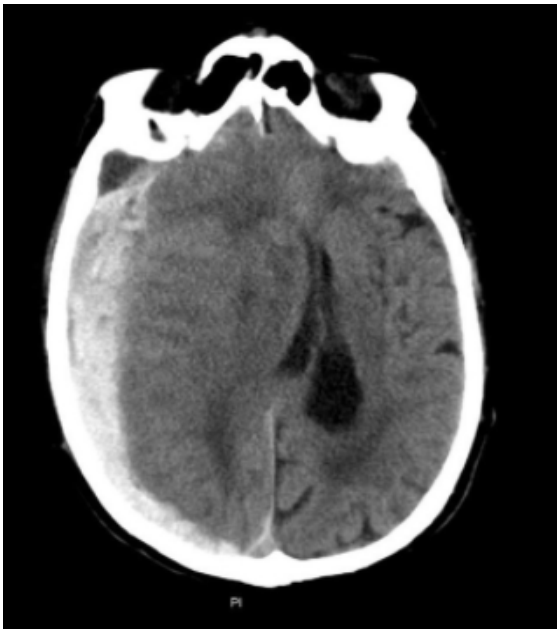


Figura 1.11 *– Immagine TC di un ematoma subdurale acuto destro, con shift della linea mediana ed ernia subfalcina (Image is a courtesy of Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org).*

Figura 1.12 *– Immagine TC di un ematoma subdurale cronico sinistro (Image is a courtesy of Dr Jeremy Jones, Radiopaedia.org).*

1.3.2.6 Emorragia subaracnoidea (ESA)

Lesione caratterizzata dalla presenza di una raccolta di sangue nello spazio liquorale subaracnoideo, situato fra l'aracnoide e la pia madre. In genere è provocata dalla lacerazione di piccoli vasi leptomeningei, spesso in corrispondenza di una frattura cranica (59). La TC la rappresenta come una raccolta emorragica iperdensa localizzata nei solchi corticali e nelle cisterne della base (63). Si tratta di una lesione frequentemente riscontrata nei traumi cranici moderati-severi e talvolta, specie quando c'è una abbondante raccolta di sangue in corrispondenza delle cisterne della base, sussistono dei problemi di diagnosi differenziale fra una ESA post-traumatica e una ESA spontanea da rottura di

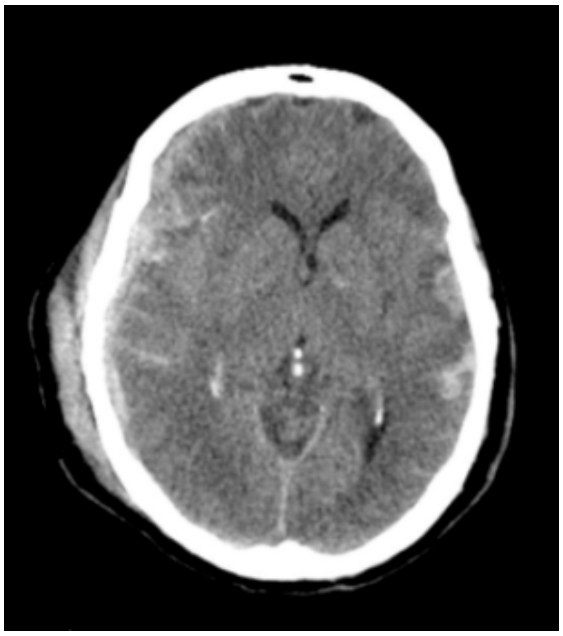


Figura 1.13 *– Immagine TC di una emorragia subaracnoidea traumatica nell'emisfero destro (Image is a courtesy of Dr David Cuete, Radiopaedia.org).*

aneurisma che ha determinato un trauma in seguito a malore. Le complicanze di una ESA post-traumatica sono l'idrocefalo e il vasospasmo cerebrale (59).

1.3.2.7 Emorragia intracerebrale

Lesione caratterizzata dalla presenza di una raccolta di sangue all'interno del parenchima cerebrale, causata dalla rottura di arterie parenchimali al momento del trauma o dall'evoluzione di contusioni emorragiche (57). In genere l'emorragia intracerebrale si localizza in sede temporale o frontale. Si tratta di una lesione riscontrata fino al 40% dei traumi cranici severi ed è associata a una prognosi negativa (65). Nelle immagini TC appare come una lesione iperdensa intra-assiale circondata da un edema perilesionale, che insieme determinano un effetto massa sulle strutture circostanti (63).

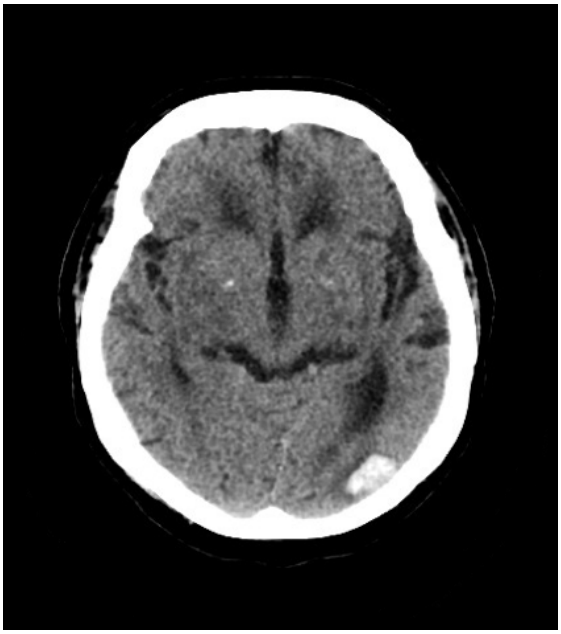


Figura 1.14 *– Immagine TC di una emorragia intracerebrale post-traumatica nel lobo occipitale (Image is a courtesy of Dr Sajoscha Sorrentino, Radiopaedia.org).*

1.3.2.8 Emorragia intraventricolare

L'emorragia intraventricolare (*IntraVentricular Hemorrhage*, IVH) è una raccolta di sangue all'interno degli spazi liquorali ventricolari (57). Si tratta di un infrequente reperto radiologico evidenziato dalla TC e in genere l'IVH post-traumatica si accompagna ad altre lesioni cerebrali (contusioni ed ematomi) (66). Sebbene i dati presenti in letteratura riguardanti l'IVH siano scarsi, l'emorragia intraventricolare è associata a una maggiore mortalità e a un outcome peggiore (67).

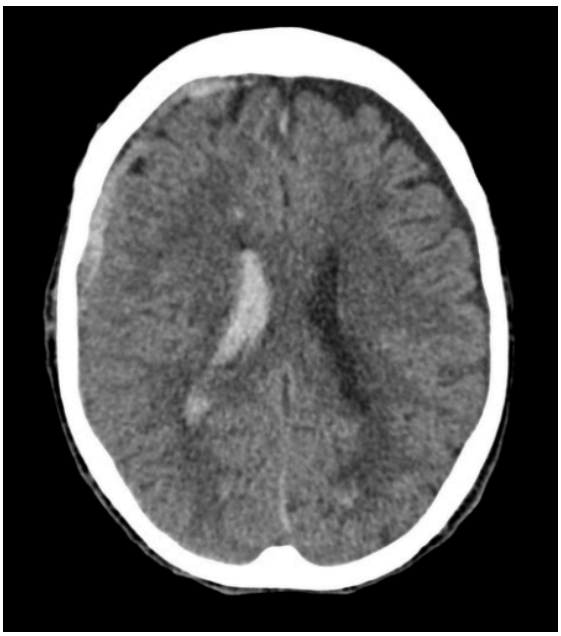


Figura 1.15 *– Immagine TC di una IVH nel ventricolo laterale destro (Image is a courtesy of Dr Andrew Dixon, Radiopaedia.org).*

1.3.2.9 Contusione cerebrale

I focolai contusivi sono lesioni focali del parenchima cerebrale (cellule gliali e neuronali) e dei piccoli vasi sanguigni (capillari venosi e arteriosi). Generalmente si parla di contusione emorragica quando all'interno del focolaio si forma una raccolta di sangue in seguito alla rottura dei vasi. Nel caso in cui il danno cerebrale provochi l'interruzione della pia madre e dell'aracnoide la lesione viene denominata focolaio lacero-contusivo (60). Le contusioni cerebrali possono essere localizzate a varia profondità nell'encefalo in quanto sono osservabili nella sostanza grigia corticale, a livello della giunzione cortico-sottocorticale e nella sostanza bianca profonda. Queste lesioni possono essere singole o multiple e la loro grandezza risulta essere notevolmente variabile (60). Solitamente i focolai contusivi si osservano nella sede dell'impatto (lesioni da colpo) e nella regione diametralmente opposta a causa della succussione cerebrale con conseguente urto dell'encefalo contro il tavolato interno della teca cranica (lesione da contraccolpo). Le sedi più comuni delle contusioni cerebrali sono i lobi frontali e temporali (60). L'evoluzione di una contusione emorragica può essere la formazione di un ematoma intracerebrale mentre i focolai lacero-contusivi possono causare una raccolta di sangue nello spazio sottodurale (ematoma subdurale). In genere i focolai contusivi si accompagnano a un importante edema cerebrale che può determinare un effetto massa, causando un aumento della pressione intracranica con possibile formazione di ernie cerebrali (68). Le lesioni in fase precoce sono poco palesabili alla TC, evidenziandosi come aree corticali ipodense o iperdense se emorragiche, ma nei giorni successivi si individuano con facilità a causa del voluminoso edema perilesionale (63).

Figura 1.16 *– Immagine TC di contusioni fronto-temporali nell'emisfero destro (Image is a courtesy of Dr Alexandra Stanislavsky, Radiopaedia.org).*

1.3.2.10 Danno assonale diffuso

Il danno assonale diffuso (*Diffuse Axonal Injury*, DAI) è una tipologia di lesione primaria che coinvolge in maniera diffusa la sostanza bianca. La patogenesi di questa

lesione è rappresentata dalle rapide accelerazioni e decelerazioni che il cranio subisce durante l'evento traumatico. Le forze inerziali determinano lo stiramento, la sezione (assotomia), la compressione e la distorsione delle fibre assonali, oltre a torsioni e rotture a carico dei piccoli vasi (60). Il danno assonale solitamente ha una estesa distribuzione nel parenchima cerebrale ma è possibile riscontrarlo più frequentemente in alcune regioni. La sostanza bianca a livello della giunzione cortico-sottocorticale è in genere lesionata a causa della differente inerzia al movimento rispetto alla sostanza grigia (60). Altre aree in cui il DAI viene osservato sono il corpo calloso, i peduncoli cerebellari e la porzione dorso-laterale del mesencefalo. Inoltre, la portata del trauma correla con la profondità delle lesioni assonali (60).

La classificazione di Adams del danno assonale diffuso consente di distinguere tre gradi di gravità (69):

1) Grado 1: danno assonale lieve con microscopici cambiamenti della sostanza bianca della corteccia cerebrale, del corpo calloso e del tronco cerebrale;
2) Grado 2: danno assonale moderato con lesioni focali grossolane nel corpo calloso;
3) Grado 3: danno assonale severo ove sono presenti, oltre alle lesioni del grado 2, lesioni focali nel tronco cerebrale.

La TC mostra il DAI sotto forma di lesioni rotondeggianti o ovoidali iperdense nelle regioni precedentemente descritte, anche se non sempre riesce a fornire una evidenza neuroradiologica di danno assonale diffuso. La RM rappresenta la metodica di elezione per visualizzare il DAI, mostrando lesioni multiple ovoidali di dimensioni variabili da pochi mm a pochi cm, isointense nelle immagini T1-pesate e iperintense in quelle T2-pesate se non emorragiche oppure iperintense in T1 e ipointense in T2 se emorragiche (63).

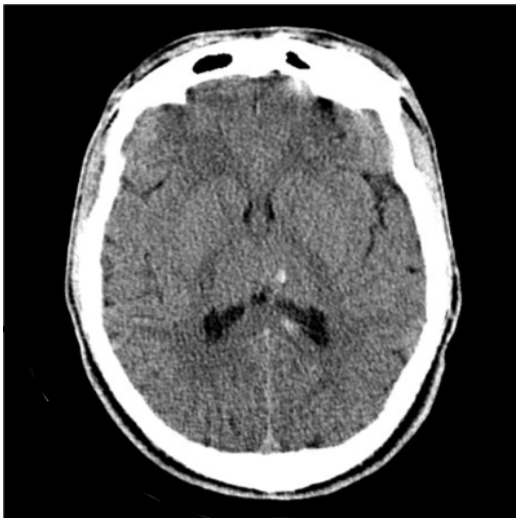


Figura 1.17 *– Immagine TC che mostra lesioni petecchiali nello splenio del corpo calloso compatibili con un quadro di DAI (Image is a courtesy of Dr Maxime St-Amant, Radiopaedia.org).*

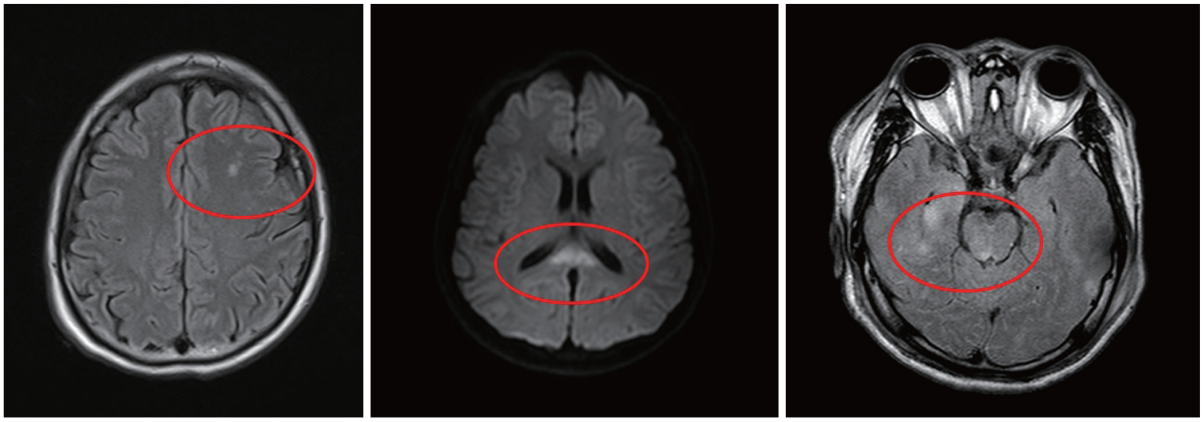


Figura 1.18 *– Immagini RM che mostrano le lesioni caratterizzanti il danno assonale diffuso secondo la classificazione di Adams (66).*

1.3.3 Danno secondario

Il danno secondario si verifica a causa delle alterazioni fisiopatologiche avviate dal danno primario. Le lesioni primarie, conseguenza diretta o indiretta del trauma, si aggravano per azione delle lesioni secondarie che si presentano con una latenza di ore o giorni (60). La causa del danno secondario risiede in alterazioni di origine cerebrale o sistemica.

- Alterazioni cerebrali: ipertensione endocranica, edema cerebrale, emorragie, convulsioni, vasospasmo e idrocefalia (13);
- Alterazioni sistemiche: ipotensione arteriosa, ipossia, iper- e ipocapnia, infezioni, anemia, iperglicemia, iper- e iponatriemia, ipotermia e febbre (13).

Il trattamento rianimatorio dei pazienti con trauma cranico ha come priorità assoluta il controllo di questi fattori per prevenire o limitare il danno metabolico e cellulare che essi causano. In particolar modo, fra le alterazioni sistemiche, l'ipotensione arteriosa (PAs < 90 mmHg) e l'ipossia (PaO2 < 60 mmHg) sono i due fattori principali che condizionano l'outcome e l'evoluzione del danno (70). L'ipotensione arteriosa è particolarmente pericolosa per un encefalo sofferente perché a causa del trauma viene persa l'autoregolazione del flusso ematico cerebrale (*Cerebral Blood Flow*, CBF), che in condizioni di normalità viene mantenuto costante per valori di pressione di perfusione cerebrale compresi fra 50 e 160 mmHg (71). Il mantenimento di una pressione arteriosa sistolica al di sopra dei 100 mmHg e una normale ossigenazione del sangue rappresentano i cardini del trattamento intensivo dei pazienti con trauma cranico

moderato-severo. Anche il controllo della PaCO2 deve essere rigoroso in quanto sia l'ipercapnia che l'ipocapnia sono deleteri per l'encefalo traumatizzato. L'ipercapnia determina una vasodilatazione cerebrale con aumento della pressione intracranica mentre l'ipocapnia, sebbene quella di lieve entità faccia parte del trattamento dell'ipertensione endocranica, causa vasocostrizione e aumenta il rischio di ischemia del tessuto nervoso (6). I principali processi fisiopatologici responsabili del danno secondario sono l'apoptosi, la neuroinfiammazione, l'eccitotossicità, lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale (72). In linea generale le lesioni secondarie descritte di seguito sono la conseguenza dell'edema cerebrale, dell'aumento della pressione intracranica e della riduzione della perfusione cerebrale.

1.3.3.1 Ipertensione endocranica ed ernie cerebrali

L'ipertensione endocranica rappresenta una comune complicanza nei pazienti con trauma cranico maggiore. Si parla di ipertensione endocranica quando la pressione intracranica (PIC) supera il valore di 15 mmHg nel soggetto adulto (73). La scatola cranica è inestensibile e ha un volume interno di 1450 mL, occupato per l'80% dal parenchima cerebrale, per il 12% dal sangue e per l'8% dal liquor. Queste tre componenti determinano il valore della pressione intracranica e il loro volume è costante e in reciproco equilibrio (57). L'ipotesi di Monro-Kellie stabilisce la relazione fra la pressione intracranica e il volume del contenuto intracranico: se il volume di una componente aumenta o diminuisce, il volume di una o delle altre due componenti deve aumentare o diminuire per mantenere costante la pressione intracranica (73).

Nel paziente con TBI le cause che determinano un incremento della pressione intracranica sono molteplici: emorragie (epidurali, subdurali e intracerebrali), edema cerebrale, vasodilatazione da ipercapnia, iperemia da vasoparalisi, idrocefalo, corpi estranei e fratture craniche depresse (73). La presenza di una lesione intracranica acuta, intra-assiale o extra-assiale, determina inizialmente una riduzione compensatoria del liquor e del sangue venoso, mantenendo in tal modo costante la pressione intracranica. Quando il volume della lesione supera i 100-120 mL tale compenso termina e si assiste a un aumento esponenziale della PIC.

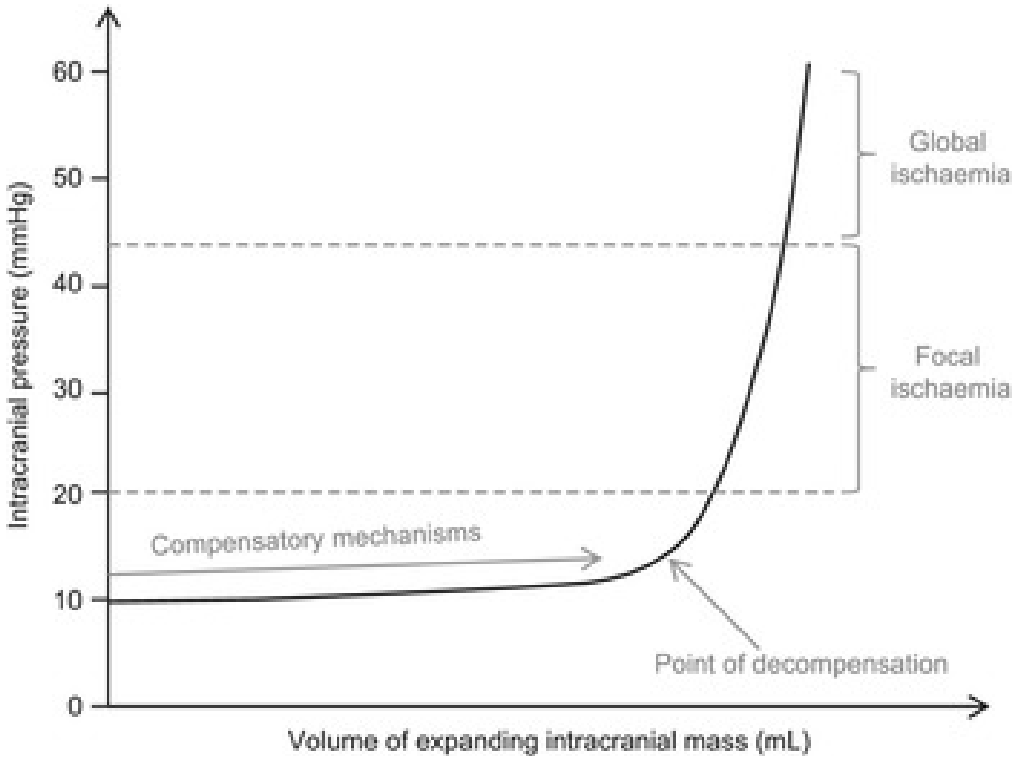


Figura 1.19 *– Grafico della relazione volume intracranico-PIC (dottrina di Monro-Kellie) (174).*

L'aumento patologico oltre i limiti della pressione intracranica determina la formazione di ernie cerebrali: il tessuto nervoso si disloca dalla sua sede originaria in un altro compartimento attraverso le barriere osteodurali endocraniche, comprimendo vasi, nervi cranici e parenchima cerebrale (57). Le principali tipologie di ernie cerebrali interne sono (57; 59):

- Ernia subfalcina: il giro del cingolo protrude al di sotto della falce cerebrale a causa di una massa situata superiormente sulla convessità cerebrale, con la possibile compressione delle arterie cerebrali anteriori;
- Ernia transtentoriale discendente o uncale: la parte mesiale del lobo temporale (uncus) si incunea tra il margine libero del tentorio del cervelletto e il tronco cerebrale, per la presenza di una massa sovratentoriale che spinge in direzione cranio-caudale. L'uncus erniato comprime il terzo nervo cranico, il tronco encefalico, il peduncolo cerebrale omolaterale e l'arteria cerebrale posteriore;
- Ernia tonsillare: le tonsille cerebellari, a causa di una massa sottotentoriale, erniano attraverso il grande forame occipitale verso il canale spinale, comprimendo il tronco cerebrale (in particolare la regione del bulbo).

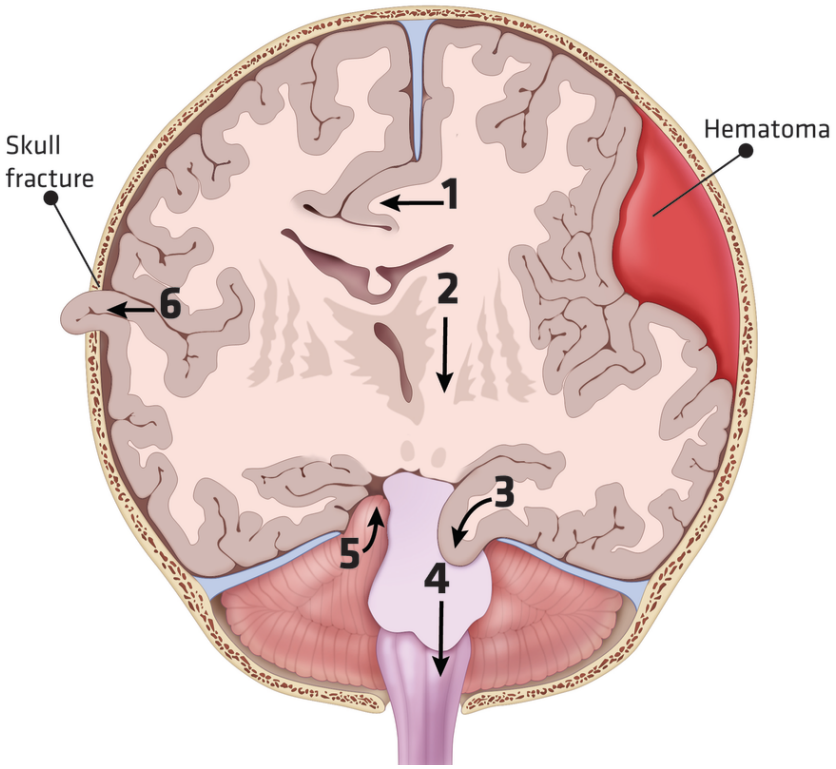


Figura 1.20 *– Illustrazione delle tipologie di ernie cerebrali: 1) ernia subfalcina, 2) ernia centrale, 3) ernia uncale (transtentoriale discendente), 4) ernia tonsillare, 5) ernia transtentoriale ascendente, 6) ernia transcalvariale (175).*

La pressione intracranica e la pressione arteriosa media (PAM) determinano il valore della pressione di perfusione cerebrale (PPC) mediante la seguente relazione:

$$PPC = PAM – PIC = (1/3\ PA\ sistolica + 2/3\ PA\ diastolica) – PIC$$

In situazioni di normalità il cervello mantiene costante il flusso ematico cerebrale (CBF) per variazioni della PPC comprese fra 50 e 150 mmHg, mediante il meccanismo dell'autoregolazione cerebrale (73). Nel paziente con trauma cranico in cui aumenta la pressione intracranica si assiste a una riduzione della PPC e del flusso ematico cerebrale a causa dell'alterata autoregolazione dovuta al danno traumatico. L'incapacità del CBF di mantenersi costante al variare della PIC e della pressione arteriosa media prende il nome di vasoparalisi e la riduzione critica al di sotto della soglia di 12 mL/min per 100 g di tessuto può causare un'ischemia cerebrale. Ciò determina un danno al parenchima con conseguente edema citotossico, incrementando in tal modo la pressione intracranica. Si viene così a creare il cosiddetto circolo vizioso della "cascata

vasodilatatoria" che deve essere interrotto dalla terapia chirurgica e rianimatoria, altrimenti il paziente va incontro a morte cerebrale (73).

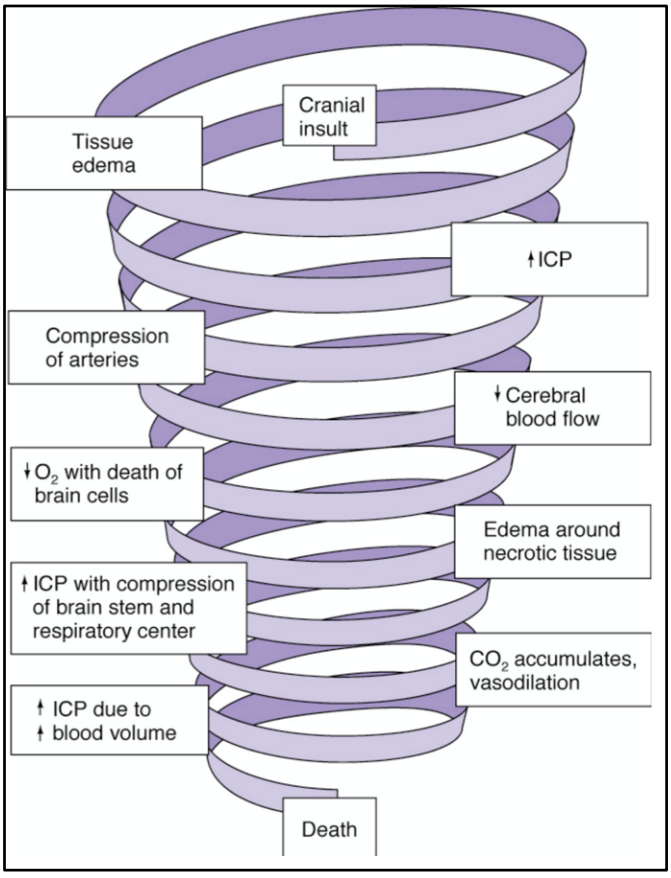


Figura 1.21 *– Illustrazione della "cascata vasodilatatoria".*

1.3.3.2 Edema vasogenico e citotossico

L'edema cerebrale rappresenta la causa principale di aumento della pressione intracranica nel paziente con TBI ed è riscontrato in più del 60% dei pazienti con masse intracraniche post-traumatiche (68; 73). Solitamente viene classificato in edema vasogenico e citotossico, la cui patogenesi è notevolmente interconnessa (74). L'edema vasogenico è il risultato del danno primario prodotto dal trauma a carico della barriera ematoencefalica, determinando la fuoriuscita di acqua e fluido proteinaceo dai capillari verso l'interstizio (74).

Figura 1.22 *– Immagine TC di un edema cerebrale diffuso con scomparsa della sulcazione corticale (Image is a courtesy of Dr Ayaz Hidayatov, Radiopaedia.org).*

Questa tipologia di edema ha una distribuzione temporale bimodale, con un primo picco entro 24 ore dal trauma e un secondo dopo 5 giorni. In genere la sua localizzazione può essere distinta in perilesionale (specie intorno alle contusioni cerebrali) e diffusa, interessando vaste aree encefaliche. L'edema citotossico è determinato dall'accumulo di acqua intracellulare (sia nei neuroni che nelle cellule gliali) in seguito a una disfunzione delle pompe e dei canali ionici (74). Il passaggio di acqua dall'ambiente extracellulare a quello intracellulare è una conseguenza della perdita dell'omeostasi dei gradienti ionici provocata dall'ischemia del tessuto cerebrale, aggravata da fenomeni sistemici come l'ipossia e le alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico.

1.3.3.3 Ischemia cerebrale traumatica

L'ischemia cerebrale rappresenta un evento fisiopatologico frequente che determina un aggravamento del danno primario post-traumatico (60). L'origine del mancato afflusso di sangue ad aree cerebrali più o meno vaste può risiedere nella lesione diretta di vasi arteriosi cerebrali da parte della forza traumatica, con scarse possibilità di compenso a causa della vascolarizzazione di tipo terminale dell'encefalo (59). Le ernie cerebrali provocano ischemia per la loro azione compressiva sulle strutture vasali: l'ernia subfalcina può determinare una stenosi ab extrinseco delle arterie cerebrali anteriori con conseguente infarto della corteccia paramediana mentre l'infarto del lobo occipitale può derivare dalla compressione dell'arteria cerebrale posteriore da parte di un'ernia uncale (73). Un'altra causa di ischemia cerebrale è il vasospasmo da ESA post-traumatica, mentre cause sistemiche di riduzione critica dell'apporto vascolare arterioso sono l'ipotensione e gli eventi tromboembolici (75).

1.4 Clinica del trauma cranico

1.4.1 Generalità sulla clinica del trauma cranico

Il trauma cranico si manifesta con un vasto spettro di sintomi e segni clinici, riflesso dell'entità dell'evento traumatico e delle molteplici lesioni intra- ed extra-assiali da esso procurate (57). La valutazione clinica, sin dai primi momenti del soccorso al paziente che ha subito un traumatismo cerebrale, ha un ruolo fondamentale nel definire la sua gravità e, insieme alla valutazione neuroradiologica, rappresentano le fondamenta del percorso diagnostico-terapeutico. È opportuno sottolineare che il trauma cranico può

essere isolato o associato ad altre lesioni multidistrettuali, specie nel soggetto politraumatizzato, richiedendo di conseguenza un inquadramento clinico generale per individuare sintomi e segni sia neurologici che extra-neurologici (76).

1.4.2 Sintomi e segni del trauma cranico lieve

Il trauma cranico lieve (punteggio GCS 14 o 15) determina un'alterazione della funzione cerebrale che può manifestarsi con sintomi fisici, sensoriali e comportamentali (77). I sintomi di seguito elencati possono essere transitori o persistenti per un lasso di tempo variabile, rendendosi in tal modo responsabili dello stato di disabilità del paziente (76).

- Sintomi fisici
    - Nausea e vomito;
    - Cefalea;
    - Perdita di coscienza transitoria e reversibile (trauma commotivo);
    - Disturbi del sonno;
    - Confusione, disorientamento e stordimento;
    - Sonnolenza e facile stancabilità;
    - Difficoltà nell'eloquio;
- Sintomi sensoriali
    - Acufene e iper/ipoacusia;
    - Vertigini e disturbi dell'equilibrio;
    - Anosmia e disgeusia;
    - Riduzione dell'acuità visiva e fotofobia;
- Sintomi cognitivi e comportamentali
    - Deficit dell'attenzione e di concentrazione;
    - Deficit della memoria (amnesia anterograda e retrograda);
    - Deficit delle funzioni esecutive;
    - Irritabilità, propensione all'aggressività, labilità emotiva, disinibizione;
    - Alterazione del tono dell'umore e ansia.

1.4.3 Sintomi e segni del trauma cranico moderato-severo

Il trauma cranico moderato-severo (punteggio GCS minore o uguale a 13) ha una sintomatologia alcune volte sovrapponibile a quella dei traumi lievi ma generalmente le sue manifestazioni sono caratterizzate da una maggiore gravità ed evolutività (76).

- Alterato livello di coscienza, disorientamento e confusione;
- Perdita di coscienza prolungata e coma;
- Nausea ed episodi ripetuti di vomito;
- Cefalea persistente o ingravescente;
- Segni neurologici focali (deficit motori, disartria, disfasia, deficit dei nervi cranici, atassia e segni cerebellari);
- Crisi epilettiche post-traumatiche;
- Agitazione psicomotoria, irritabilità e alterazioni del comportamento;
- Rinoliquorrea e otorragia;
- Anisocoria.

1.4.4 Clinica delle lesioni intra- ed extra-assiali traumatiche

L'identificazione della gravità, della tipologia e della sede delle lesioni provocate dal trauma è affidata alla neuroradiologia, in particolare alla TC, metodica diagnostica di elezione in fase acuta. Tuttavia, è possibile sospettare, sulla base di particolari elementi clinici, la presenza di alcune lesioni cranio-encefaliche specifiche.

1.4.4.1 Clinica delle lesioni epicraniche e delle fratture craniche

Nei tessuti molli epicranici traumatizzati solitamente si osserva lo schiacciamento prodotto dall'urto (contusione) o, se c'è una interruzione della loro continuità, si ha un copioso sanguinamento a causa della ricca irrorazione del cuoio capelluto. Il sospetto di una frattura della volta cranica, soprattutto quelle lineari non associate ad ematoma epidurale, può originare dalla presenza di un ematoma sottogaleale o di un cefaloematoma (59). Le fratture avvallate, se le strutture ossee si affondando sulla superficie encefalica, possono manifestarsi con deficit neurologici focali a seconda della sede interessata. Qualora il trauma sia penetrante è possibile osservare la fuoriuscita di materia cerebrale all'esterno della scatola cranica, associata alla perdita di liquor (liquorrea) (57). Nelle fratture del basicranio anteriore si rileva la presenza di una

ecchimosi periorbitale (occhi di procione), anosmia (dovuta alla lesione nel nervo olfattivo) e rinoliquorrea (causata dalla lesione della dura madre in corrispondenza della lamina cribrosa). Le fratture della rocca petrosa dell'osso temporale possono comportare paralisi del VII nervo cranico, ipoacusia e vertigini (da lesione dell'orecchio interno), ecchimosi retroauricolare (segno di Battle), otorragia e otoliquorrea (76).

1.4.4.2 Clinica dell'ematoma epidurale

L'ematoma epidurale è una lesione piuttosto insidiosa dal punto di vista clinico, benigna se diagnosticata precocemente ma altrettanto fatale se non riconosciuta. Clinicamente il paziente può presentare una transitoria perdita di coscienza al momento del trauma, seguita da un periodo di tempo (il cosiddetto "intervallo lucido") in cui il soggetto è vigile e collaborante, in assenza di deficit particolari. Nelle ore successive, a causa dell'aumento volumetrico dell'ematoma, si assiste a un deterioramento clinico fino allo stato di coma (57; 62). Questa tipica evoluzione in due tempi (fenomeno del "*Talk and Die*") non si osserva frequentemente in quanto sono più comuni forme cliniche acute (con coma insorto immediatamente dopo il trauma) e subacute, dovute alla presenza di altre lesioni endocraniche concomitanti (76).

1.4.4.3 Clinica dell'ematoma subdurale acuto e cronico

L'ematoma subdurale acuto è una delle lesioni intracraniche più gravi e con esiti funzionali scarsi. La sintomatologia espressa dall'ematoma subdurale è polimorfa e complessa. Solitamente i pazienti con tale lesione presentano un'alterazione dello stato di coscienza dovuta alla compressione esercitata dall'ematoma o alla presenza di altre lesioni associate: alcuni soggetti vanno incontro a un coma post-traumatico immediato mentre altri hanno un sensorio intatto che precipita rapidamente (57; 62). Altre manifestazioni sono le anomalie motorie (emiparesi che evolve in emiplegia) e oculari, il cui aggravamento clinico correla con l'aumento di volume dell'ematoma (59). L'ematoma subdurale cronico è una lesione quasi esclusiva dei soggetti anziani, causata in genere da un trauma cranico di lieve entità avvenuto settimane o mesi prima rispetto all'esordio clinico. Questi pazienti di solito manifestano un'alterazione dello stato mentale e/o deficit neurologici (paresi e disfasia). Si differenzia dall'ematoma subdurale acuto per il trattamento agevole e l'evoluzione favorevole (57; 59).

1.4.4.4 Clinica delle contusioni encefaliche e degli ematomi intracerebrali

La presenza di focolai contusivi encefalici è espressione di un trauma di notevole entità e spesso vengono riscontrati insieme ad altre lesioni intra- ed extra-assiali. La loro presentazione clinica è molto variabile in quanto il paziente può manifestare sintomi minori (es. cefalea) e deficit neurologici motori o sensitivi oppure una grave alterazione dello stato di coscienza (57; 62). La pericolosità delle contusioni encefaliche risiede nella loro evolutività temporale per il sopraggiungere di edema ed emorragie intra-lesionali, con il rischio di generare una sindrome da ipertensione endocranica. Gli ematomi intracerebrali sono responsabili di una sintomatologia dipendente perlopiù dalle lesioni associate e dalle dimensioni dell'ematoma stesso: i pochi pazienti che non mostrano un sensorio marcatamente alterato dopo il trauma tendono comunque a un deterioramento delle condizioni neurologiche a causa dell'espansione del sanguinamento e dei fenomeni edematosi (59).

1.4.4.5 Clinica del danno assonale diffuso

Le forze inerziali del trauma possono indurre uno stato di sofferenza diffuso delle strutture assonali in cui la gravità della presentazione clinica dipende dalla presenza o meno dell'interruzione di continuità delle fibre nervose (57). Se il trauma determina uno stiramento o distrazione assonale si ha un danno funzionale e il paziente manifesterà una perdita di coscienza transitoria seguita da confusione, disorientamento e amnesia. Qualora invece le forze impulsive sono in grado di provocare un danno anatomico (assotomia) con compromissione definitiva della conduzione del potenziale d'azione, il soggetto giace in uno stato di coma profondo. Il DAI è considerato la principale causa di coma post-traumatico e di stato vegetativo persistente (78).

1.4.4.6 Clinica dell'ipertensione endocranica e delle ernie cerebrali

L'evoluzione fisiopatologica del trauma cranico maggiore, indipendentemente dalla lesione intra- o extra-assiale presente, ha come comune denominatore la genesi di uno stato di ipertensione endocranica acuta. L'aumento della PIC oltre i valori massimi determina l'insorgenza di una sindrome caratterizzata da cefalea severa, vomito a getto, papilledema e alterazione dello stato di coscienza fino al coma (59). Se l'ipertensione endocranica è tale da provocare la formazione di un'ernia transtentoriale (uncale) si osserva una midriasi reattiva monolaterale che evolve in midriasi fissa

paralitica (pupilla di Hutchinson), oltre alla ptosi della palpebra superiore. Questi segni sono causati dalla compressione esercitata dall'ernia sulle fibre pupillocostrittrici e su quelle dirette all'elevatore della palpebra superiore appartenenti al terzo nervo cranico (76). L'ipertensione endocranica acuta è responsabile di manifestazioni cardio-respiratorie riflesse (riflesso di Cushing): inizialmente si osserva ipertensione arteriosa e tachicardia che evolve in bradicardia e infine in gravi irregolarità dell'attività respiratoria e del ritmo cardiaco (59; 76).

1.4.5 Evoluzione clinica post-traumatica

L'outcome clinico del paziente che ha subito un trauma cranico è molto variabile e dipende in gran parte dall'entità dell'evento (79). Di seguito sono riportati alcune condizioni cliniche post-traumatiche di particolare rilievo medico e sociale.

1.4.5.1 Sindrome soggettiva post-traumatica

La sindrome post-concussiva è una condizione caratterizzata dalla presenza di una vasta sintomatologia che si verifica soprattutto in seguito a traumi cranici lievi, specie se commotivi (80). Nella maggior parte dei casi i sintomi persistono per 7-10 giorni anche se possono durare per alcuni mesi, generalmente meno di tre (80). L'eziologia della sindrome è multifattoriale: sono coinvolte sia alterazioni fisiopatologiche innescate dal trauma (danno microscopico della sostanza bianca e disregolazione cerebrovascolare) sia fattori psicogeni. I sintomi più frequentemente riportati sono cefalea, vertigini, acufene, amnesia, neurastenia, difficoltà di concentrazione, irritabilità, insonnia o ipersonnia, ansia, depressione e modificazione del tono dell'umore (80). Gli esami di neuroimaging (TC, RM) eseguiti in questi pazienti in genere non evidenziano alcuna anomalia strutturale.

1.4.5.2 Epilessia post-traumatica

L'epilessia è una complicanza frequente nei pazienti che hanno avuto un TBI, insorgendo nel 2-50% dei soggetti coinvolti (81). L'epilessia post-traumatica (*Post-Traumatic Epilepsy*, PTE), sulla base dell'intervallo temporale fra il trauma e l'insorgenza della crisi, viene classificata in immediata (< 24 ore), precoce (1-7 giorni) e tardiva (> 7 giorni) (82). La quasi totalità delle crisi epilettiche insorgono entro due anni dal trauma, soprattutto nei soggetti con danno cerebrale localizzato nei lobi temporali o

parietali (82; 83). Il rischio di sviluppare PTE correla con la severità del trauma ed è più frequente nei pazienti con contusioni encefaliche, fratture craniche depresse, emorragia subaracnoidea, prolungata amnesia e perdita di coscienza post-traumatica (81). Lo sviluppo di crisi epilettiche post-traumatiche impatta negativamente sulla qualità della vita dei soggetti con TBI e aggrava i sintomi sviluppati in conseguenza del trauma (81).

1.4.5.3 Disordini dello stato di coscienza post-traumatici

I progressi compiuti nel trattamento dei traumi cranici severi ha ridotto la loro mortalità ma al tempo stesso è aumentato il numero di pazienti che sopravvivono con disordini dello stato di coscienza (*Disorders of consciousness*, DOC) (6; 84). Il coma è uno "stato di abolizione della coscienza e delle funzioni somatiche (motilità, sensibilità, espressione e comprensione verbale) associate ad alterazioni, talora marcate, del controllo e della regolazione delle funzioni vegetative o vitali (respirazione, attività cardiaca e pressoria) e della vita di relazione" (85). Lo stato di coma può progredire nello stato vegetativo (SV): si tratta di una condizione in cui c'è la "completa perdita della coscienza di sé e della consapevolezza dell'ambiente, il recupero dello stato di veglia e della ciclicità del ritmo sonno-veglia con conservazione più o meno completa delle funzioni ipotalamiche e troncoencefaliche autonomiche" (85). Sia il coma che lo stato vegetativo possono evolvere nello stato di minima coscienza (SMC), definito come una "condizione clinica caratterizzata da una grave compromissione della coscienza nella quale, tuttavia, possono essere individuati comportamenti finalizzati, volontari, inconsistenti ma riproducibili, a volte mantenuti sufficientemente a lungo, non configurandosi così come comportamenti riflessi" (85). Sebbene non rientri a far parte dei DOC, un trauma cranico severo può determinare l'insorgenza della "sindrome locked-in", in cui il paziente è vigile e cosciente ma tetraplegico e anartrico con conservazione dei movimenti oculari sul piano verticale (57).

1.5 Diagnosi del trauma cranico

1.5.1 Generalità sulla diagnosi del trauma cranico

L'approccio diagnostico al trauma cranio-encefalico in fase acuta si basa sulla valutazione clinica e su quella neuroradiologica: insieme permettono di definire la sua

gravità e le tipologie di lesioni intra- ed extra-assiali presenti. In fase cronica assumono notevole importanza gli esami neuropsicologici, la valutazione logopedica e ortottica per stabilire il percorso riabilitativo appropriato per il paziente (62).

1.5.2 Valutazione neurologica: GCS, riflesso fotomotore e corneale

La valutazione neurologica del paziente traumatizzato viene eseguita innanzitutto con la *Glasgow Coma Scale*, scala di valutazione neurologica raccomandata da tutte le linee guida che stabilisce la gravità del trauma e guida il percorso diagnostico-terapeutico, oltre a essere uno dei principali fattori prognostici (52). Introdotta nel 1974 da Graham Teasdale e Bryan Jennett (51), si è diffusa rapidamente in virtù della sua semplicità e scarsa variabilità interindividuale, arrivando ad essere utilizzata anche per la valutazione del livello di coscienza di pazienti acuti con patologie mediche.

La scala valuta tre parametri fondamentali dopo stimoli opportuni: apertura degli occhi, risposta verbale e risposta motoria. A ciascuno di essi è attribuito un punteggio e la loro somma costituisce lo score finale che varia da un minimo di tre a un massimo di quindici (57). Il punteggio GCS viene calcolato in ambito extra- e intraospedaliero da personale medico e infermieristico, generalmente dopo la stabilizzazione respiratoria e circolatoria. Inoltre, è uno strumento importante nel monitoraggio clinico per individuare una compromissione neurologica evolutiva, testimoniata dal calo del punteggio di almeno due punti (*neuroworsening*) (6).

Diversi fattori possono interferire con l'attribuzione del corretto punteggio GCS: intossicazioni da alcol e droghe, l'analgosedazione, lesione mielica con ipo-anestesia, sordità e mutismo, l'intubazione oro-tracheale e un trauma cranio-facciale. Se la risposta oculare e quella verbale non sono valutabili, la risposta motoria diventa il parametro più importante da prendere in considerazione (6; 62).

Oltre alla scala di Glasgow, la valutazione neurologica si completa con l'osservazione del diametro pupillare e della loro simmetria (iso- o anisocoria), del riflesso fotomotore (pupille normo- o iporeagenti, fisse) e del riflesso corneale (57). È opportuno ricordare che, contestualmente con il trauma cranico, l'evento accidentale può causare una frattura vertebrale mielica o amielica, rendendo necessaria una appropriata valutazione distrettuale della funzione motoria, sensitiva e dei riflessi osteo-tendinei.

Glasgow Coma Scale (GCS)

Parametro della scala	Risposta	Punteggio
Apertura degli occhi	Spontanea	4
	A stimolo verbale	3
	A stimolo doloroso	2
	Nessuna risposta	1
Risposta verbale	Orientata	5
	Confusa	4
	Parole inappropriate	3
	Parole incomprensibili	2
	Nessuna risposta	1
Risposta motoria	Obbedisce ai comandi	6
	Localizza il dolore	5
	Retrae al dolore	4
	Flessione inappropriata allo stimolo doloroso	3
	Estensione inappropriata allo stimolo doloroso	2
	Nessuna risposta	1

1.5.3 Diagnostica per immagini (neuroimaging)

1.5.3.1 Tomografia computerizzata (TC)

La TC rappresenta l'esame neuroradiologico di riferimento nel trauma cranico in fase acuta, consentendo una diagnosi topografica fondamentale per la gestione chirurgica e neurorianimatoria dei pazienti. L'importanza di questa metodica radiologica deriva dalla sua rapidità d'esecuzione, dalla diffusione sul territorio e dalla sensibilità nell'individuare le lesioni (63). L'esame viene condotto solitamente senza l'utilizzo di mezzo di contrasto, acquisendo immagini sul piano assiale dal vertice al forame magno con spessore di strato variabile a seconda della definizione diagnostica desiderata. I tomografi TC moderni consentono la ricostruzione di immagini con finestre di visualizzazione per l'osso e per il parenchima cerebrale, permettendo anche ricostruzioni su altri piani e tridimensionali (86). La TC ha una sensibilità elevata per le raccolte ematiche intra- ed extra-assiali, i corpi estranei e le fratture ossee, mentre la sua

sensibilità è minore nel rilevare le contusioni encefaliche e il danno assonale diffuso (63). Inoltre, consente una valutazione rapida e accurata di altre regioni corporee per individuare lesioni compresenti con quelle endocraniche, in particolar modo nei pazienti politraumatizzati. La dinamicità e l'evolutività delle lesioni encefaliche rendono la TC lo strumento diagnostico principale per il loro monitoraggio seriato, soprattutto nelle prime 24-48 ore dal trauma.

1.5.3.2 Risonanza magnetica (RM)

La RM è una metodica diagnostica che trova scarso utilizzo nella diagnostica in fase acuta dei pazienti con TBI. I motivi dell'impiego limitato della risonanza magnetica, nonostante il suo alto valore diagnostico, sono la limitata diffusione territoriale e il tempo di esecuzione particolarmente lungo se confrontato con quello della TC, poco compatibile con l'urgenza che caratterizza la gestione del trauma cranico. Inoltre, l'esame RM richiede un'anamnesi adeguata per valutare le controindicazioni, difficilmente acquisibile nel paziente con alterato stato di coscienza (63). L'uso della risonanza magnetica risulta più concreto e applicabile nella fase subacuta-cronica del trauma cranico, specie nei pazienti con discrepanza fra la sintomatologia neurologica e i reperti mostrati dalla TC. L'RM ha una elevata sensibilità per le contusioni encefaliche, le lesioni del tronco e il danno assonale diffuso (86). I principali protocolli d'esame prevedono l'acquisizione di immagini pesate in T1, T2, FLAIR con l'utilizzo aggiuntivo della sequenza GRE, particolarmente sensibile nell'individuare le lesioni contenenti sangue (86).

1.5.3.3 Imaging vascolare: angio-TC e angiografia

Il trauma può causare un vasto spettro di lesioni vascolari: fistole carotido-cavernose, lesioni dei seni venosi durali, pseudoaneurismi e dissezioni arteriose (63). Queste lesioni vengono riscontrate più frequentemente in presenza di traumi cranici severi, fratture della base cranica, epistassi e fratture maxillo-facciali Le Fort II e III (86). Il sospetto che scaturisce dalla clinica o dai primi esami di neuroimaging eseguiti (in particolare la TC senza mdc), deve essere approfondito con metodiche diagnostiche specifiche. In particolar modo, l'angio-TC risulta essere la metodica d'indagine principale, supportata dall'angiografia che permette di eseguire sia la diagnosi che il trattamento interventistico di queste lesioni.

1.5.4 Monitoraggio della pressione intracranica

Il razionale del monitoraggio della PIC nei pazienti con trauma cranico maggiore deriva dal fatto che l'ipertensione endocranica è una complicanza frequente ed è uno dei principali fattori prognostici negativi (12). Le linee guida recenti stabiliscono che il monitoraggio dovrebbe essere riservato ai pazienti con trauma cranico severo (GCS minore o uguale a 8) in cui la TC risulta patologica (evidenza di ematoma, contusione, edema ed ernie cerebrali) (87; 88). Inoltre, monitorare la PIC è essenziale per stabilire la terapia neurorianimatoria e chirurgica appropriata, ottenendo in tal modo una riduzione della mortalità intraospedaliera e di quella a due settimane dal trauma (87). Il monitoraggio della PIC viene solitamente eseguito con cateteri intracranici a sede intraventricolare o intraparenchimale posizionati attraverso un foro di trapano sulla teca cranica (89). I principali rischi derivanti dal loro utilizzo sono le infezioni, le emorragie, il malfunzionamento e l'occlusione (59).

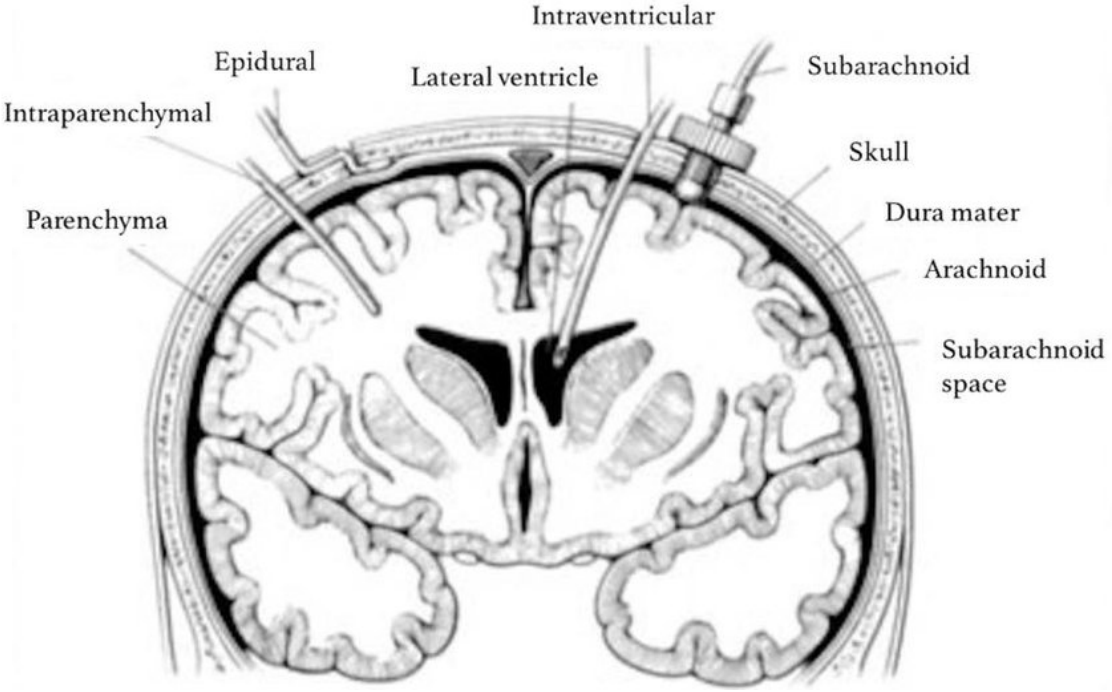


Figura 1.23 *– Illustrazione delle tipologie di cateteri utilizzati per il monitoraggio della PIC.*

1.6 Terapia del trauma cranico

1.6.1 Generalità sulla terapia del trauma cranico

Il trattamento del trauma cranio-encefalico prevede vari livelli di complessità, limitandosi talvolta all'osservazione clinica mentre in altri casi richiede un approccio

chirurgico e neurorianimatorio articolato. La scelta della terapia adeguata per ciascun paziente dipende principalmente dalla gravità del trauma, stabilita con la valutazione neurologica e con le informazioni provenienti dal neuroimaging (62).

1.6.2 Trattamento extra-ospedaliero del trauma cranico

L'obiettivo dell'assistenza pre-ospedaliera dei pazienti con TCE moderato-severo è l'individuazione e il trattamento dei fattori che contribuiscono al danno secondario (in particolare ipossia e ipotensione), oltre alla stabilizzazione delle condizioni cliniche per il trasferimento verso un centro ospedaliero adeguato (6). La valutazione primaria (protocollo ABCDE) consente di individuare e trattare le lesioni che pongono immediatamente a rischio la vita del paziente. Nei traumi cranici severi è richiesta l'intubazione orotracheale previa sedoanalgesia (necessaria quando il punteggio GCS è minore di 9), garantendo mediante ventilazione controllata la normossia (PaO_2 > 60 mmHg e SaO_2 > 95%) e prevenendo l'ipercapnia (la $PaCO_2$ deve essere mantenuta tra 35 e 40 mmHg). Una delle priorità assolute è il controllo e il mantenimento della pressione arteriosa sistolica al di sopra di 100 mmHg, assicurando in tal modo una pressione di perfusione cerebrale adeguata (6; 49). I pazienti con trauma cranico maggiore dovrebbero essere trasportati verso una struttura ospedaliera dotata di *trauma center* in grado di garantire un trattamento sia neurochirurgico sia rianimatorio. L'alto volume di attività del *trauma center* e il trasporto verso di esso mediante eliambulanza sono associati a una riduzione della mortalità dei pazienti con TCE severo (7; 90).

1.6.3 Trattamento del trauma cranico lieve

La gestione dei pazienti con trauma cranico lieve (punteggio GCS 14 o 15) si basa sulla stima del rischio di sviluppare una lesione intracranica nel decorso clinico post-traumatico (6; 62). La valutazione dei fattori di rischio antecedenti e conseguenti al trauma consente di stratificare il rischio in basso, intermedio e alto. Nei pazienti con rischio basso non è indicata l'esecuzione di alcun esame neuroradiologico e possono essere dimessi, previo affidamento a un accompagnatore responsabile, consegnando loro un foglio informativo sul comportamento da adottare a domicilio (62). I pazienti con rischio moderato sono sottoposti a osservazione clinica di 6 ore ed esame TC entro il periodo di osservazione. Se il rischio viene giudicato alto la TC va eseguita il prima possibile, mentre il monitoraggio clinico dovrebbe durare almeno 24 ore.

Qualora l'esame radiologico evidenzi una lesione intracranica è richiesta la consulenza neurochirurgica. L'esecuzione di una TC dopo 24 ore dal trauma è riservata ai pazienti con rischio moderato-alto con coagulopatie o in terapia con anticoagulanti (6; 49).

Figura 1.24 *– Fattori di rischio preesistenti e conseguenti al trauma (6).*

Fattori preesistenti al trauma	Fattori conseguenti al trauma
Intossicazione da alcol e droga	Cefalea diffusa ingravescente
Coagulopatie e terapia anticoagulante	Perdita di coscienza
Storia di epilessia	Amnesia post-traumatica
Età > 65 anni	Vomito
	Crisi convulsiva post-traumatica
	Dinamica del trauma
	Frattura cranica

1.6.4 Trattamento del trauma cranico moderato

I pazienti con trauma cranico moderato (punteggio GCS 9-13) devono essere sottoposti a tre indagini secondo le linee guida: TC cranio-encefalo, studio completo del rachide cervicale e studio multidistrettuale nei politraumi (6). L'esecuzione di esami TC seriati ha un ruolo fondamentale nel monitoraggio e le tempistiche degli accertamenti dipendono dalla presenza di fattori di rischio, dallo stato clinico del paziente e dalla presenza di lesioni individuate negli esami precedenti. L'obiettivo della ripetizione di esami neuroradiologici in sequenza è individuare le lesioni intracraniche in formazione e analizzare la loro eventuale progressione, consentendo di porre l'indicazione chirurgica al loro trattamento senza ritardo (62). La decisione di trasferire il paziente in un centro ospedaliero dotato di neurochirurgia e terapia intensiva è assunta sulla base dei reperti TC refertati mediante la classificazione di Marshall (49).

1.6.5 Trattamento del trauma cranico severo

La gestione ospedaliera del paziente con trauma severo è condizionata dalla presenza di lesioni multidistrettuali associate, specialmente nei politraumi (62). La presenza di instabilità emodinamica causata da lesioni sanguinanti impone un intervento chirurgico d'emergenza con lo scopo di controllare l'emorragia, dopo aver eseguito le indagini strumentali fondamentali per determinarne la sua sede (Rx bacino, Rx torace ed Eco FAST) (88). In tal caso la TC cranio-encefalo può essere posticipata al termine del controllo dell'emorragia. Qualora il paziente sia stabile emodinamicamente l'esame

TC multidistrettuale consente l'individuazione delle lesioni a carico di organi differenti: la presenza di una lesione intracranica ha la priorità assoluta nell'ordine dei trattamenti (6; 88). Generalmente il paziente con trauma cranico severo, dopo i trattamenti chirurgici e invasivi iniziali, accede alla terapia intensiva per l'assistenza neurorianimatoria adeguata.

1.6.6 Trattamento neurorianimatorio del trauma cranico maggiore

La strategia del trattamento rianimatorio in fase acuta del paziente con trauma grave ha due obiettivi principali: mitigare il danno secondario e mantenere l'omeostasi intracranica. La prevenzione del danno secondario si ottiene garantendo una pressione di perfusione cerebrale adeguata (PPC), mantenendo la normossia e la normocapnia ed evitando sia l'iper- che l'ipoglicemia (91). Le linee guida raccomandano il mantenimento della pressione arteriosa sistolica sopra i 100 mmHg per gli individui con età compresa fra 50 e 69 anni mentre per coloro con più di 70 anni o con età fra i 15 e i 49 anni il target minimo è 110 mmHg (87; 88). Valori di PPC al di sopra di 60 mmHg sono associati a una minore mortalità e a un outcome migliore (87). Il raggiungimento di questi target pressori è ottenuto mediante l'utilizzo di fluidoterapia e farmaci vasopressori. La ventilazione controllata consente di mantenere il valore della PaO_2 maggiore di 60 mmHg e quello della $PaCO_2$ tra 35 e 40 mmHg (88). Oltre alla prevenzione dell'ipotensione e dell'ipossia, è importante controllare gli squilibri glicemici e idroelettrolitici, data la particolare sensibilità dell'encefalo verso di essi. Le linee guida raccomandano il riavvio dell'alimentazione precocemente (in particolare tramite PEG) e l'esecuzione della profilassi antitrombotica, tenendo conto dei rischi emorragici che tale terapia presenta (87).

L'ipertensione endocranica rappresenta una complicanza comune del trauma cranico maggiore ed è la principale condizione clinica che impegna il rianimatore nella fase acuta. La sua terapia dovrebbe essere guidata dal monitoraggio della PIC ed è importante eliminare le cause di aumento della pressione intracranica correggibili (es. aumento della PVC e ipercapnia). Il trattamento di prima linea dettato dalle linee guida prevede l'analgosedazione del paziente, l'elevazione del capo, la deliquorazione mediante catetere ventricolare, l'uso del mannitolo e l'iperventilazione (la moderata ipocapnia indotta deve essere mantenuta solo per brevi periodi di tempo) (87; 92). Qualora lo stato di ipertensione endocranica non risponda ai trattamenti descritti si attua

una sedazione farmacologica profonda con l'aggiunta di un ulteriore farmaco ipnotico e di un bloccante neuromuscolare, monitorando e sostenendo la funzione cardiovascolare a causa dei potenziali effetti depressivi. L'ipertensione endocranica resistente ai precedenti trattamenti medici può beneficiare della craniectomia decompressiva, intervento chirurgico in cui un lembo osseo cranico viene rimosso al fine di ridurre la PIC. I barbiturici (tiopentale) riducono il consumo di O_2 cerebrale e l'edema ma la loro somministrazione non è raccomandata dalle linee guida se non come *rescue therapy*, cioè quando tutti gli altri trattamenti hanno fallito, a causa dei loro effetti negativi sulla stabilità emodinamica (87). L'ipotermia, sebbene riduca il metabolismo cerebrale, è sconsigliata dalle linee guida attuali, in relazione al rischio di infezioni, coagulopatia e aritmia provocati dalla riduzione della temperatura corporea (87; 92). L'uso combinato del mannitolo e dell'iperventilazione è utile nell'assistenza pre-ospedaliera quando vi è il sospetto clinico di erniazione cerebrale (anisocoria e segni di lato) (92).

1.6.7 Trattamento chirurgico del trauma cranico

Il trattamento chirurgico rappresenta l'unica terapia *life-saving* nel paziente con lesioni intracraniche potenzialmente fatali (57). L'indicazione chirurgica viene posta sulla base dello stato clinico e dei dati forniti dal neuroimaging. Le seguenti condizioni patologiche impongono, in maniera irrinunciabile, l'esecuzione di un intervento chirurgico per il loro trattamento.

- Ematoma epidurale acuto con volume maggiore di 30 cm^3, indipendentemente dal punteggio GCS del paziente (93);
- Ematoma subdurale acuto con spessore maggiore di 10 mm o shift della linea mediana maggiore di 5 mm, indipendentemente dal punteggio GCS del paziente (93);
- Ematoma intracerebrale con diametro maggiore di 3 cm, in particolare in presenza di segni di effetto massa (94);
- Frattura cranica depressa e traumi cranici penetranti;
- Lesioni cerebrovascolari emorragiche (fistola artero-venosa, pseudoaneurismi e rotture vascolari) e non emorragiche (94);
- Perdita di liquor che non cessa dopo il trattamento conservativo (94);
- Ipertensione endocranica refrattaria al trattamento medico rianimatorio (94).

I cardini della terapia chirurgica degli ematomi extra- e intra-assiali sono la rimozione della massa e il controllo del sanguinamento (57). Gli ematomi epidurali prevedono l'esecuzione di una craniectomia, l'evacuazione della raccolta ematica, l'emostasi e la sospensione della dura madre (59). L'ematoma subdurale acuto necessita di un'ampia craniectomia per la sua evacuazione, possibile solo dopo aver aperto la dura madre considerata la localizzazione sottodurale (59). L'approccio chirurgico agli ematomi intracerebrali resta incerto, sebbene la tendenza condivisa è quella di rimuovere la massa senza violare eccessivamente il parenchima cerebrale già danneggiato dal trauma, utilizzando vie chirurgiche risparmiatrici come la via cisternale o quella intralesionale (57).

Il trattamento chirurgico dei traumi penetranti richiede l'attuazione di un debridement chirurgico, rimuovendo tutti i corpi estranei penetrati nel cervello, come nel caso delle ferite da arma da fuoco (59). Le soluzioni di continuità della dura madre che provocano perdita di liquor sono trattate con la duroplastica, procedura in cui la pachimeninge viene riparata con tessuti autologhi (es. galea o fascia lata) o eterologhi (57). La craniectomia decompressiva prevede la rimozione di una porzione di teca cranica e l'apertura della dura per far espandere il cervello con PIC elevata. Questa procedura può essere eseguita contestualmente alla rimozione di un ematoma intracranico o in seguito allo sviluppo di uno stato di ipertensione endocranica (57). In alcuni traumi cranici particolarmente severi con ipertensione endocranica refrattaria, oltre alla craniectomia decompressiva, può rendersi necessaria l'esecuzione di una lobectomia temporale (95).

1.7 Prognosi e riabilitazione del trauma cranico

1.7.1 Generalità sulla prognosi del trauma cranico

La prognosi di un soggetto che subisce un trauma cranico è molto disomogenea ed è difficile esprimere un giudizio predittivo sull'outcome del paziente, in particolar modo durante la fase acuta (62). La complessità di inquadramento prognostico risiede nell'ampio ventaglio di lesioni che l'evento traumatico può causare, nell'eterogeneità dello stato clinico e nell'evolutività del danno encefalico. L'identificazione di fattori prognostici resta un obiettivo perseguito dalla letteratura medica considerata la loro

importanza nel guidare il percorso diagnostico-terapeutico e nella classificazione dei pazienti (96; 97). Le variabili che possono avere un ruolo nel definire la prognosi del paziente con TBI, individuate mediante la valutazione clinica e radiologica, sono molteplici e spesso ridondanti. Per tale motivo, la tendenza attuale è quella di individuare fattori prognostici semplici ma di grande impatto sull'outcome del paziente (96). I principali fattori prognostici indipendenti sono l'età, il punteggio GCS, la risposta pupillare, la pressione intracranica e la classificazione tomografica di Marshall (12; 98). Altri fattori prognostici secondari, la cui importanza è affermata in numerosi studi, sono l'ipotensione, l'ipossia, l'iperglicemia, la conta piastrinica e la presenza di anemia (98).

1.7.2 Principali fattori prognostici

1.7.2.1 Età

La relazione fra l'età del paziente traumatizzato e il suo outcome clinico è consolidata e valida: all'aumentare dell'età la prognosi peggiora (12). L'età diventa un fattore prognostico soprattutto a partire dai 40 anni, fatta eccezione per i bambini al di sotto dei 5 anni dove la prognosi è peggiore rispetto ai bambini più grandi o agli adolescenti (12; 97). In particolare, i pazienti con più di 75 anni hanno una maggiore mortalità e disabilità residua (38). Il fatto che l'età avanzata correli con una scarsa prognosi trova spiegazione nelle multiple comorbidità presenti negli anziani e nella incidenza più elevata di lesioni encefaliche focali rispetto agli individui giovani. Inoltre, i soggetti anziani assumono spesso terapie antiaggreganti o anticoagulanti che aumentano il rischio di complicanze emorragiche in caso di evento traumatico cerebrale (12).

1.7.2.2 Glasgow Coma Scale (GCS)

La *Glasgow Coma Scale* rappresenta il principale strumento di valutazione neurologica del paziente con trauma cranico. L'attribuzione di un corretto punteggio GCS consente la classificazione del trauma cranico sulla base della gravità e di definire la prognosi. Infatti, alla diminuzione progressiva del punteggio si osserva un incremento lineare della mortalità (6; 12). Ognuno dei tre parametri della scala (apertura degli occhi, risposta verbale e motoria) correla con la prognosi, tuttavia la risposta motoria è la componente con maggiore peso prognostico a 6 mesi dal trauma (99; 100).

1.7.2.3 Diametro e risposta pupillare

La valutazione neurologica del paziente traumatizzato si basa sul calcolo del punteggio GCS e sull'osservazione del diametro delle pupille e della loro risposta alla stimolazione luminosa. La presenza di pupille midriatiche fisse o iporeagenti si associa a un outcome sfavorevole in quanto questi segni clinici riflettono un gravissimo danno encefalico (12; 100). L'assenza del riflesso oculocefalico e oculovestibolare sono espressione di un trauma severo la cui evoluzione clinica è rappresentata dalla morte o da un grave stato di disabilità (12).

1.7.2.4 Pressione intracranica (PIC)

La presenza di una pressione intracranica al di sopra di 20 mmHg rappresenta uno dei principali fattori prognostici negativi (12; 101). L'ipertensione endocranica è riscontrata frequentemente nel trauma cranico maggiore ed è responsabile della maggior parte dei decessi associati al trauma in fase acuta (102). L'importanza di tale condizione clinica è testimoniata dal fatto che le terapie, sia rianimatorie che chirurgiche, hanno come obiettivo principale il controllo e la riduzione della PIC elevata. I pazienti con ipertensione endocranica che rispondono ai trattamenti hanno un outcome migliore rispetto ai soggetti con ipertensione endocranica refrattaria (102).

1.7.2.5 Reperti radiologici: classificazione di Marshall e score di Rotterdam

La tomografia computerizzata (TC) rappresenta il principale strumento di diagnosi in fase acuta del danno prodotto dal trauma cranico, oltre ad avere un importante ruolo nella definizione della prognosi (13). Infatti, questa metodica consente una valutazione oggettiva delle lesioni cranio-encefaliche post-traumatiche, fondamentale per decidere il percorso diagnostico-terapeutico ed esprimere un giudizio sull'outcome (103).

Al fine di uniformare la descrizione dei reperti radiologici evidenziati dalla TC è stata creata nel 1991 la classificazione di Marshall (Figura 1.25). Questa classificazione presenta 6 diverse categorie espressione di un danno di severità crescente, i cui elementi chiave sono lo shift della linea mediana, la compressione delle cisterne basali, la presenza e la dimensione di emorragie/contusioni (13). Il valore prognostico della classificazione di Marshall è confermato da numerosi studi ed è accertato come la mortalità aumenti passando dalla prima (5%) alla quarta categoria (56%), mentre

nelle ultime due tale relazione viene persa (6; 101; 104). I reperti radiologici associati con una prognosi peggiore sono l'obliterazione delle cisterne basali, lo shift della linea mediana, la presenza di una emorragia subaracnoidea post-traumatica e di un ematoma subdurale acuto (103). In particolare, l'obliterazione delle cisterne basali e lo shift della linea mediana correlano con la mortalità a 14 giorni mentre la presenza di un ematoma non evacuato si associa a un outcome sfavorevole a 6 mesi (97). Il valore prognostico della classificazione di Marshall deve tenere conto della dinamicità delle lesioni encefaliche, in quanto la prognosi è determinata dalla categoria attribuita in seguito alla evoluzione peggiorativa piuttosto che dalla categoria iniziale (6).

Marshall class	Characteristic
I	No intracranial pathology seen with computed tomography
II	Cisterns present with midline shift of 0–5 mm and/or lesions/densities present; no high- or mixed-density lesions > 25 cm^3; may include bone fragments and foreign bodies
III	Cisterns compressed or absent with midline shift of 0–5 mm; no high- or mixed-density lesions > 25 cm^3
IV	Midline shift > 5 mm; no high or mixed density lesions > 25 cm^3
V	Any lesion surgically evacuated
VI	High- or mixed-density lesion > 25 cm^3; not surgically evacuated

Figura 1.25 *– Classificazione tomografica di Marshall (176).*

Lo score di Rotterdam (Figura 1.26) è una scala di valutazione del danno traumatico encefalico basata sulle informazioni fornite dalla TC. Questo score rappresenta un'evoluzione della classificazione di Marshall in quanto integra alcuni elementi già presenti in essa e ne aggiunge altri rilevanti ai fini prognostici (13). In particolare, lo score di Rotterdam include quattro categorie: la compressione delle cisterne basali, lo shift della linea mediana, la presenza di un ematoma epidurale e di sangue intraventricolare e/o subaracnoideo. Il punteggio finale derivato dalla somma dei punteggi delle singole categorie può variare da uno (TC non patologica) a sei. Il ruolo prognostico del *Rotterdam score* è confermato dalla relazione esistente fra l'aumento del punteggio e l'incremento della mortalità nei pazienti con TBI (105).

Predictor	Score
Basal cisterns	
Normal	0
Compressed	1
Absent	2
Midline shift	
No shift or shift ≤5 mm	0
Shift >5 mm	1
Epidural mass lesion	
Present	0
Absent	1
Intraventricular blood or subarachnoid hemorrhage	
Absent	0
Present	1
Sum score	+1

Figura 1.26 *– Score di Rotterdam (177).*

1.7.3 Scale di valutazione della disabilità e dell'outcome: GOS, GOS-E e DRS

La valutazione dell'outcome funzionale del soggetto con trauma cranico è un momento fondamentale nel percorso riabilitativo in quanto consente di programmare il setting assistenziale appropriato per ciascun paziente e di cogliere i cambiamenti peggiorativi o migliorativi del suo stato clinico. Tale valutazione è eseguita solitamente mediante scale di misura: quelle utilizzate più di frequente sono la GOS, la GOS-E e la DRS.

La *Glasgow Outcome Scale* (GOS) è una scala di valutazione dell'outcome universalmente accettata dalla letteratura medica e ampiamente utilizzata negli studi clinici riguardanti il trauma cranio-encefalico (106). Introdotta nel 1975 da Bryan Jennett e Michael Bond, questa scala è composta da cinque categorie assegnate al paziente: deceduto, stato vegetativo, disabilità severa, disabilità moderata e buon recupero (107). Solitamente l'esito clinico del paziente viene suddiviso sulla base del punteggio GOS in sfavorevole (GOS 1-2-3) e favorevole (GOS 4-5) (106). Il vasto impiego di questa scala è legato alla sua semplicità, brevità e facilità di attribuzione del punteggio (108). Tuttavia, i suoi limiti sono la scarsa sensibilità nell'identificare piccoli ma significativi cambiamenti dell'outcome e la presenza di sole cinque categorie per rappresentare l'ampio spettro di condizioni fisiche e mentali dei pazienti con TBI (106). Per sopperire ai suddetti limiti è stata proposta una evoluzione della scala GOS denominata *Extended Glasgow Outcome Scale* (GOS-E), composta da otto categorie differenti.

Questa scala consente una migliore discriminazione qualitativa dei pazienti e mostra una maggiore sensibilità nell'intercettare i cambiamenti dell'outcome (106).

Glasgow Outcome Scale (GOS) (109)

Punteggio	Categoria	Definizione
1	Morte	Soggetto deceduto
2	Stato vegetativo	Soggetto vigile ma non cosciente e non in grado di comunicare con l'ambiente
3	Disabilità severa	Paziente con menomazioni fisiche o mentali dipendente nella vita quotidiana dall'assistenza di una terza persona
4	Disabilità moderata	Paziente con diversi gradi di deficit motorio o cognitivo/comportamentale ma indipendente nella vita quotidiana
5	Buon recupero	Paziente che può avere menomazioni cognitive e/o motorie residue ma è in grado di riprendere una vita "normale"

Extended Glasgow Outcome Scale (GOS-E) (109)

Punteggio	Categoria	Definizione
1	Morte	Soggetto deceduto
2	Stato vegetativo	Soggetto vigile ma non cosciente e non in grado di comunicare con l'ambiente
3	Disabilità severa inferiore	Completamente dipendente dagli altri
4	Disabilità severa superiore	Dipendente dagli altri per alcune attività
5	Disabilità moderata inferiore	Lavoro a un livello inferiore di performance
6	Disabilità moderata superiore	Ritorno alla precedente attività con adattamenti
7	Buon recupero inferiore	Deficit mentali o fisici minori
8	Buon recupero superiore	Nessun problema clinico che interferisce nella vita quotidiana

La *Disability Rating Scale* (DRS) è una scala di valutazione dell'outcome del paziente con TBI impiegata in particolare durante la fase riabilitativa (110). Questa scala comprende otto livelli inclusi all'interno di quattro categorie: vigilanza e responsività, abilità cognitiva per le attività della cura di sé, livello funzionale e impiegabilità. Lo score finale ottenuto dalla somma dei punteggi dei singoli livelli varia da zero a trenta, consentendo la classificazione del paziente in dieci categorie di disabilità (111). La DRS permette di quantificare i cambiamenti dello stato funzionale del paziente nel tempo, configurandosi in tal modo come uno strumento utile nel long-term follow-up (112). Altri vantaggi della DRS sono la capacità di indagare multipli aspetti della disabilità e la facilità di impiego in quanto il paziente o un suo familiare possono essere intervistati (anche telefonicamente) da un operatore sanitario oppure possono compilarla in maniera autonoma. Un limite riconosciuto della DRS è la scarsa sensibilità nell'identificare uno stato di disabilità lieve (113).

Disability Rating Scale (DRS) (109)

✓VIGILANZA CONSAPEVOLEZZA E RESPONSIVITÀ

Apertura degli Occhi

❑ 0= Spontanea ❑ 1= Alla parola ❑ 2= Al dolore ❑ 3= Nessuna

Abilità di Comunicazione:

❑ 0= Orientata ❑ 1= Confusa ❑ 2= Inappropriata ❑ 3= Incomprensibile ❑ 4= Nessuna

(in caso di tracheotomia barrate la T; in caso di disartria, disfonia, afasia barrare la D) ❑ T ❑ D

Miglior Risposta Motoria:

❑ 0= Su ordine ❑ 1=Localizzata ❑ 2= Generalizzata ❑ 3= In flessione

❑ 4= In estensione ❑ 5= Nessuna

✓ABILITÀ COGNITIVA PER LE ATTIVITÀ DELLA CURA DI SÉ:

(Il paziente sa come e quando compiere le attività? Ignorare la disabilità motoria.)

Nutrirsi :

❑ 0= Completa ❑ 1= Parziale ❑ 2= Minima ❑ 3= Nessuna

Sfinteri:

❑ 0= Completa ❑ 1= Parziale ❑ 2= Minima ❑ 3= Nessuna

Rassettarsi:

❑ 0= Completa ❑ 1= Parziale ❑ 2= Minima ❑ 3= Nessuna

✓LIVELLO FUNZIONALE

❑ 0= Completa indipendenza ❑ 1= Indipendenza con particolari necessità ambientali

❑ 2= Dipendenza lieve ❑ 3= Dipendenza moderata ❑ 4= Dipendenza marcata

❑ 5= Dipendenza totale

✓IMPIEGABILITÀ:

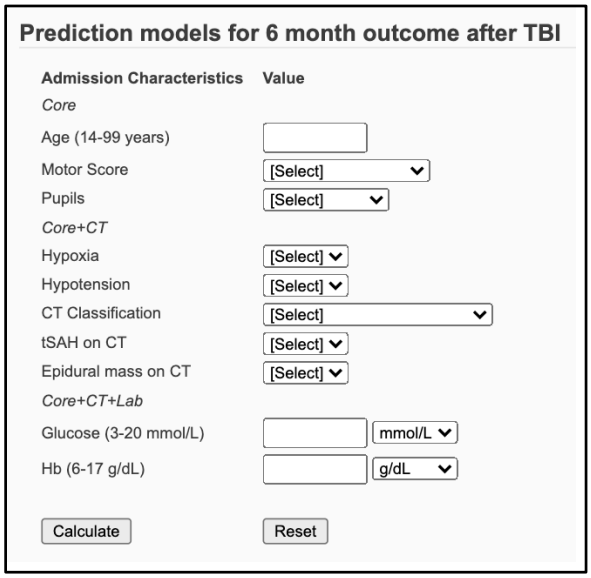
❑ 0= Non ristretta ❑ 1= Impieghi selezionati (competitivi) ❑ 2= Lavoro protetto (non competitivo)

❑ 3= Non impiegabile

Punteggi complessivi	**Categoria di disabilità**		
VIGILANZA: _____	0	Nessuna disabilità	❑ 1
	1	Disabilità lieve	❑ 2
ABILITÀ COGN.:_____	2-3	Disabilità parziale	❑ 3
	4-6	Disabilità moderata	❑ 4
LIVELLO FUNZ.:_____	7-11	Disabilità moderatamente severa	❑ 5
	12-16	Disabilità severa	❑ 6
IMPIEGABILITÀ: _____	17-21	Disabilità estremamente severa	❑ 7
	22-24	Stato vegetativo	❑ 8
TOTALE DRS: _____	25-29	Stato vegetativo grave	❑ 9
	30	Morte	❑ 10

1.7.4 Calcolatori della prognosi

La necessità di valutare in maniera rapida e accurata la prognosi di un paziente con TBI ha portato allo sviluppo di calcolatori in grado di predire l'outcome. Fra i numerosi proposti i due più utilizzati sono il "*CRASH Head Injury Prognosis Calculator*" e il "*IMPACT Head Injury Prognosis Calculator*". Entrambi sono stati sviluppati a partire da modelli prognostici derivati da trial clinici riguardanti il trauma cranico (114). Il calcolatore CRASH stima la mortalità a 14 giorni e il rischio di outcome sfavorevole a sei mesi (punteggio GOS 1-3) (115). Il calcolatore IMPACT si differenzia dal precedente in quanto predice il rischio di outcome sfavorevole e la mortalità a sei mesi dei pazienti con trauma cranico moderato-severo (116).



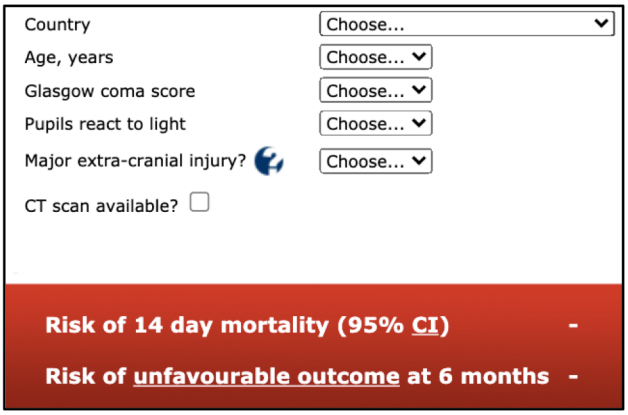


Figura 1.27 *(in alto) – Calcolatore CRASH (115).*

Figura 1.28 *(a sinistra) – Calcolatore IMPACT (116).*

1.7.5 Riabilitazione del trauma cranico

1.7.5.1 Generalità sul percorso riabilitativo

Il paziente con trauma cranico maggiore dopo la fase acuta, caratterizzata dalla degenza in reparti ad alta intensità di cura, viene trasferito presso apposite strutture dove viene avviato un percorso riabilitativo integrato e multidisciplinare (117). Un requisito fondamentale per il trasferimento è il raggiungimento della stabilità delle funzioni vitali e la conclusione delle terapie mediche e chirurgiche che caratterizzano la fase acuta (62). La fase riabilitativa dei pazienti con traumi cranio-encefalici gravi, in particolare se comatosi, richiede la presenza di una equipe esperta formata da neurologi, fisiatri, fisioterapisti, infermieri, neuropsicologici e logopedisti (109). La riabilitazione di tali pazienti si compone di un momento iniziale in cui vengono svolte diverse

valutazioni diagnostiche specialistiche come quella cognitiva, logopedica, ortottica e motoria. Successivamente viene sviluppato un percorso volto al recupero delle funzioni lese composto da vari programmi riabilitativi, tenendo conto delle condizioni neurocognitive di ciascun paziente (117).

- Programma di ginnastica respiratoria per la rieducazione della tosse e lo svezzamento da tracheocannula;
- Programma di riabilitazione logopedica e foniatrica per la riacquisizione di una deglutizione corretta, raggiungendo in tal modo una indipendenza da presidi come il sondino naso-gastrico e la PEG;
- Programma di riabilitazione neuromotoria svolto mediante la verticalizzazione progressiva, la mobilizzazione passiva degli arti e la fisiochinesiterapia;
- Programma di riabilitazione neuropsicologica eseguito tramite esercizi per il recupero delle funzioni cognitive danneggiate;
- Programma di riabilitazione delle funzioni sfinteriali.

1.7.5.2 Esami neuropsicologici e cognitivi

La valutazione dei deficit cognitivi e comportamentali causati dall'evento traumatico rappresenta il primo passo per iniziare un programma riabilitativo che utilizzi le funzioni integre per migliorare quelle compromesse (117). Il vasto impatto che questi deficit hanno sulla vita quotidiana dei pazienti impone uno studio globale e accurato dei seguenti domini cognitivi potenzialmente compromessi:

- Memoria;
- Attenzione;
- Orientamento spaziale, temporale e personale;
- Ragionamento logico-deduttivo;
- Linguaggio;
- Funzioni esecutive.

L'assessment neuropsicologico viene condotto da neuropsicologi mediante colloqui clinici e sottoponendo il paziente a varie prove e test diagnostici (62). Il recupero delle funzioni lesionate viene svolto tramite esercizi specifici, monitorando i progressi

ottenuti per valutare se l'intervento riabilitativo risulta efficace (118). Questo approccio è molto importante in quanto la disabilità cognitiva ha un impatto sul paziente maggiore rispetto a quella motoria. Inoltre, la riabilitazione neuropsicologica è fondamentale per il reintegro lavorativo e scolastico del paziente, evitando in tal modo l'isolamento sociale che viene spesso osservato nei pazienti con trauma cranico maggiore (109).

+1SD	-1SD	-2SD	-3SD
Above: Above Expected Level	Average: At Expected Level	Low Average: Borderline	Low: Below Expected Level	Very Low: Well Below Expected Level

Patient Profile:	Percentile Range				> 74	25 - 74	9 - 24	2 - 8	< 2
	Standard Score Range				> 109	90 - 109	80 - 89	70 - 79	< 70
Domain Scores	Subject Score	Standard Score	Percentile	VI**	Above	Average	Low Average	Low	Very Low
Neurocognition Index (NCI)	NA	85	16	Yes			x		
Composite Memory	102	103	58	Yes		x			
Verbal Memory	51	93	32	Yes		x			
Visual Memory	51	110	75	Yes	x				
Processing Speed	48	79	8	Yes				x	
Executive Function	34	75	5	Yes				x	
Psychomotor Speed	174	93	32	Yes		x			
Reaction Time*	555	107	68	Yes		x			
Complex Attention*	21	56	1	Yes					x
Cognitive Flexibility	26	63	1	Yes					x
Total Test Time (min: secs)	29:12				Total time taken to complete the tests shown.				

Figura 1.29 *– Risultati di un test neuropsicologico di un paziente che ha subito un TBI (182).*

1.7.5.3 Valutazione logopedica e ortottica

Il logopedista svolge un ruolo di primaria importanza nella riabilitazione del paziente che ha subito un trauma cranico, focalizzandosi soprattutto nella diagnosi e nel trattamento di due sequele frequenti: la disfagia e l'afasia (117). La disfagia è un disturbo della deglutizione causato dal danno traumatico a carico di strutture cerebrali (in particolare il tronco encefalico e i nervi cranici) o dal mancato uso delle strutture deglutitorie per lunghi periodi. La valutazione della disfagia prevede l'accertamento dell'esistenza dei riflessi oro-faringei e l'esecuzione di prove di deglutizione di sostanze con varia consistenza, oltre a esami strumentali come la videofluoroscopia (62). L'afasia è un disturbo del linguaggio in cui è alterata la capacità di comprensione o di espressione delle parole: il logopedista provvede alla sua diagnosi con prove di comprensione e produzione, permettendo un inquadramento preliminare necessario per la rieducazione comunicativa. Il trauma cranio-facciale può causare lesioni delle strutture orbitali o cerebrali, determinando l'insorgenza di deficit visivi e anomalie della oculomotricità. La valutazione ortottica prevede una visita oculistica completa associata allo studio del campo visivo perimetrico e a test per la motilità oculare (109; 117).

CAPITOLO 2: CRANIECTOMIA DECOMPRESSIVA

2.1 Generalità sulla craniectomia decompressiva

La craniectomia decompressiva osteo-durale (*Decompressive Craniectomy*, DC) è una procedura chirurgica in cui un lembo osseo (*bone flap*) del cranio è rimosso e la dura madre viene aperta per consentire all'encefalo sotto pressione di espandersi e ridurre la PIC (57). La principale indicazione all'esecuzione di questo intervento è uno stato di ipertensione endocranica refrattaria alla terapia neurorianimatoria, provocato da traumi cranici severi o altre patologie non traumatiche come l'infarto cerebrale "maligno" nel territorio vascolarizzato dall'arteria cerebrale media, lo stroke emorragico, l'emorragia subaracnoidea e l'encefalite (119; 120). I primi neurochirurghi che hanno proposto tale procedura per il trattamento dell'ipertensione endocranica refrattaria post-traumatica sono stati Theodor Kocher e Harvey Cushing agli inizi del '900 (119).

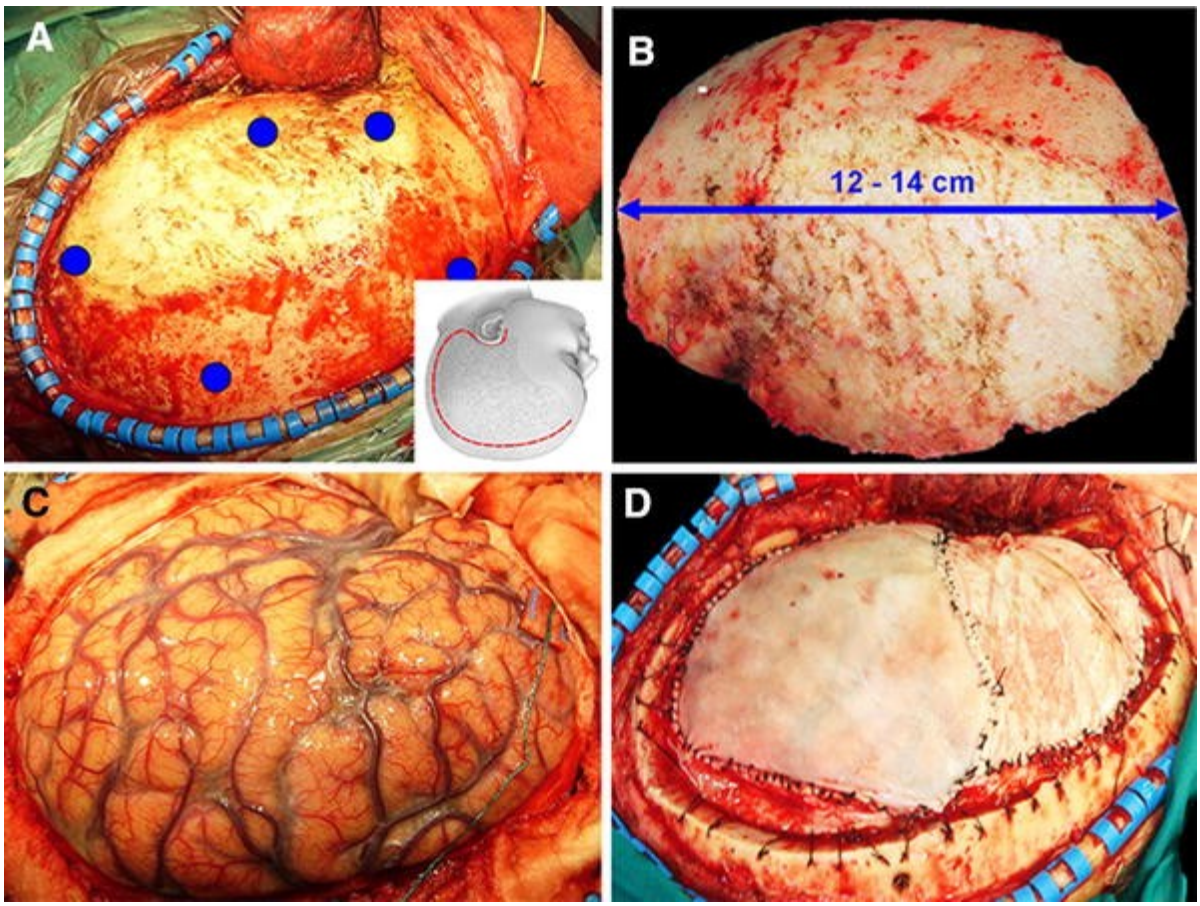


Figura 2.1 *– A) Fotografia della teca cranica in cui è mostrata la localizzazione dei fori craniotomici (punti blu), B) Fotografia del bone flap, C) Fotografia della superficie cerebrale dopo l'apertura della dura madre, D) Fotografia della craniotomia dopo l'esecuzione della duroplastica (178).*

Nonostante sia trascorso più di un secolo dai primi interventi, ancora oggi la craniectomia decompressiva resta una procedura controversa e discussa in ambito neurochirurgico. Gli studi e i trial clinici che confrontano la DC e il trattamento medico come terapie dell'ipertensione endocranica refrattaria dimostrano il ruolo certo della craniectomia nel ridurre i valori della pressione intracranica e la mortalità, tuttavia i pazienti che sopravvivono sono affetti da una disabilità severa (120). Inoltre, la craniectomia decompressiva è una procedura non scevra da numerose e gravi complicanze che aggravano lo stato clinico del paziente, già notevolmente compromesso dall'evento traumatico (119).

2.2 Razionale fisiopatologico e classificazione della DC

L'ipertensione endocranica (PIC ≥ 20 mmHg) rappresenta l'evoluzione finale degli eventi fisiopatologici innescati dal trauma cranico maggiore e i principali sforzi chirurgici e medici sono volti alla sua prevenzione e al suo trattamento. L'impatto prognostico di una pressione intracranica persistentemente al di sopra dei limiti è ampiamente dimostrato, essendo associata a una maggiore mortalità e a un outcome sfavorevole (119). La dottrina di Monro-Kellie stabilisce la relazione tra PIC e volume del compartimento cerebrale, definendo anche i meccanismi di compenso in seguito all'aumento di una delle tre componenti intracraniche (sangue, liquor e parenchima cerebrale). Uno dei requisiti affinché la curva pressione-volume sia rispettata è l'invariabilità del volume all'interno del cranio (1450 mL): la scatola cranica è inestensibile e inespandibile. La craniectomia decompressiva invalida la legge di Monro-Kellie aprendo un varco osteo-durale sul cranio, aumentando in tal modo il volume a disposizione dell'encefalo per espandersi, la cui conseguenza è la riduzione della PIC e la prevenzione dell'erniazione cerebrale (119). Inoltre, è stato

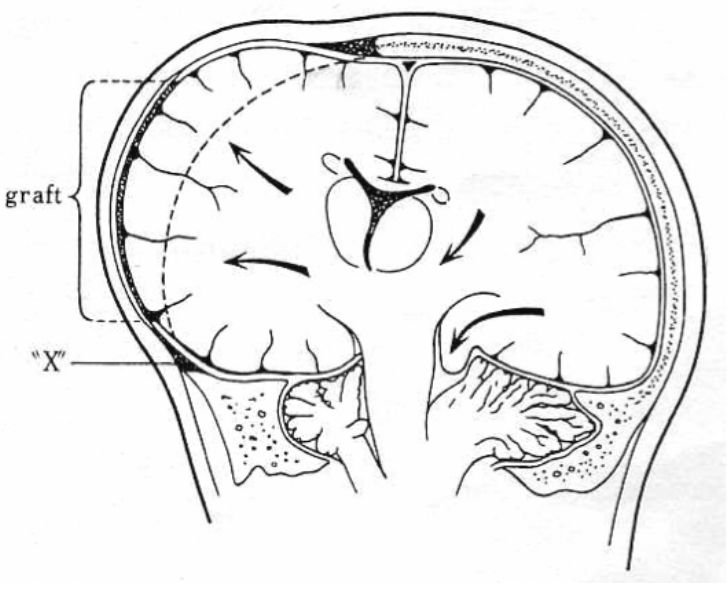


Figura 2.2 *– Illustrazione dell'espansione dell'encefalo dopo la craniectomia e la durotomia.*

osservato mediante l'utilizzo della SPECT un incremento del flusso ematico cerebrale regionale nell'area decompressa (121).

La craniectomia decompressiva è classificata in primaria o secondaria sulla base del momento temporale e della causa che conduce all'esecuzione di tale procedura.

- DC primaria: indica la procedura chirurgica in cui, al termine di un intervento eseguito per evacuare un ematoma epidurale, subdurale o intraparenchimale, il lembo osseo non viene riposizionato in sede. Viene eseguita più di frequente in presenza di un ematoma subdurale acuto, considerato sia lo stato di sofferenza cerebrale indotto dal contatto del sangue con la superficie corticale sia il rischio di ipertensione endocranica associato con questa lesione (122). La scelta opzionale di eseguire una craniotomia con riposizionamento del *bone flap* oppure una DC si basa su valutazioni neuroradiologiche, sull'evidenza intraoperatoria di un encefalo edematoso e sulla stima del rischio di aumento della PIC nel decorso post-operatorio (120);

- DC secondaria: in questo caso la procedura chirurgica viene eseguita per trattare uno stato di ipertensione endocranica refrattaria a tutte le terapie adottate in ambito neurorianimatorio. La definizione di refrattarietà della PIC ai trattamenti non è univoca nei vari studi, rendendo difficoltoso un confronto dei loro risultati. Il trial RESCUEicp la definisce come una condizione in cui la PIC rimane al di sopra di 25 mmHg per almeno un'ora dopo l'attuazione delle misure medico-farmacologiche in terapia intensiva. Le linee guida considerano la DC un trattamento di terzo livello nella terapia a stadi dell'ipertensione endocranica, evidenziando l'efficacia nel ridurre la PIC ma anche il rischio significativo di outcome sfavorevole (87).

2.3 Tipologie e aspetti chirurgici della DC

L'esecuzione di una craniectomia decompressiva comporta la rimozione di un opercolo osseo al fine di ridurre la pressione intracranica, generando in tal modo una condizione definita "craniolacunia" la cui correzione prevede un intervento chirurgico denominato "cranioplastica". Nel corso degli anni questo principio chirurgico è rimasto

saldo ma molteplici tecniche di esecuzione della DC sono state proposte. Kocher descrisse l'esecuzione di emicraniectomie temporali mentre Cushing eseguì prevalentemente craniectomie subtemporali (123). A partire dagli anni '70 diverse tipologie di DC videro luce: l'emicraniectomia (*Ransohoff*, 1971), la craniectomia bifrontale (*Kjellberg* e *Prieto*, 1971) e la craniectomia fronto-temporo-parietale bilaterale (*Yamaura* e *Makino*, 1975) (123). Ad oggi le due tecniche più utilizzate sono la craniectomia bifrontale e la craniectomia fronto-temporo-parietale unilaterale. La craniectomia bifrontale viene eseguita in presenza di contusioni frontali o in caso di edema cerebrale diffuso senza evidenza di masse intracraniche (119; 124). La DC fronto-temporo-parietale unilaterale trova applicazione in presenza di lesioni localizzate come ematomi traumatici o edema cerebrale post-infartuale da occlusione dell'arteria cerebrale media (119; 124).

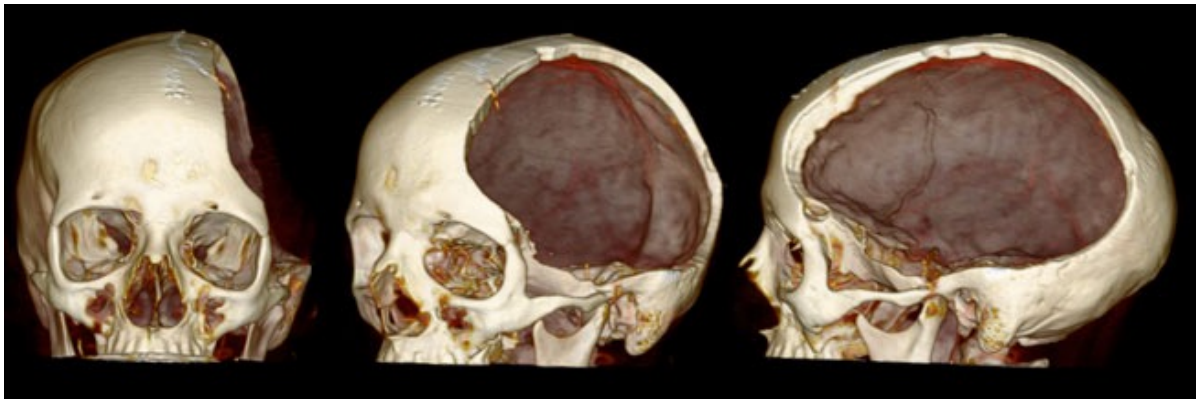


Figura 2.3 *– Rappresentazione della craniectomia fronto-temporo-parietale mediante TC 3D (128).*

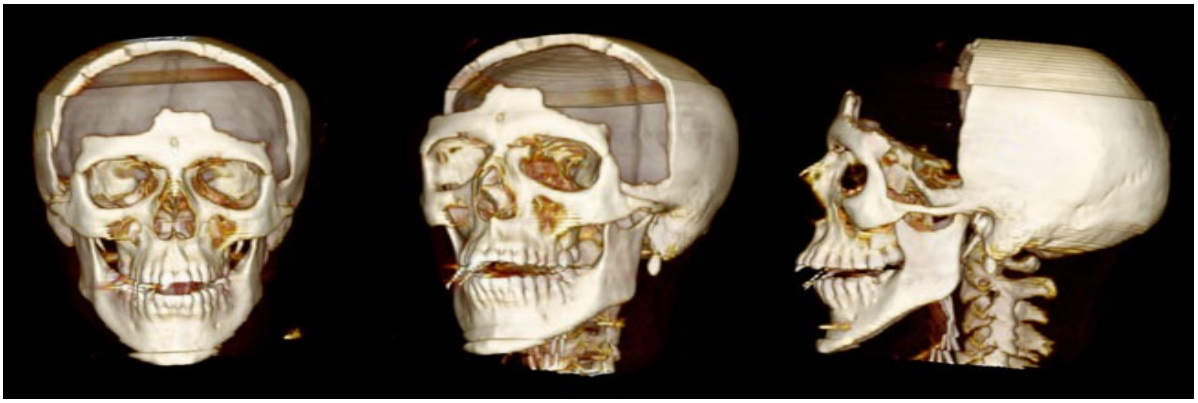


Figura 2.4 *– Rappresentazione della craniectomia bifrontale mediante TC 3D (128).*

2.3.1 Incisione cutanea

L'incisione cutanea utilizzata nella craniectomia bifrontale viene definita "bicoronarica": inizia al davanti del trago e curvando cranialmente si mantiene 2-3 cm posteriore

alla sutura coronaria, terminando a livello del trago controlaterale. I rischi di tale incisione chirurgica sono la lesione dell'arteria temporale superficiale (situata 1 cm al davanti del trago) e del nervo sovraorbitario (119). Nella craniectomia unilaterale fronto-temporo-parietale il tipo di incisione cutanea è ad ampio "punto di domanda" che inizia anteriormente alla sutura coronaria, prosegue posteriormente delineando una convessità rivolta verso l'occipite e termina a livello dello zigomo. È importante che l'incisione si mantenga 2 cm laterale dalla linea mediana per evitare lesioni del seno sagittale superiore (119). Un'altra tipologia di incisione utilizzata per questa tipologia di DC è quella a forma di "T": rispetto alla precedente non si tratta di una incisione unica ma è composta da una linea che segue la convessità superiore del cranio in direzione antero-posteriore e un'altra che dall'apice del cranio scende verso il trago (125).

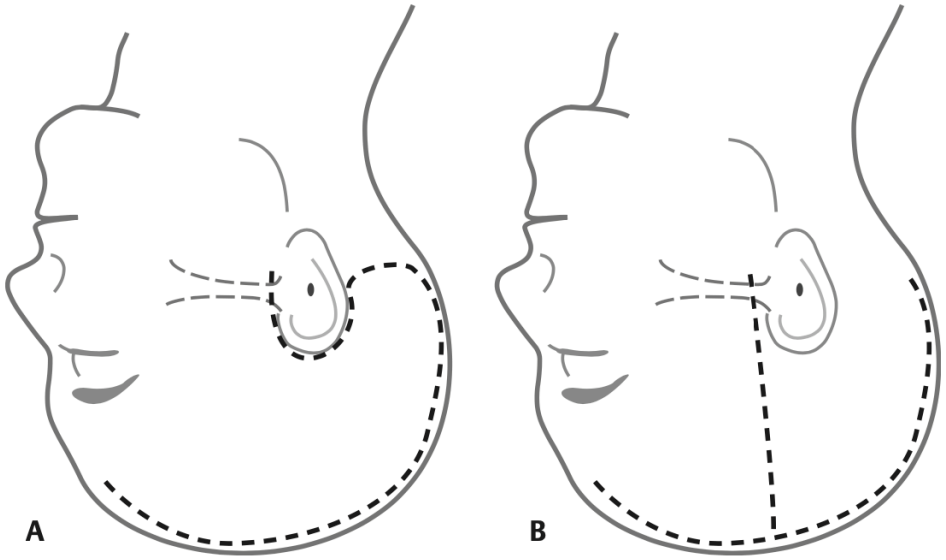


Figura 2.5 *– Rappresentazione dell'incisione a "punto di domanda" (A) e di quella a "T" (B) utilizzate nella craniectomia fronto-temporo-parietale unilaterale (57).*

2.3.2 Tecnica chirurgica e dimensioni del bone flap

La craniectomia decompressiva dovrebbe avere dimensioni adeguate per ridurre in maniera significativa la pressione intracranica (120; 126). Con la rimozione dell'opercolo osseo si amplia il volume della scatola cranica e lo spazio a disposizione del cervello per espandersi. È stata dimostrata una correlazione fra le dimensioni della craniectomia e il volume aggiunto: per ottenere una riduzione della PIC superiore a quella raggiunta con i trattamenti medici, la DC deve avere un diametro di almeno 12 cm, che corrisponde a un incremento volumetrico di 85 mL (127). Se la craniectomia ha una

dimensione insufficiente, oltre a non raggiungere la finalità terapeutica di riduzione della PIC, può causare contusioni cerebrali. Infatti, il cervello espandendosi attraverso la breccia craniotomica e durotomica, urta contro i bordi ossei della craniectomia determinando la formazione di contusioni e stiramenti assonali. Le DC di grandi dimensioni riducono il rischio che tali eventi avversi si verifichino (119; 128). Le linee guida raccomandano l'esecuzione di un'ampia DC fronto-temporo-parietale unilaterale con dimensioni non inferiori a 12 x 15 cm, in quanto è in grado di ridurre la mortalità e migliorare l'outcome dei pazienti con TBI severo rispetto a DC di piccole dimensioni (87).

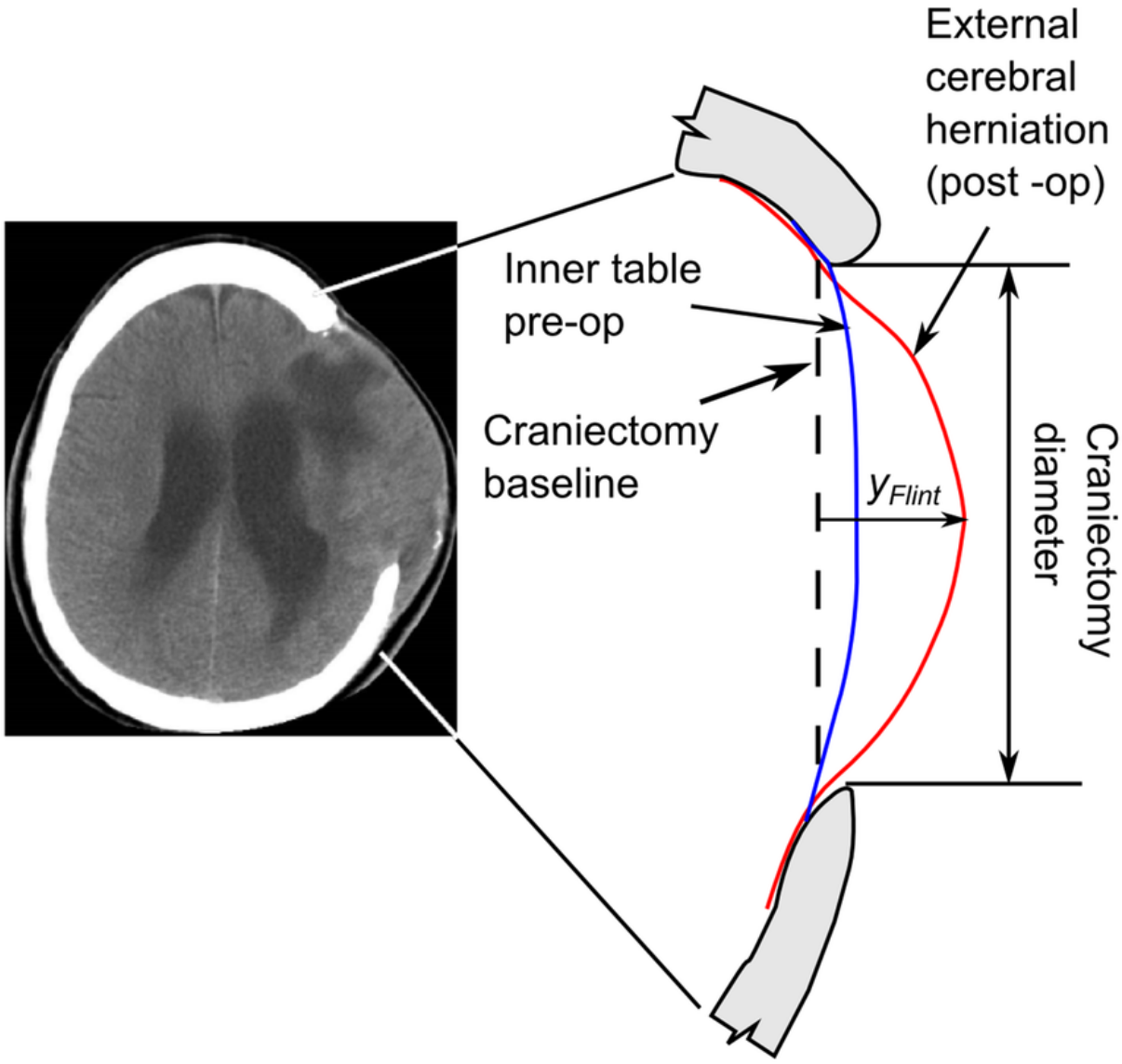


Figura 2.6 *– Illustrazione dei limiti della superficie cerebrale e del volume aggiunto dopo la rimozione dell'opercolo osseo (179).*

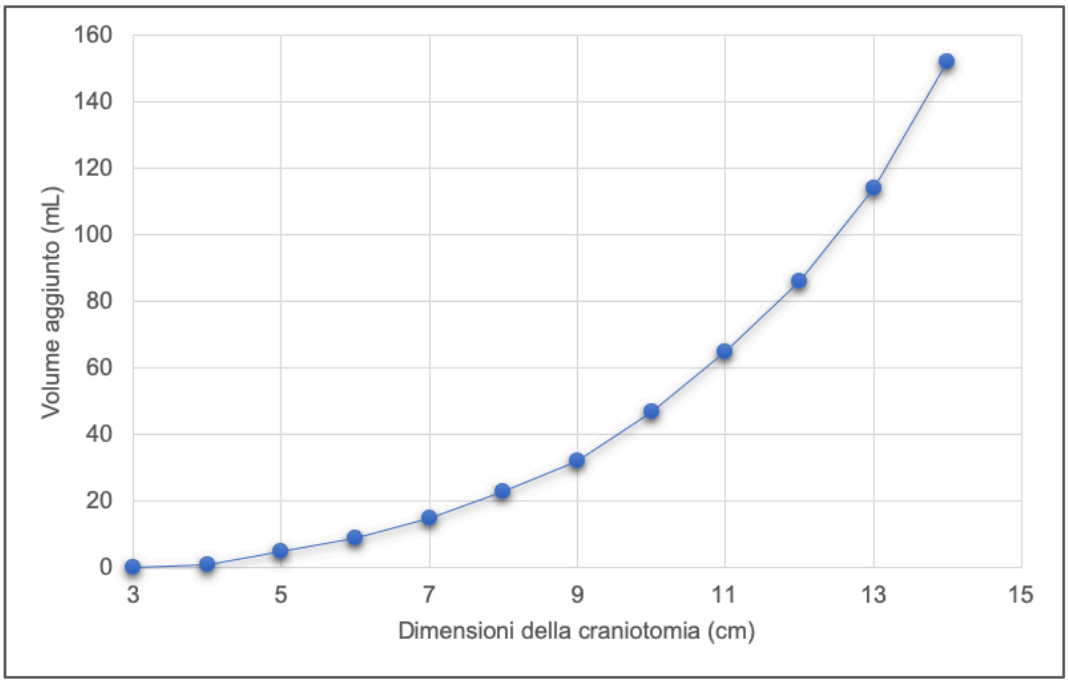


Figura 2.7 *– Grafico che mostra la relazione fra le dimensioni della craniotomia e il volume aggiunto (129).*

Il *bone flap* della craniectomia unilaterale fronto-temporo-parietale deve avere un diametro antero-posteriore di almeno 15 cm e estendersi fino al pavimento della fossa temporale, mantenendosi 2-2,5 cm laterale dalla linea mediana (119). Generalmente per eseguire questa tipologia di DC si utilizzano quattro fori craniotomici (Figura 2.8): in area frontale 2 cm al davanti della sutura coronaria (A), in area parietale posteriore (B), nella squama del temporale (D) e dietro il processo zigomatico dell'osso frontale (C) (119).

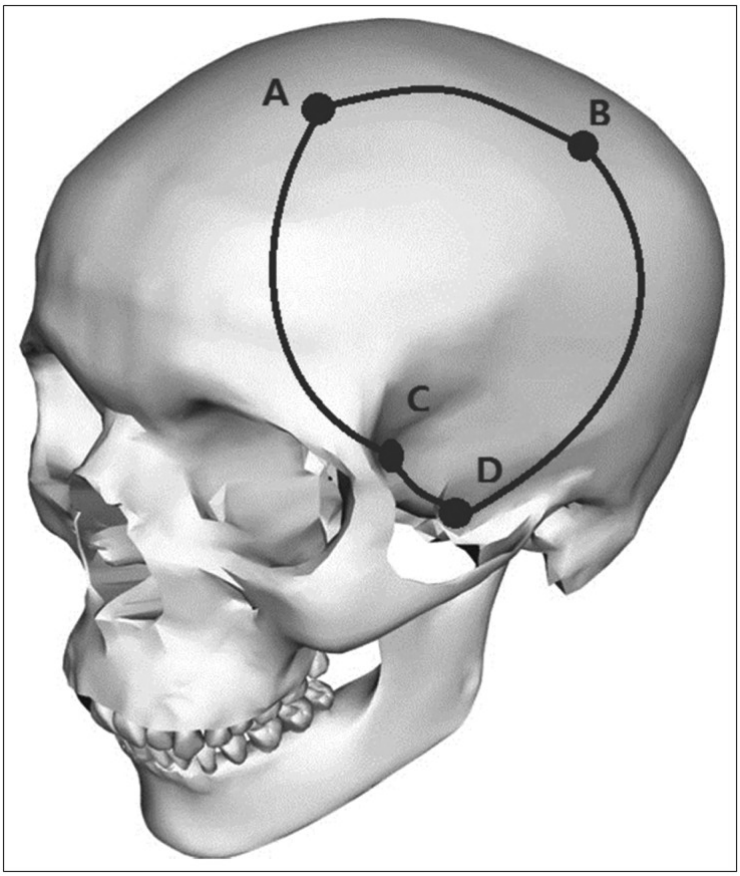


Figura 2.8 *– Modello di cranio con la posizione dei fori craniotomici e della linea di taglio dell'osso nella DC fronto-temporo-parietale unilaterale (119).*

Nella craniectomia bifrontale il taglio della teca cranica è situato 1 cm posteriore alla sutura coronaria, iniziando dal pavimento della fossa temporale di un lato e terminando su quello controlaterale. L'incisione prosegue poi in direzione anteriore curvando superiormente dietro il processo zigomatico dell'osso frontale, giungendo sul pavimento della fossa cranica anteriore al di sopra dei seni frontali (128). I fori craniotomici utilizzati per la DC bifrontale (Figura 2.9) sono due speculari a livello della squama dell'osso temporale (C), due simmetrici situati posteriormente alla sutura coronaria e 1 cm dalla linea mediana (A), due posti bilateralmente dietro l'arco zigomatico dell'osso frontale (B) (119).

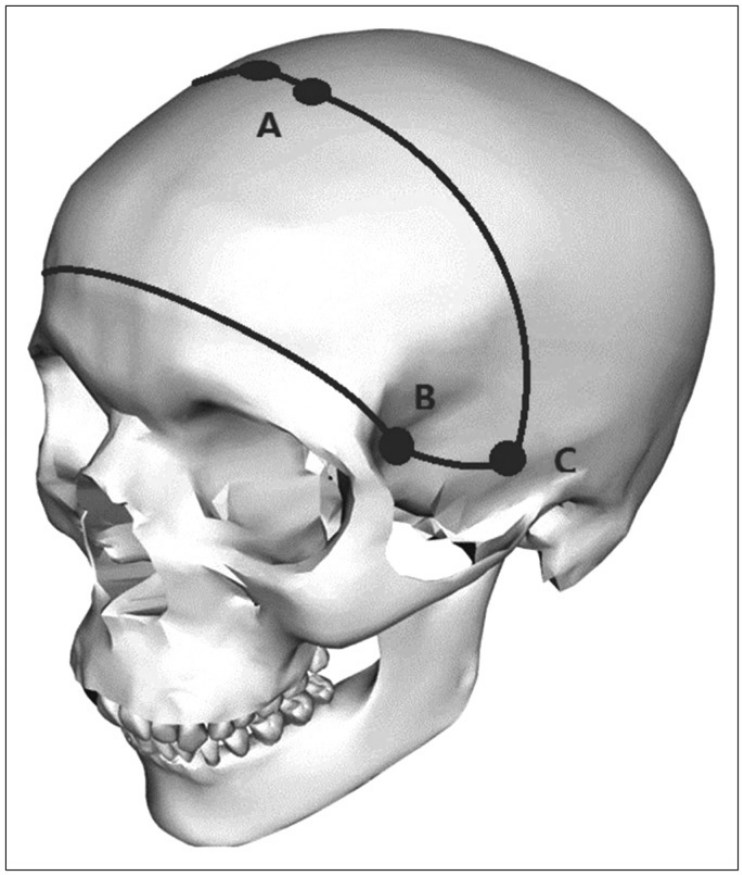


Figura 2.9 *– Modello di cranio con la posizione dei fori craniotomici e della linea di taglio dell'osso nella DC bifrontale (119).*

Nella craniectomia fronto-temporo-parietale bilaterale vengono rimossi due opercoli ossei lasciando una striscia di teca cranica di 3-4 cm in corrispondenza del seno sagittale superiore (128). Un ultimo aspetto della tecnica chirurgica di rimozione del lembo osseo è che il taglio con la sega oscillante dovrebbe essere eseguito con un angolo di 45 gradi in modo che l'opercolo originario o la protesi artificiale, riposizionati durante la cranioplastica, non affondino sulla superficie cerebrale (129).

2.3.3 Durotomia e duroplastica

Oltre alla decompressione ossea la maggior parte dei chirurghi esegue anche l'incisione della dura madre (durotomia) perché consente di ottenere una riduzione maggiore della PIC rispetto alla sola rimozione del lembo osseo (125). Nella craniectomia bifrontale si pratica una incisione durale *fishmouth* e si provvede a legare e tagliare anteriormente il seno sagittale. Inoltre, è importante sezionare la falce cerebrale per

permettere al cervello di espandersi in maniera adeguata (128). Nella craniectomia fronto-temporo-parietale unilaterale solitamente si incide la dura madre a forma di stella. In entrambe le tipologie di DC, dopo aver aperto la dura, si esegue la duroplastica: i margini della pachimeninge vengono suturati ermeticamente con tessuti autologhi (pericranio) o eterologhi (pericardio bovino liofilizzato) (125; 128). La duroplastica protegge la superficie cerebrale (in sua assenza la protezione è conferita dai soli tessuti epicranici) e amplia la superficie durale evitando così che il cervello nella sua espansione incontri una struttura rigida limitante. Sebbene la durotomia nella maggior parte dei casi è seguita dalla duroplastica, alcuni Autori ritengono che questa fase chirurgica aggiuntiva non debba essere svolta perché aumenta il tempo operatorio, favorisce l'erniazione del cervello attraverso il sacco durale e può causare la compressione dei vasi corticali superficiali (130). Queste strutture vascolari possono essere schiacciate contro i bordi della craniectomia provocando stasi venosa con conseguente incremento della PIC. Per evitare che questo fenomeno si verifichi è possibile adottare la "tecnica del tunnel vascolare" in cui si inserisce, al di sotto della dura e in corrispondenza dei margini ossei, del materiale emostatico ai lati dei vasi superficiali in modo tale da creare uno spessore (129). I tessuti epicranici posti al di sopra della dura madre, non protetta dall'osso, possono aderire ad essa, rendendo difficoltoso lo scollamento quando si esegue la cranioplastica. Per ovviare a ciò è possibile interporre un film di materiale sintetico tra la pachimeninge e i tessuti molli (131).

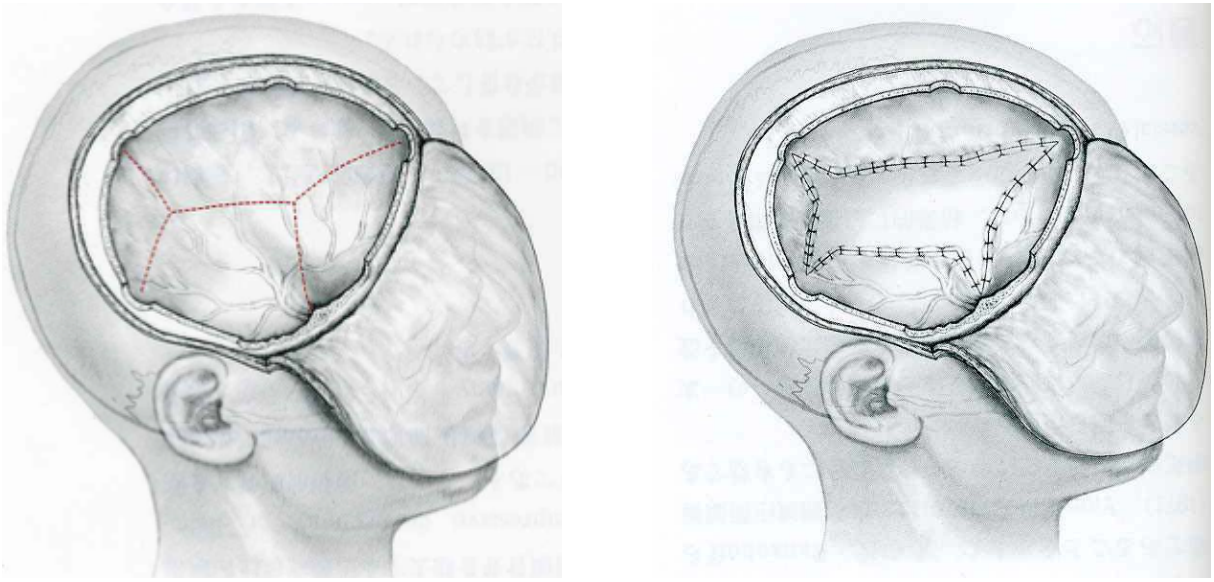


Figura 2.10 *– Illustrazione della durotomia (a sinistra) e della duroplastica (a destra), Shima K, 2004.*

2.4 Complicanze della craniectomia decompressiva

La DC è una procedura chirurgica associata a numerose complicanze, alcune particolarmente severe, che possono presentarsi nel 50-60% dei pazienti (119; 128). Questa alta prevalenza di complicanze post-operatorie è dovuta alla complessità e alla gravità dello stato clinico dei pazienti sottoposti a DC: il rischio di complicanze correla con l'età e con il punteggio GCS iniziale (119). Il verificarsi di tali complicanze impone spesso l'esecuzione di ulteriori interventi chirurgici per la loro risoluzione, aumentando i costi e i rischi per il paziente (128). La classificazione temporale delle complicanze della DC permette di distinguerle in precoci (si presentano entro 4 settimane dall'intervento chirurgico) e tardive (dopo 4 settimane) (132). Di seguito sono riportate le complicanze che si verificano con maggiore frequenza nel periodo post-operatorio della DC.

2.4.1 Espansione di contusioni emorragiche

L'espansione di una contusione cerebrale emorragica rappresenta una complicanza relativamente comune della DC che si verifica nel 38-59% dei casi (133). La causa dell'incremento volumetrico di queste lesioni potrebbe risedere nella variazione delle dinamiche pressorie post-DC che, prima della decompressione, esercitano un'azione tamponante e compressiva sulla contusione (119; 128). È doveroso ricordare che le contusioni cerebrali emorragiche hanno una tendenza spontanea ad aumentare di volume nei giorni successivi al trauma. Tuttavia, questo processo potrebbe essere favorito sia da alterazioni della coagulazione (CID e piastrinopatie) sia da procedure chirurgiche come la DC (119; 128). L'espansione della contusione emorragica è associata a un outcome sfavorevole e i principali fattori di rischio preoperatori sono la presenza di un ematoma subdurale acuto e un volume della contusione emorragica maggiore di 20 cc (133). Infine, l'esecuzione della craniectomia decompressiva unilaterale aumenta il rischio di insorgenza di un ematoma controlaterale (119; 128).

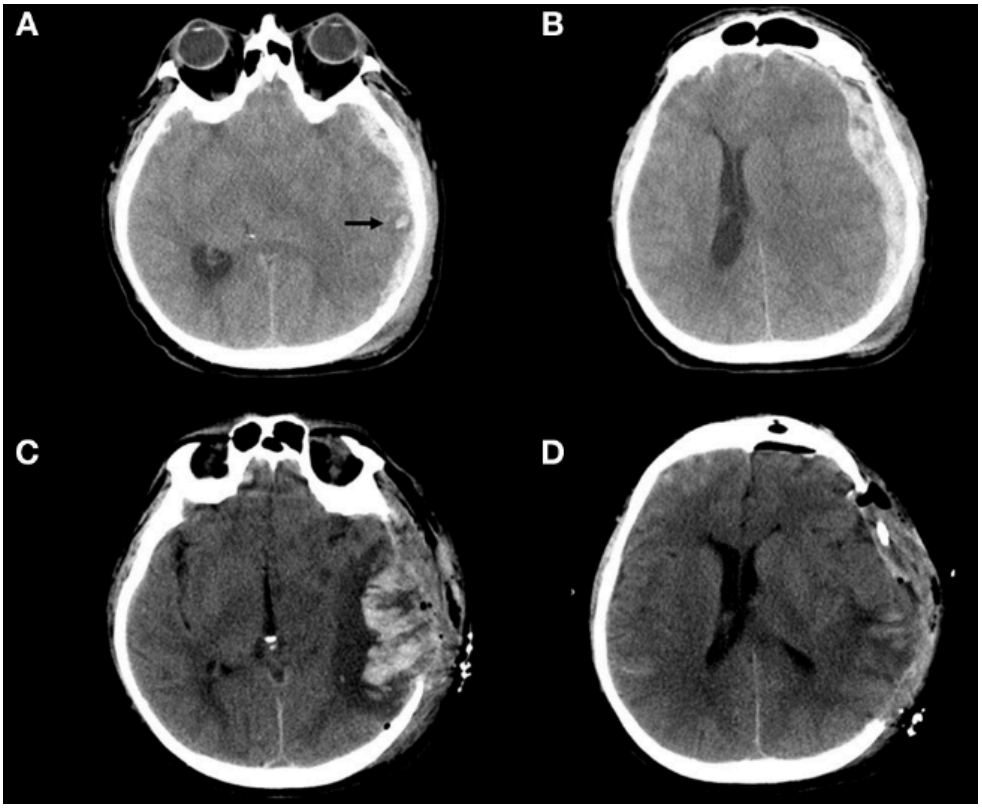


Figura 2.11 *– Paziente con ematoma subdurale acuto (ASH) causato da un incidente stradale ricoverato con punteggio GCS 6. La TC pre-operatoria (A) mostra un ASH con contusione temporale. La TC post-DC (C) evidenzia una espansione della contusione emorragica (133).*

2.4.2 Complicanze legate all'alterata dinamica liquorale

Una delle complicanze più frequenti associate alla craniectomia decompressiva è la formazione di un igroma subdurale, riscontrato nel 26-79% dei pazienti (128). Si tratta di una falda liquorale nello spazio sottodurale causata da una lacerazione dell'aracnoide e dall'instaurarsi di un meccanismo a valvola, con la conseguente formazione di una raccolta emisferica di liquido (119). Se la cranioplastica viene eseguita precocemente l'incidenza dell'igroma subdurale si riduce (119). Solitamente questa raccolta di liquor non provoca un peggioramento dei sintomi neurologici e può riassorbirsi o rimanere stabile nel tempo. Per tale motivo generalmente non richiede un drenaggio chirurgico, riservato ai soli casi sintomatici (119; 128). L'idrocefalo comunicante è un'altra complicanza frequente causata dall'alterata circolazione del liquor indotta dalla DC (132). L'incidenza dell'idrocefalo post-DC varia dal 2 al 30% dei casi ed è associato a un outcome sfavorevole (119; 132). La cranioplastica precoce riduce il rischio di sviluppare l'idrocefalo anche se a volte si sviluppa nonostante l'esecuzione di tale procedura (132). Le indicazioni al posizionamento di uno shunt ventricolo-

peritoneale (DVP) sono la presenza di una pressione del liquor lombare elevata (> 180 mmH_2O) e dei sintomi dell'idrocefalo normoteso (119).

2.4.3 Complicanze della ferita chirurgica

La ferita chirurgica della craniectomia decompressiva può complicarsi con deiscenza, ulcerazione o necrosi (132). Le complicanze del sito chirurgico possono presentarsi nel 10% dei pazienti (119). I fattori che favoriscono la necrosi della ferita sono l'ampia dimensione del lembo cutaneo e la lesione accidentale dell'arteria temporale superficiale, responsabile dell'apporto vascolare arterioso allo scalpo (132). L'ischemia cutanea è favorita anche dalla pressione esercitata dal cervello edematoso sui margini cutanei della ferita (132). Una fistola liquorale può interferire con la guarigione della ferita e aumentare il rischio di infezione (119). L'incidenza delle fistole liquorali si riduce eseguendo la duroplastica e una chiusura ermetica dello scalpo (132). L'infezione della ferita chirurgica riguarda in genere i tessuti superficiali, mentre le infezioni profonde (ascesso epidurale, empiema subdurale, ventricolite e meningite) sono più rare (132). L'apertura dei seni frontali nella craniectomia bifrontale aumenta il rischio di infezione del sito chirurgico (119). È opportuno segnalare che le infezioni cutanee superficiali possono essere provocate da batteri multiresistenti, acquisiti a causa della permanenza prolungata in terapia intensiva, rendendo il loro trattamento difficoltoso e complesso.

2.4.4 Erniazione cerebrale esterna

Lo scopo della craniectomia decompressiva è l'ampliamento dello spazio a disposizione dell'encefalo per espandersi, perciò un certo grado di erniazione attraverso la breccia craniotomia è atteso. Tuttavia, questa erniazione può essere eccessiva e viene considerata anomala quando la distanza della superficie cerebrale dal centro del difetto craniotomico è maggiore di 1,5 cm (132). La causa di questa espansione sovrabbondante è l'edema cerebrale, aumentato dalla riperfusione post-DC e da fenomeni di ingorgo

Figura 2.12 *– Immagine TC di una DC con erniazione cerebrale esterna (132).*

vascolare. Infatti, i vasi venosi superficiali possono essere compressi dai margini del difetto craniotomico, provocando ischemia, lacerazioni corticali e di conseguenza incremento dell'edema post-traumatico (132; 134). In rari casi in cui il lembo osseo è di piccole dimensioni e il rigonfiamento cerebrale è notevole, si può assistere a una erniazione cerebrale a forma di "fungo" (129). L'esecuzione di un'ampia decompressione osteo-durale e di una duroplastica accrescitiva con l'adozione della tecnica del tunnel vascolare riduce l'incidenza di erniazione cerebrale esterna (132). Il ruolo della duroplastica sembra essere positivo nel prevenire l'erniazione, sebbene alcuni Autori ritengono che possa favorirla a causa dell'aumento artificiale della superficie durale e alla minor tensione esercitata rispetto alla pachimeninge originaria (134).

2.4.5 Sindrome del trapanato cranico

La sindrome del trapanato cranico (denominata anche "*Sinking skin flap syndrome*", SFS) è una complicanza tardiva della DC che insorge nel 10% dei pazienti (132). Si caratterizza per il progressivo affondamento del lembo cutaneo all'interno del difetto craniotomico, con aspetto introflesso e concavo (135). Tale rientramento del flap cutaneo provoca distorsione e compressione della corteccia cerebrale sottostante, oltre ad anomalie del flusso ematico cerebrale (132). L'eziopatogenesi di questa complicanza non è certa ma i principali fattori ritenuti responsabili sono la pressione atmosferica, le alterazioni del CBF e della dinamica circolatoria del liquor (119; 135). La SFS determina l'insorgenza di deficit neurologici sensoriali-motori e cognitivo-comportamentali. In particolare, i sintomi più frequenti riportati sono affaticabilità, deficit del linguaggio e cognitivi, alterato stato di coscienza, cefalea, vertigini, crisi epilettiche, irritabilità, intolleranza alle vibrazioni e depressione (128; 132). In rari casi, soprattutto nei pazienti con drenaggio liquorale, la SFS potrebbe causare un'erniazione cerebrale paradossa con compressione del tronco cerebrale, le cui manifestazioni sono i deficit neurologici focali, l'alterazione dello stato di coscienza e le anomalie pupillari (136). La terapia della SFS è l'esecuzione della cranioplastica che ristabilisce la corretta circolazione del liquor e del flusso ematico cerebrale (119; 135). Una cranioplastica eseguita precocemente, in particolare entro 5-8 settimane dalla DC, sembra ridurre il rischio di insorgenza della sindrome del trapanato cranico (132).

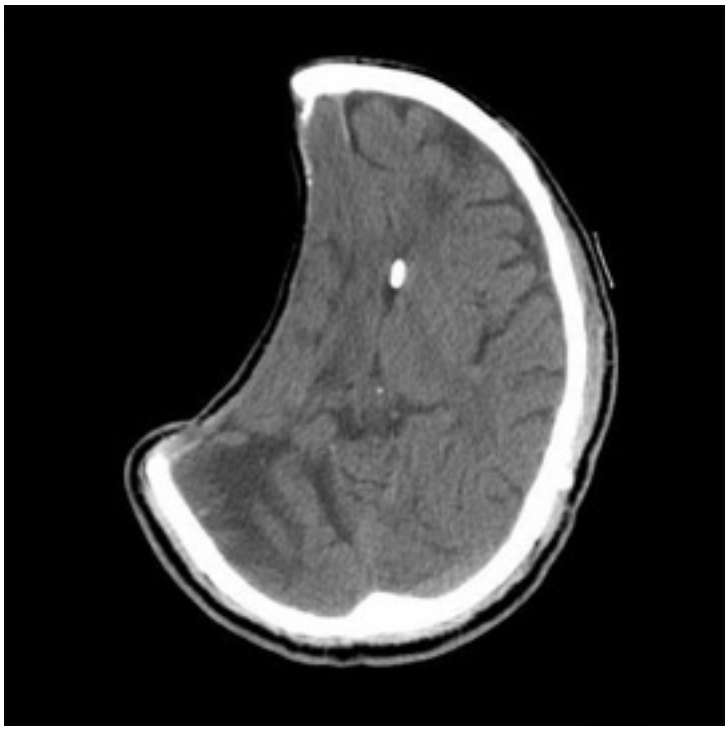


Figura 2.13 *– Immagine TC di una DC fronto-temporo-parietale con affondamento del lembo cutaneo (Sinking skin flap syndrome).*

2.5 Prognosi della craniectomia decompressiva

Uno degli aspetti più controversi e discussi della craniectomia decompressiva è l'outcome dei pazienti con trauma cranico maggiore sottoposti a tale procedura. Negli anni '70 le conclusioni dei principali studi riguardanti la DC evidenziavano l'efficacia nel ridurre la PIC e la pessima prognosi dei pazienti operati (123). Questi risultati sfavorevoli hanno causato un progressivo abbandono della DC ma nel corso degli anni '80 il miglioramento dell'assistenza neurorianimatoria ha riacceso l'interesse verso questa procedura. La necessità di comprendere i vantaggi e gli svantaggi della DC ha indotto la comunità scientifica, a partire dai primi anni 2000, a condurre studi randomizzati controllati (RCT). Di seguito sono riportati i tre principali RCT sulla craniectomia decompressiva discussi in letteratura medica (120; 123).

2.5.1 DECRA trial

Il trial randomizzato DECRA (14) ha riguardato 155 pazienti che hanno sviluppato entro 72 ore dal trauma una ipertensione endocranica (definita come una PIC maggiore di 20 mmHg per più di 15 minuti in un'ora) refrattaria ai trattamenti di prima linea. I pazienti sono stati randomizzati e assegnati al trattamento chirurgico (craniectomia

bifrontale) e medico (che prevede la somministrazione di barbiturici e una lieve ipotermia). Il trattamento chirurgico rispetto a quello medico riduce in maniera maggiore i valori della PIC e i giorni di ricovero in terapia intensiva. La mortalità dei due trattamenti è sovrapponibile ma il numero di pazienti con un outcome sfavorevole (GOS-E 1-4) è maggiore in quelli sottoposti a DC. Il trial DECRA è stato criticato per la scelta dei valori soglia che definiscono lo stato di ipertensione endocranica (eccessivamente bassi), per la selezione dei pazienti (sono stati esclusi quelli con masse intracraniche) e la tecnica chirurgica ritenuta incompleta (DC bifrontale senza divisione della falce e del seno sagittale) (120). In conclusione, questo trial evidenzia l'assenza di benefici clinici del trattamento chirurgico confrontato con quello medico nel trattamento dell'ipertensione endocranica post-traumatica resistente ai trattamenti di prima linea, declassando in tal modo la DC a trattamento di terzo livello (120).

2.5.2 RESCUEicp trial

Il trial RESCUEicp (15) ha coinvolto 400 pazienti con ipertensione endocranica post-traumatica refrattaria ai trattamenti di prima linea (analgosedazione, elevazione del capo e iperventilazione) e seconda linea (ventricolostomia, inotropi, mannitolo, ipotermia). Lo stato di refrattarietà della PIC alla terapia è stato definito una condizione in cui i valori sono al di sopra di 25 mmHg per almeno un'ora. Il trial prevede due braccia di trattamento: chirurgico (DC bifrontale o unilaterale) e medico (terapia della seconda linea con l'aggiunta dei barbiturici). I vantaggi della DC sulla terapia medica sono valori più bassi di PIC e un minor numero di ore in cui la pressione è al di sopra di 25 mmHg. A 6 mesi dal trauma la mortalità dei pazienti decompressi è minore rispetto a quella dei soggetti curati con la sola terapia medica (26.9% vs 48.9%) ma il numero di soggetti con severa disabilità o stato vegetativo (GOS-E 2-4) è maggiore. Non è stata osservata una differenza significativa dei pazienti con disabilità moderata o buon recupero (GOS-E 5-8) fra i due trattamenti a 6 mesi ma a 12 mesi il numero di pazienti con outcome favorevole è maggiore nel braccio chirurgico. Il trial RESCUEicp è considerato solido e di maggior utilità pratica rispetto allo studio DECRA (120). Queste considerazioni derivano dalla definizione di ipertensione endocranica refrattaria ampiamente accettata, dall'inclusione di pazienti con ematomi intracranici e dall'esecuzione di due tipologie differenti di DC. Inoltre, una percentuale considerevole di pazienti (37%) del braccio di randomizzazione "medico" sono stati sottoposti a DC a causa del fallimento della terapia barbiturica, mentre solo il 9% dei soggetti decompressi hanno

richiesto la somministrazione di tiopentale, suggerendo che spesso tale terapia non è sufficiente nel controllo della PIC elevata.

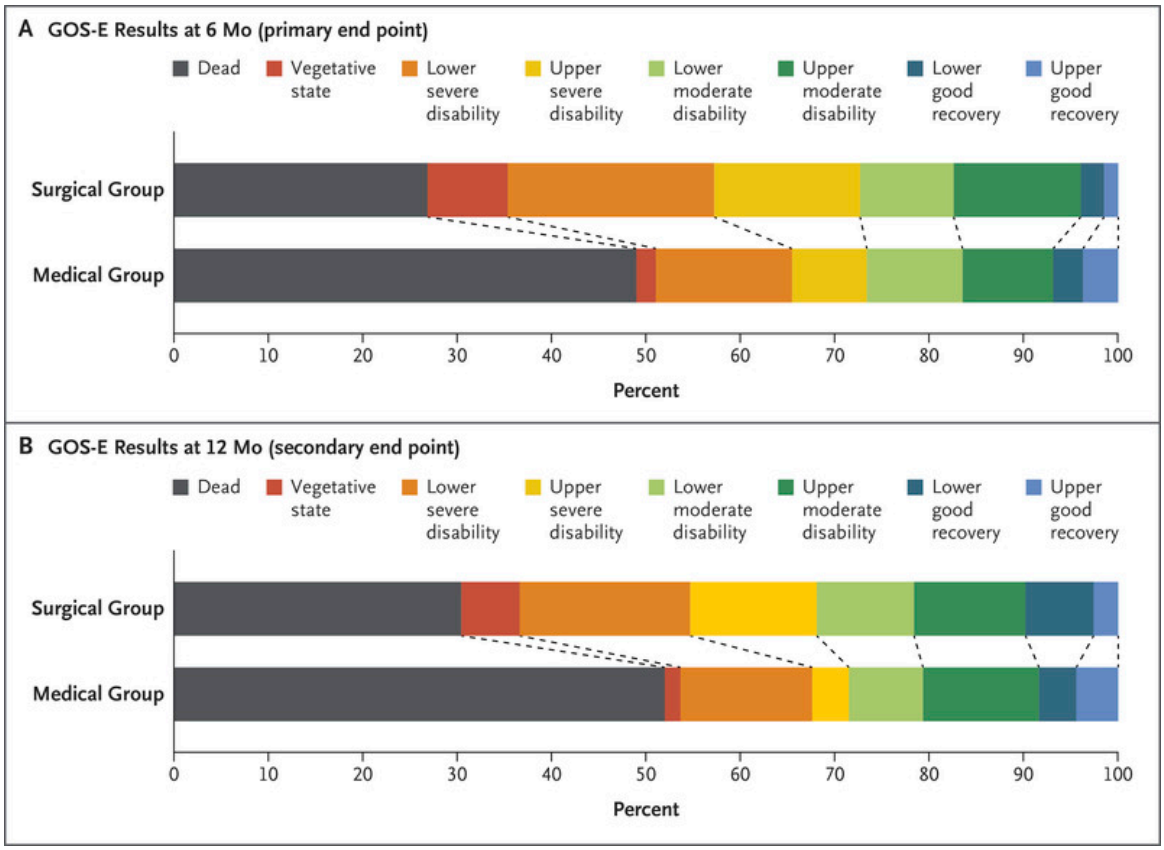


Figura 2.14 *– Rappresentazione dell'outcome dei pazienti arruolati nel RESCUEicp trial (15).*

2.5.3 STITCH trial

Questo trial randomizzato multicentrico (65) ha comparato la DC e il trattamento conservativo nei pazienti con contusioni e ematomi intraparenchimali post-traumatici con volume maggiore di 10 cc. La randomizzazione è stata eseguita entro 48 ore dal trauma e l'evacuazione dell'ematoma nei pazienti del braccio "chirurgico" è stata svolta entro 12 ore. Lo studio ha evidenziato che a 6 mesi dal trauma un numero maggiore di pazienti sottoposti a terapia medica rispetto a quelli del trattamento chirurgico hanno un outcome sfavorevole (47% vs 37%). La mortalità a 6 mesi dei pazienti del braccio "medico" è superiore a quella dei soggetti decompressi.

2.5.4 Considerazioni sull'outcome dei pazienti decompressi

I risultati conclusivi dei trial randomizzati controllati precedentemente illustrati non hanno chiarito il reale ruolo della craniectomia decompressiva nei pazienti con trauma

cranico maggiore. L'aspettativa che i trial potessero porre fine alle controversie sull'utilità della DC è stata disattesa: l'eterogeneità dei trial stessi e i loro risultati discordanti hanno alimentato ancora di più il dibattito riguardante la craniectomia decompressiva. Nello studio DECRA il controllo della PIC mediante decompressione chirurgica non si associa a una riduzione della mortalità, a differenza del trial RESCUEicp (137). Quest'ultimo trial d'altronde ha confermato le conclusioni sconvenienti degli studi condotti agli albori della DC: il prezzo da pagare per la riduzione della mortalità rispetto alla terapia conservativa è un numero maggiore di pazienti affetti da grave disabilità (123; 137). Ciò ha determinato l'insorgenza di un dibattito etico-morale dicotomico riguardante la DC e la terapia medica: optare per la terapia conservativa che assicura una migliore qualità di vita residua ma una minor sopravvivenza o per il trattamento chirurgico, che riduce la mortalità a fronte di un maggior rischio di sviluppare disabilità severa (138). È chiaro che una risposta assoluta non esiste e nella scelta fra i due trattamenti dovrebbero essere sempre interpellati familiari o coloro a cui il paziente ha eventualmente delegato il consenso, in quanto spesso egli non è in grado di fornirlo a causa del grave stato clinico in cui giace (120; 137). Tuttavia, è importante considerare che le "colpe" ascritte alla DC dovute allo scarso outcome dei pazienti sottoposti a tale procedura in realtà andrebbero imputate alla severità del trauma iniziale. Il 70% dei pazienti con trauma cranico severo è disabile ed è dipendente dall'assistenza fornita dai caregivers (137). In conclusione, attualmente la DC è considerata una procedura salvavita la cui esecuzione necessita di valutazioni cliniche ed etiche, considerato il vasto impatto psicofisico nei pazienti sopravvissuti (124).

2.6 Cranioplastica

2.6.1 Indicazioni e generalità della cranioplastica

La cranioplastica è un intervento chirurgico di riparazione di una soluzione di continuità della teca cranica, definita craniolacunia. Trattandosi di una procedura ricostruttiva, le sue indicazioni sono tutte quelle condizioni che hanno determinato la formazione di un difetto cranico. Solitamente viene svolta in pazienti sottoposti a craniectomia decompressiva o a rimozione di masse tumorali (139; 140). In particolare, l'aumento negli anni del numero di DC eseguite ha determinato di conseguenza l'incremento degli interventi di cranioplastica (131). I motivi che spingono a eseguire la

cranioplastica non sono solo di tipo di tipo estetico o protezionale ma tale procedura chirurgica è in grado di ripristinare la corretta fisiologia cranio-cerebrale, alterata in seguito alla rimozione dell'opercolo osseo (131; 139). Infatti, la cranioplastica migliora le anomalie elettroencefalografiche, il metabolismo cerebrale del glucosio, il flusso ematico e la dinamica liquorale (131; 139; 141). Inoltre, è stata osservata una riduzione delle crisi epilettiche dopo l'intervento ricostruttivo ed è certo il suo ruolo nel prevenire e trattare la sindrome del trapanato cranico (142). Nella maggior parte dei casi l'intervento di craniectomia decompressiva e la cranioplastica sono separati da un intervallo temporale di alcuni mesi (139). Sebbene non vi sono ancora indicazioni precise sulla lunghezza di questo periodo, generalmente la cranioplastica viene eseguita dai 3 ai 6 mesi dopo l'intervento demolitivo (140). La riparazione precoce (entro tre mesi dalla craniectomia) della craniolacunia sembra essere associata a un maggior rischio di infezione dell'autoinnesto e dell'alloinnesto (139; 140). Tuttavia, le recenti evidenze non supportano il differimento della cranioplastica per ridurre l'insorgenza delle complicanze (143). Oltretutto, l'esecuzione tardiva della cranioplastica è associata a un outcome peggiore (143; 144; 145). È importante sottolineare che la cranioplastica è una procedura in cui nel 10-40% dei casi si verificano delle complicanze, che si sommano alle frequenti complicanze tardive della DC (131). La ricostruzione della teca cranica ha visto crescere nel corso degli anni il numero e la tipologia di materiali protesici a disposizione: l'obiettivo dell'ingegneria biomedica è la ricerca del materiale ideale biologico o sintetico. Oltre ai progressi suddetti, la ricerca ha permesso la realizzazione di protesi su misura (*custom made*) grazie al supporto delle informazioni tridimensionali fornite dalle indagini radiologiche (129).

2.6.2 Materiali della cranioplastica

I materiali utilizzati per riparare il difetto cranico sono molto differenti fra loro per composizione, caratteristiche e costi. Il materiale ideale dovrebbe possedere i seguenti requisiti (129; 140):

- Capacità di chiudere il difetto cranico in maniera completa e precisa;
- Radiolucenza e compatibilità RM;
- Resistenza alle infezioni (biocompatibilità);
- Non dilatabile al calore;

- Non riassorbibile e facilmente modellabile;
- Facile da usare, disponibile ed economico;
- Resistente, rigido e non conduttore;
- Stimolante l'osteogenesi e la rivascolarizzazione.

Attualmente nessuno dei materiali a disposizione del chirurgo per la ricostruzione della teca cranica soddisfa appieno tutte le caratteristiche esposte (140). La riparazione del difetto cranico può essere eseguita con due tipologie di materiali: il tessuto osseo o protesi artificiali. La scelta solitamente ricade sull'osso autologo per il risultato estetico, l'economicità e la migliore incorporazione. Tuttavia, la presenza di ferite infette o contaminate impone, a causa del rischio infettivo del *bone flap* originario, l'utilizzo di protesi costituite da materiale sintetico (131; 139). Di seguito sono presentate le caratteristiche, i vantaggi e gli svantaggi dei principali materiali utilizzati per il trattamento della craniolacunia.

2.6.2.1 Tessuto osseo autologo ed eterologo

La ricostruzione della teca cranica solitamente viene eseguita utilizzando il tessuto osseo del paziente stesso (autoinnesto) (129). In particolare, nella maggior parte dei casi, nella sede della craniolacunia viene riposizionato l'opercolo osseo che è stato rimosso durante l'intervento di craniectomia decompressiva (139). Nell'intervallo di tempo che intercorre fra l'intervento demolitivo e la cranioplastica il tassello osseo viene crioconservato sterilmente all'interno delle banche dell'osso (140). Un'altra possibilità di conservazione della porzione di calotta cranica è all'interno di una tasca sottocutanea addominale (139; 140). Nei casi in cui l'opercolo viene rimosso in operazioni chirurgiche la cui indicazione non è traumatica è possibile scegliere fra le due modalità di conservazione in maniera indifferente. In un contesto di DC post-traumatica alcuni Autori ritengono che il *bone flap* dovrebbe essere conservato all'interno della tasca addominale del paziente perché la crioconservazione sembra essere associata a un tasso maggiore di infezioni del sito chirurgico (139). L'uso della tasca addominale comporta un minor rischio di infezioni ed è economico ma richiede un secondo intervento per il suo recupero e possono verificarsi esiti estetici negativi (129; 140). Il reimpianto di tessuto osseo autologo è vantaggioso perché ha un'ottima osteointegrazione ed evita l'uso di materiali estranei. I principali svantaggi dell'utilizzo dell'osso autologo

sono il maggior rischio di infezione rispetto ai materiali protesici e il possibile fallimento dell'attecchimento con riassorbimento dell'opercolo (139). La copertura del difetto cranico mediante osso autologo prelevato da altre regioni corporee del paziente (tibia, sterno, coste, scapola) è stata progressivamente abbandonata (140). Allo stesso modo gli alloinnesti (tessuto osseo eterologo prelevato da un individuo della stessa specie) o gli xenoinnesti (tessuto osseo di animali) sono delle metodiche ricostruttive storiche che non hanno più nessuna applicazione per il rischio di infezioni e riassorbimento (139; 140).

2.6.2.2 Metacrilato di metile (MMA)

Il metacrilato di metile è un estere polimerizzato dell'acido metacrilico e del metanolo il cui uso come materiale protesico per la cranioplastica ha progressivamente sostituito i metalli (140). Infatti, rispetto a essi è più facile da modellare, leggero e radiolucente (140). Altri vantaggi del MMA sono il basso costo, la scarsa conduzione di calore, la resistenza e la facilità d'uso (139). Per prevenire rotture del MMA è possibile posizionarlo su un supporto costituito da una mesh in titanio (139). I principali svantaggi del MMA sono rappresentati dal rischio di infezione, frattura, mancanza di incorporazione e ustione durante la sua preparazione (139).

2.6.2.3 Idrossiapatite

L'idrossiapatite è un minerale facente parte del gruppo delle apatiti ed è un componente naturale delle ossa. Viene usata sotto forma di ceramica che può essere rinforzata da una mesh in titanio per conferirgli maggiore resistenza (139). I vantaggi dell'uso dell'idrossiapatite sono la buona osteointegrazione, la minima reazione tissutale indotta e la facile sagomatura con ottimo risultato estetico (139; 140). Tuttavia, questa ceramica è fragile ed è scarsamente resistente allo stress meccanico con rischio di frammentazione (140). Questo aspetto, unito all'alto rischio di infezioni, ne limitano fortemente l'uso come materiale per una cranioplastica ottimale (139).

2.6.2.4 Metalli

L'utilizzo dei metalli per la riparazione della craniolacunia risale all'antichità ma attualmente non sono più impiegati a causa della elevata conduzione di calore, radiodensità e complicanze (139). Le protesi di alluminio possono causare irritazione dei

tessuti, crisi epilettiche e infezioni (140). L'oro non induce reazioni tissutali ma è molto costoso e duttile (140). L'uso dell'argento è limitato dalla formazione di ossidi e dalla scarsa protezione conferita alla superficie cranica (139). Il tantalio è un metallo resistente alle infezioni, alla corrosione e non induce reazioni tissutali ma è costoso e provoca cefalee indotte dalle alte temperature a causa della sua spiccata conduzione di calore (139).

2.6.2.5 Titanio

Il titanio è un materiale con elevata robustezza e molto malleabile, con scarsa tendenza alla corrosione e non causa reazioni tissutali infiammatorie (139). Inoltre, il titanio ha una elevata resistenza alle infezioni (la più alta fra tutti i materiali utilizzati per la cranioplastica), è relativamente economico e garantisce un ottimo risultato estetico (139). Tutte queste caratteristiche, unite alla elevata bioaccettabilità, lo hanno reso un materiale molto diffuso per la costruzione di protesi, anche in combinazione con altri materiali con lo scopo di rinforzarli (140). Le protesi in titanio possono avere varia struttura e forma ma le più utilizzate sono le piastre e le mesh (protesi a maglia).

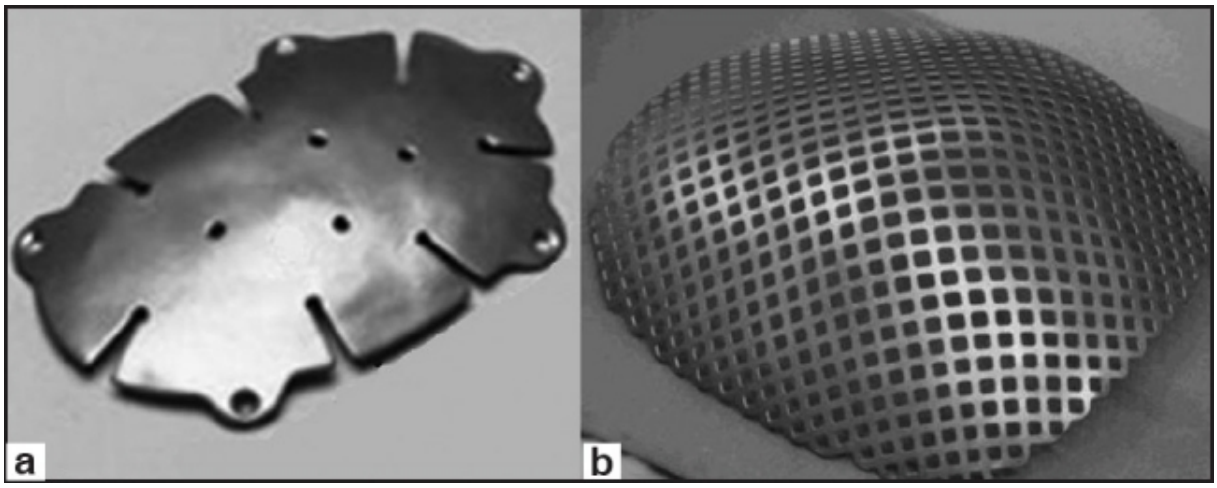


Figura 2.15 *– Piastra (a) e mesh (b) in titanio (140).*

2.6.2.6 Allumina

L'allumina è l'ossido ceramico dell'alluminio (Al_2O_3) e il suo utilizzo come materiale per protesi è recente. I suoi principali vantaggi sono la durezza, la stabilità chimica e la compatibilità tissutale simile a quella del MMA. Inoltre, le protesi costituite da allumina hanno una scarsa tendenza a infettarsi. Tuttavia, il loro uso è limitato dai costi elevati e dal rischio di frantumazione (139).

2.6.2.7 Polietere etere chetone (PEEK)

Il PEEK è un polimero semicristallino molto utilizzato nella costruzione delle protesi perché presenta numerosi vantaggi. In particolare, il PEEK è un materiale rigido, biocompatibile, resistente e possiede una elasticità simile a quella dell'osso umano (139; 146). Inoltre, questo polimero può essere utilizzato per creare protesi su misura mediante l'utilizzo della stampa 3D (139). L'ampia diffusione del PEEK nel corso degli anni è dovuta anche alla sua radiotrasparenza e alla compatibilità RM (139). Gli svantaggi del PEEK sono rappresentati dai costi elevati e dalla scarsa osteointegrazione (139).

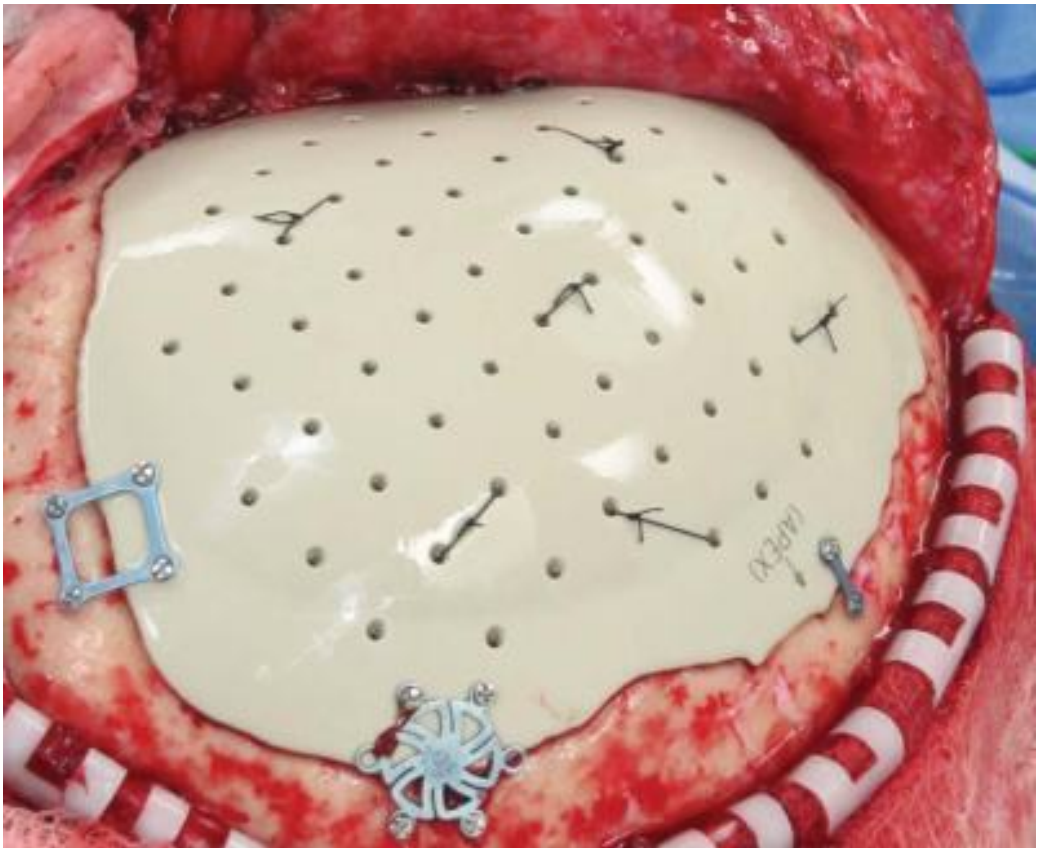


Figura 2.16 *– Cranioplastica con posizionamento di protesi PEEK (180).*

2.6.3 Complicanze della cranioplastica

La cranioplastica è una procedura chirurgica in cui possono svilupparsi delle complicanze nel 10-40% dei casi (131). È opportuno considerare che questo intervento viene eseguito nella fase subacuta-cronica del trauma cranico maggiore, di per sé associato a un alto tasso di complicanze. Per tale motivo alcune volte è particolarmente complesso distinguere gli eventi avversi tardivi dovuti al trauma cranico e alla DC da

quelli causati dall'intervento ricostruttivo di cranioplastica (129). Le principali complicanze della cranioplastica sono le infezioni, il riassorbimento osseo, le emorragie intracraniche, l'epilessia e l'idrocefalo (131).

Le infezioni del sito chirurgico dopo l'esecuzione della cranioplastica si verificano nel 2-20% dei pazienti (131). Solitamente sono classificate in precoci (< 4 settimane) o tardive (> 4 settimane) a seconda dell'intervallo di tempo fra l'intervento chirurgico e l'esordio dei sintomi (147). I principali fattori di rischio sono la craniectomia con asportazione del muscolo temporale, l'apertura dei seni frontali nella DC bifrontale, lunghi tempi operatori (> 120 minuti) e la presenza di raccolte liquide sottogaleali pre-operatorie (131). I microrganismi più frequentemente associati alle infezioni post-cranioplastica sono lo *Staphylococcus epidermidis*, lo *Staphylococcus aureus*, il *Propionibacterium acnes* e l'*Escherichia coli* (131; 147). Il rischio di infezione è presente indipendentemente dal materiale utilizzato per la cranioplastica, tuttavia è bene considerare che alcuni di essi hanno una tendenza maggiore a infettarsi. La diagnosi viene raggiunta unendo i segni e i sintomi di infezione nel sito chirurgico (iperemia, gonfiore e dolore nello scalpo), i dati laboratoristici (elevazione della PCR e neutrofilia) e le informazioni fornite dal neuroimaging (TC e RM) (147). La terapia dell'infezione della protesi prevede la sua asportazione e l'esecuzione di una terapia antibiotica prolungata basata sull'antibiogramma del germe responsabile, fondamentale soprattutto nelle infezioni sostenute da batteri multiresistenti (131).

L'opercolo osseo originario del paziente, opportunamente conservato, è la prima scelta nel trattamento della craniolacunia post-DC (129). Tuttavia, una delle complicanze dell'uso dell'osso autologo è il riassorbimento del *bone flap* (131). L'osteointegrazione è un processo complesso che coinvolge cellule del tessuto osseo (osteoblasti e osteoclasti) e strutture vasali (angiogenesi). L'alterato attecchimento del *bone flap* comporta l'attivazione di osteoclasti che provocano un graduale riassorbimento dell'opercolo (129; 131). Questa complicanza si può presentare potenzialmente fino al 44% dei pazienti e i fattori di rischio sono un *bone flap* di grandi dimensioni, la lunga crioconservazione e la frammentazione ossea (131). Il riassorbimento dell'opercolo osseo originario impone un nuovo intervento di cranioplastica con l'uso di protesi artificiali per colmare il difetto cranico (129).

CAPITOLO 3: OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO

L'oggetto dello studio seguente è la procedura neurochirurgica denominata craniectomia decompressiva (DC), in particolare quella post-traumatica. Questa scelta è stata fatta coerentemente con il crescente interesse della letteratura medica osservato negli ultimi anni verso questa tipologia di operazione, spinto soprattutto dalla volontà di comprendere in maniera definitiva i benefici e i limiti di tale procedura. I trial randomizzati clinici svolti recentemente hanno concentrato la loro attenzione sulla prognosi dei pazienti sottoposti a DC e sul confronto con il trattamento medico neurorianimatorio. I loro risultati finali hanno evidenziato una solida efficacia fisiopatologica della DC, intesa come la capacità di ridurre i valori della PIC nello stato di ipertensione endocranica. Tuttavia, l'efficacia clinica della DC resta ancora dubbia e controversa, a causa delle difficoltà riscontrate nell'individuazione del reale impatto di tale operazione sulla mortalità e sulla disabilità residua dei pazienti. Sebbene non vi siano dubbi sulla necessità di eseguire una cranioplastica post-DC, attualmente risulta incerto l'intervallo temporale ottimale fra la craniectomia decompressiva e la procedura ricostruttiva.

Lo scopo dello studio è stabilire quali fattori pre-, intra- e postoperatori posseggano un ruolo prognostico nei pazienti con trauma cranico sottoposti dapprima a craniectomia decompressiva e successivamente a cranioplastica terapeutica. L'individuazione di indici in grado di fornire indicazioni sulla prognosi di questi pazienti riveste particolare importanza in ambito terapeutico perché essi guidano la scelta dei trattamenti e l'intensità delle cure. Inoltre, durante la fase riabilitativa, i fattori prognostici aiutano nella valutazione della potenzialità del recupero funzionale del soggetto. Lo studio orienta il suo interesse soprattutto sulla prognosi a lungo termine (6 e 12 mesi dal trauma cranico) dei pazienti sottoposti a DC e cranioplastica. La scelta di eseguire un long-term follow-up è motivata dalla volontà di valutare i pazienti nel pieno della fase riabilitativa post-traumatica, includendo in tal modo i progressi clinici imputabili all'efficacia del percorso rieducativo. In definitiva, ciò consente una visione complessiva e globale dell'outcome clinico dei soggetti con trauma cranico sottoposti a craniectomia decompressiva primaria o secondaria e cranioplastica.

CAPITOLO 4: MATERIALI E METODI

Al fine della realizzazione dello studio sono stati selezionati una serie di pazienti che hanno subito un trauma cranico nel periodo compreso tra gennaio 2008 e dicembre 2018, sottoposti a craniectomia decompressiva post-traumatica presso la Clinica di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria – Ospedali Riuniti di Ancona. Successivamente, in tutti i pazienti è stato eseguito entro un anno dalla craniectomia un intervento chirurgico di cranioplastica per la riparazione della craniolacunia, conseguenza diretta dall'intervento di DC. Lo studio ha incluso 75 persone in totale e le informazioni anagrafiche, cliniche, laboratoristiche, operatorie e strumentali sono state ottenute dall'analisi delle cartelle cliniche, delle lettere di dimissione, dei sistemi ospedalieri PACS (software di archiviazione e trasmissione di immagini) e OrmaWeb (software gestionale di sala operatoria). L'emergenza epidemiologica da COVID-19 che ha coinvolto l'intera nazione a partire dai primi mesi del 2020 ha imposto il completamento della raccolta dati, precedentemente avviata, mediante interviste telefoniche ai pazienti o ai loro prossimi congiunti. Le suddette interviste sono state condotte nel mese di Aprile 2020 previa autorizzazione da parte del responsabile della Clinica di Neurochirurgia e nel pieno rispetto della privacy, del segreto professionale e del codice deontologico medico.

4.1 Materiale clinico

Le variabili ottenute dall'analisi della documentazione clinica e dalle interviste ai pazienti sono le seguenti:

- Sesso;
- Età al momento del trauma;
- Dinamica del trauma (incidente stradale, caduta accidentale in ambito domestico, precipitazione, incidente sul lavoro);
- Comorbidità comuni (es. dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito);
- Punteggio GCS calcolato al momento dell'accesso nel DEA;
- Punteggio DRS a 6 mesi dal trauma;
- Punteggio DRS a 12 mesi dal trauma.

4.2 Materiale ematochimico

I seguenti parametri sono stati ricavati dall'analisi ematochimica eseguita al momento dell'accesso del paziente nella struttura ospedaliera, prima dell'intervento neurochirurgico di craniectomia decompressiva.

- Calcemia;
- Glicemia;
- Creatininemia;
- Conta assoluta dei granulociti neutrofili;
- Conta assoluta dei linfociti;
- Rapporto neutrofili-linfociti (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*, NLR).

4.3 Materiale neuroradiologico

Per ciascun paziente sono state esaminate le immagini radiologiche della TC cranio-encefalo più recente antecedente l'intervento chirurgico di DC. Da tale analisi sono state ricavate le seguenti variabili:

- Tipologia di lesione predominante (ematoma epidurale, ematoma subdurale acuto, focolai lacero-contusivi encefalici, emorragia subaracnoidea);
- Lato della lesione (destro o sinistro);
- Score di Rotterdam.

4.4 Materiale chirurgico

Le variabili intra- e post-operatorie oggetto di studio sono:

- Durata dell'intervento di DC;
- Tempo intercorso fra l'intervento di DC e quello di cranioplastica;
- Derivazione ventricolare esterna pre- o post-DC;
- Riassorbimento del materiale utilizzato nell'intervento di cranioplastica (*bone flap* originario o protesi artificiale);
- Presenza di almeno una complicanza che ha imposto l'esecuzione di uno o più interventi chirurgici aggiuntivi, oltre a quelli di DC e di cranioplastica, per la sua risoluzione.

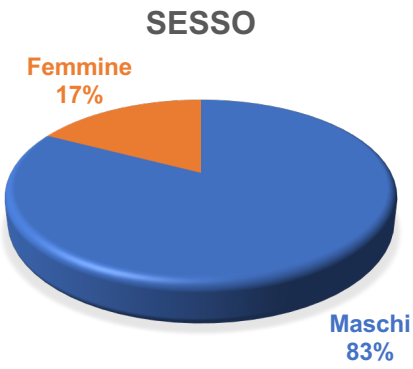
4.5 Analisi statistica

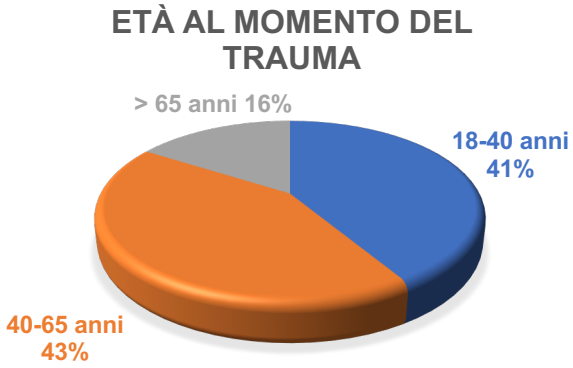
L'obiettivo dell'analisi statistica è determinare l'effetto della variabili prese in considerazione sull'outcome clinico dei pazienti a 6 e 12 mesi dall'evento traumatico, misurato mediante la *Disability Rating Scale* (DRS). Lo studio statistico è stato svolto mediante il software *Statistical Package for Social Science* (SPSS). In particolare, sono state eseguite sia l'analisi univariata sia quella multivariata, valutando in quest'ultima solamente le variabili risultate statisticamente significative all'analisi univariata. Un valore di p (*p-value*) è stato considerato significativo se inferiore al livello di significatività di 0,05.

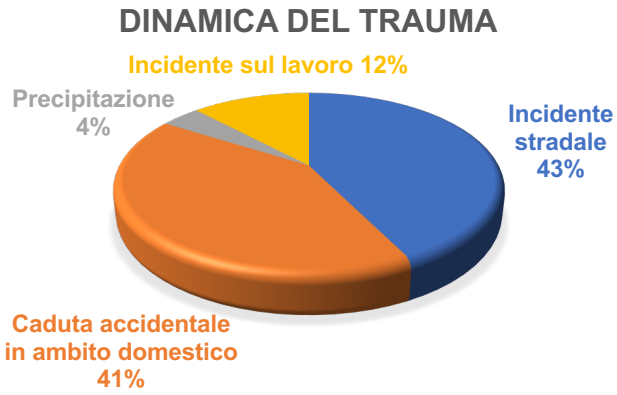
CAPITOLO 5: RISULTATI

5.1 Materiale clinico

Il campione di 75 soggetti facenti parte dello studio è costituito da 62 maschi (82,7%) e 13 femmine (17,3%). Al momento del trauma 31 pazienti (41,3%) avevano un'età compresa fra i 18 e i 40 anni, 32 pazienti (42,7%) appartenevano alla fascia di età 40-65 anni mentre 12 soggetti (16%) avevano più di 65 anni. Complessivamente l'età dei soggetti appartenenti al campione considerato varia da 18 a 87 anni, con un'età media di 47 anni. All'analisi statistica univariata il sesso non è un dato statisticamente significativo (p-value 0,97) a differenza dell'età che ha dimostrato una significatività statistica (p-value 0,001).

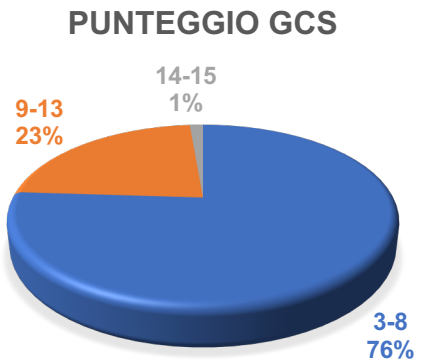






Analizzando l'eziologia dei traumi cranici dei pazienti oggetto di studio si nota come gli incidenti stradali e le cadute accidentali in ambito domestico siano le due cause predominanti. In particolare, gli incidenti stradali sono causa di trauma cranico in 32 pazienti (42,7%), le cadute accidentali in 31 pazienti (41,3%), gli incidenti sul lavoro in 9 pazienti (12%) mentre la precipitazione è riscontrata come causa in 3 pazienti (4%). Al momento del trauma 40

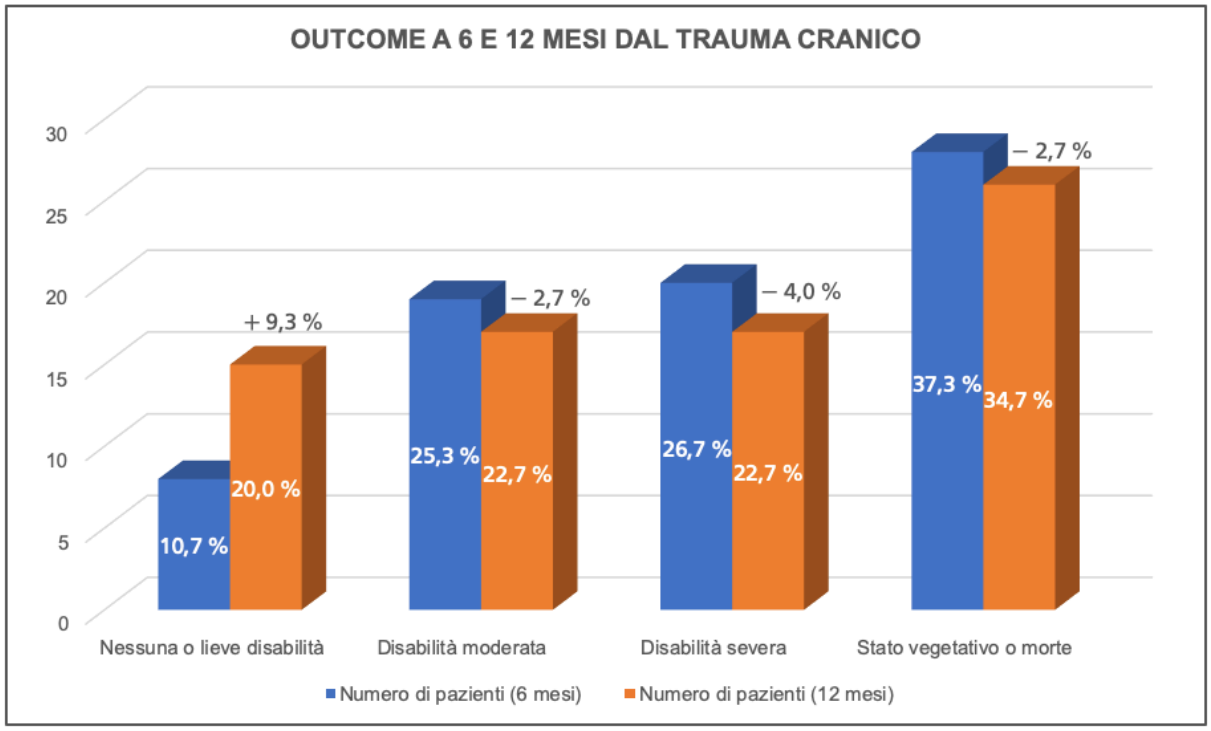
pazienti (53,3%) non presentavano comorbidità a differenza dei restanti 35 pazienti (46,7%), affetti da patologie tali da configurare un quadro di comorbidità. La dinamica del trauma (p-value 0,92) e le comorbidità (p-value 0,81) non sono variabili statisticamente significative.



Il punteggio GCS calcolato durante l'accesso dei pazienti al dipartimento di emergenza della struttura ospedaliera (DEA) consente la classificazione dei traumi sulla base della gravità clinica. Dei 75 soggetti appartenenti al campione, 57 pazienti (76%) hanno subito un trauma cranico severo (GCS ≤ 8), 17 pazienti (22,7%) un trauma cranico moderato (GCS 9-13) mentre un solo paziente (1,3%) ha presentato un trauma lieve. Il punteggio GCS (p-value 0,51) non ha raggiunto la significatività statistica all'analisi univariata.

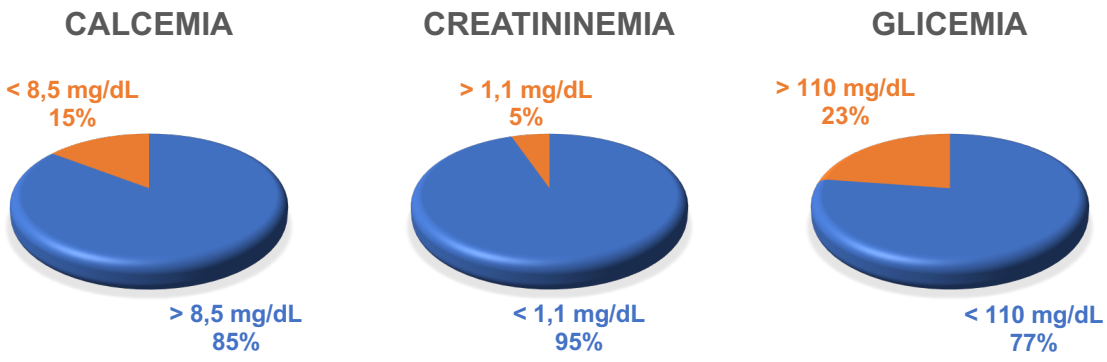
Al termine del follow-up durato un anno, 2 dei 75 pazienti risultano deceduti. L'outcome clinico dei pazienti a 6 e 12 mesi dal trauma cranico sono i due endpoint dello studio con i quali le variabili sono state confrontate statisticamente. L'esito clinico, quantificato con la *Disability Rating Scale*, è stato suddiviso in quattro categorie sulla base del punteggio finale della scala di valutazione: nessuna o lieve disabilità (DRS 0-3), disabilità moderata (DRS 4-11), disabilità severa (DRS 12-21) e stato vegetativo o morte (DRS 22-30). La tabella e l'istogramma seguenti mostrano il numero assoluto e la percentuale di pazienti appartenenti alle diverse categorie di disabilità a 6 e 12 mesi dal trauma cranico.

Categorie disabilità (DRS)	Numero di pazienti (6 mesi)	Percentuale (6 mesi)	Numero di pazienti (12 mesi)	Percentuale (12 mesi)	Variazione percentuale
Nessuna o lieve disabilità	8	10,7%	15	20,0%	+ 9,3%
Disabilità moderata	19	25,3%	17	22,7%	– 2,7%
Disabilità severa	20	26,7%	17	22,7%	– 4,0%
Stato vegetativo o morte	28	37,3%	26	34,7%	– 2,7%

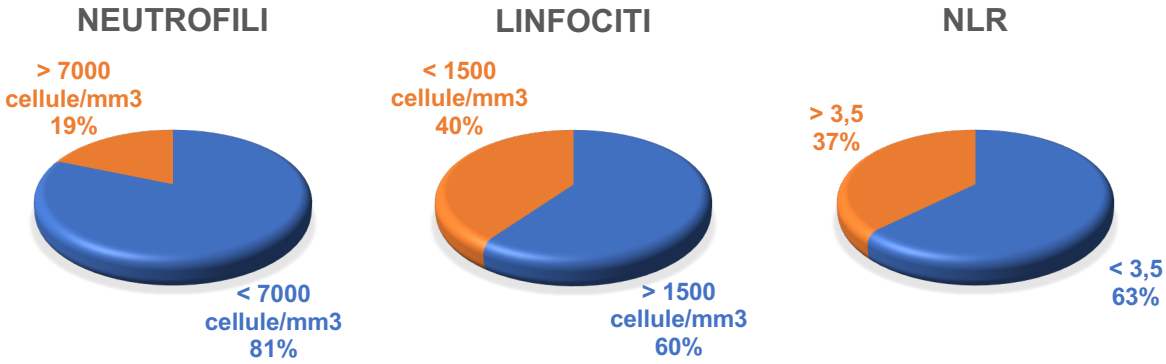


5.2 Materiale ematochimico

L'analisi ematochimica eseguita sui 75 pazienti evidenzia che 11 di essi (14,7%) avevano una calcemia inferiore a 8,5 mg/dL mentre il valore risultava superiore a questo cut-off in 64 pazienti (85,3%). La creatininemia era minore di 1,1 mg/dL in 71 pazienti (94,7%) e maggiore in 4 pazienti (5,3%). Considerata la soglia di 110 mg/dL, 58 soggetti (77,3%) avevano una glicemia minore di tale valore limite mentre i restanti 17 (22,7%) presentavano una condizione di iperglicemia. La calcemia (p-value 0,59) e la creatininemia (p-value 0,91) non sono variabili statisticamente significative mentre l'iperglicemia ha dimostrato una significatività statistica (p-value 0,001).

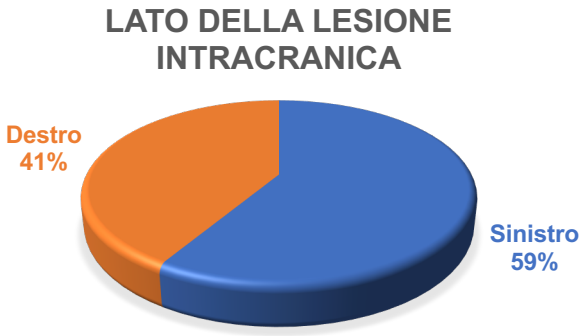


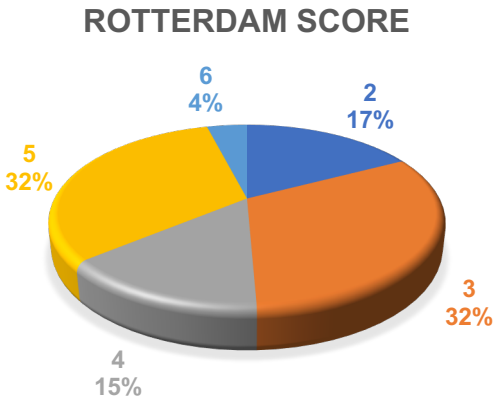
La conta dei neutrofili ematici era maggiore di 7000 cellule/mm^3 in 14 pazienti (18,7%) mentre 61 pazienti (81,3%) mostravano un valore minore. Trenta soggetti (40%) avevano una conta linfocitaria totale inferiore a 1500 cellule/mm^3, a differenza dei restanti 45 (60%) in cui tale valore risultava superiore. Il rapporto neutrofili-linfociti (NLR) è minore di 3,5 in 47 pazienti (62,7%) e maggiore di 3,5 in 28 pazienti (37,3%). Sia il numero assoluto dei neutrofili (p-value 0,67) sia quello dei linfociti (p-value 0,35) non risultano statisticamente significativi all'analisi univariata mentre il loro rapporto (NLR) ha raggiunto la significatività statistica (p-value < 0,001).



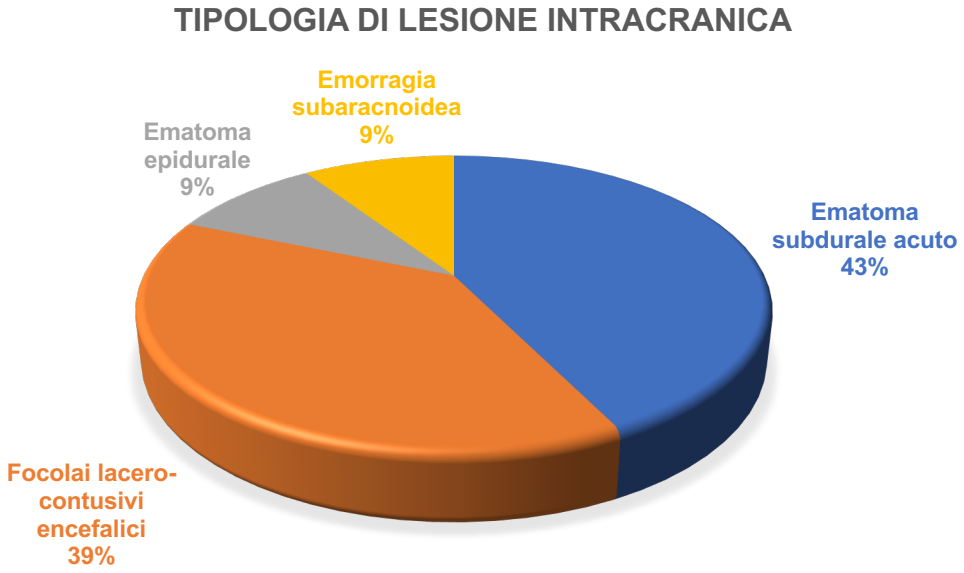
5.3 Materiale neuroradiologico

La lesione intracranica riscontrata più di frequente è l'ematoma subdurale acuto, presente in 32 pazienti (42,7%). I focolai lacero-contusivi sono evidenti alla TC in 29 pazienti (38,7%) mentre la lesione intracranica presentata da 7 pazienti è l'ematoma epidurale (9,3%). Infine, il riscontro di una emorragia subaracnoidea si è verificato in 7 pazienti (9,3%). In 44 (58,7%) dei 75 pazienti appartenenti al campione il lato in cui è situata la lesione è il sinistro mentre in 31 pazienti (41,3%) il lato interessato è il destro. Un punteggio pari a 2 ottenuto dal calcolo del *Rotterdam score* è stato



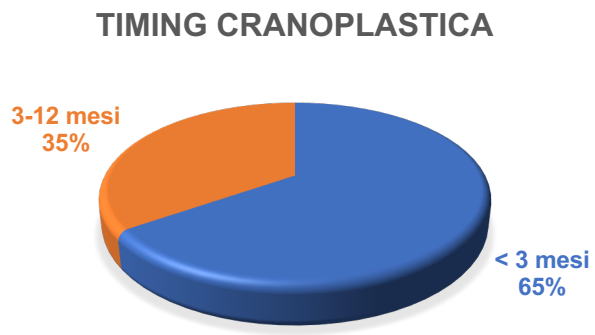


riscontrato in 13 persone (17,3%), il punteggio di 3 in 24 persone (32%), il punteggio di 4 in 11 persone (14,7%), il punteggio di 5 in 24 persone (32%) e il punteggio di 6 in 3 persone (4%). L'analisi univariata non attribuisce una significatività statistica al lato della lesione (p-value 0,78) e alla tipologia di lesione intracranica (p-value 0,84). Invece, lo score di Rotterdam risulta essere un dato statisticamente significativo con un p-value pari a 0,001.

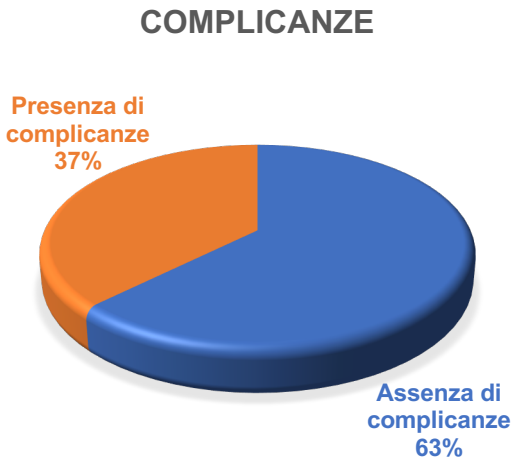


5.4 Materiale chirurgico

La durata dell'intervento chirurgico di DC risulta superiore a 2 ore in 50 pazienti (66,7%) e inferiore a 2 ore in 25 pazienti (33,3%). Dei 75 soggetti facenti parte dello studio, 49 (65,3%) sono stati sottoposti all'intervento di cranioplastica entro tre mesi dalla craniectomia mentre i restanti 26 (34,7%) lo hanno eseguito fra i 3 e i 12 mesi. La derivazione ventricolare esterna (DVE) è stata posizionata prima dell'intervento di DC in 43 pazienti (57,3%) e in 32 pazienti (42,7%) tale drenaggio si è reso necessario successivamente alla decompressione chirurgica. In 21



persone (28%) si è verificato il riassorbimento del materiale posizionato con l'intervento di cranioplastica, mentre in 54 persone (72%) non è stato osservato questo evento avverso. La presenza di una o più complicanze che hanno richiesto almeno un intervento chirurgico per la loro risoluzione si è verificata in 28 pazienti (37,3%) a differenza dei restanti 47 (62,7%) in cui gli unici interventi eseguiti sono stati la DC e la cranioplastica. La cranioplastica eseguita entro 3 mesi (p-value < 0,001) e le complicanze (p-value 0,001) sono gli unici dati statisticamente significativi all'analisi univariata mentre la durata dell'intervento di DC (p-value 0,57), la DVE pre o post-DC (p-value 0,19) e il riassorbimento della cranioplastica (p-value 0,86) non hanno dimostrato significatività statistica.



5.5 Analisi statistica univariata e multivariata

L'analisi statistica univariata evidenzia sei variabili che si sono dimostrate statisticamente significative: l'età al momento del trauma, l'iperglicemia, il rapporto neutrofili-linfociti (NLR), lo score di Rotterdam, la cranioplastica precoce e la presenza di complicanze la cui gestione ha previsto lo svolgimento di almeno un intervento chirurgico. Tutti i suddetti parametri hanno mantenuto la significatività statistica anche all'analisi multivariata, consolidando in tal modo la loro solidità statistica e, di conseguenza, quella clinica come fattori prognostici nei pazienti con trauma cranico sottoposti a DC e cranioplastica.

	ANALISI UNI-VARIATA	ANALISI MULTIVARIATA		
VARIABILE	**p-value**	**Std Error**	**IC 95%**	**p-value**
Sesso	0,97	/	/	/
Età al momento del trauma	**0,001**	**3,927**	**1,64 - 21,68**	**0,007**
Dinamica del trauma	0,92	/	/	/
Comorbidità	0,81	/	/	/
Punteggio GCS	0,51	/	/	/
Calcemia	0,59	/	/	/
Glicemia	**0,001**	**0,013**	**1,00 - 1,05**	**0,037**
Creatininemia	0,91	/	/	/
Neutrofili	0,67	/	/	/
Linfociti	0,35	/	/	/
NLR	**< 0,001**	**4,911**	**1,07 - 30,71**	**0,041**
Tipologia di lesione intracranica	0,84	/	/	/
Lato della lesione intracranica	0,78	/	/	/
Rotterdam score	**0,001**	**1,185**	**1,22 - 6,42**	**0,015**
Durata intervento DC	0,57	/	/	/
Cranioplastica precoce (< 3 mesi)	**< 0,001**	**0,092**	**0,50 - 1,50**	**0,001**
Derivazione ventricolare esterna (DVE)	0,19	/	/	/
Complicanze post-DC	**0,001**	**0,097**	**0,03 - 0,42**	**0,021**
Riassorbimento della cranioplastica	0,86	/	/	/

CAPITOLO 6: DISCUSSIONE

Esaminando gli aspetti epidemiologici dello studio è evidente la concordanza dei dati presentati con quelli della letteratura medica. In particolar modo, nel campione di pazienti considerato, il trauma cranico coinvolge il sesso maschile in maniera molto maggiore rispetto a quello femminile, con un rapporto maschi/femmine di 4,8. Ciò è in linea con il tasso di incidenza degli eventi traumatici più elevato nel sesso maschile riportato da vari Autori (17; 21). Gli incidenti stradali e le cadute accidentali sono le due cause predominanti di trauma cranico nel gruppo di pazienti analizzato, evidenza conforme con i dati delle pubblicazioni internazionali (2; 3; 29). È interessante segnalare che le cadute accidentali sono causa di TBI al pari degli incidenti stradali in termine di numero assoluto, confermando il trend in crescita registrato negli ultimi anni (46). Infine, le lesioni intracraniche più frequenti nei pazienti facenti parte dello studio sono l'ematoma subdurale acuto e i focolai lacero-contusivi, dati in evidente accordo con quelli riportati in letteratura (2; 31).

Ad una prima analisi i risultati del long-term follow-up dei pazienti appartenenti al campione non sono assolutamente positivi: la percentuale complessiva di soggetti affetti da disabilità moderata e in stato vegetativo a 6 mesi dal trauma è pari al 64%, mentre a un anno dall'evento accidentale si rileva un lieve calo in quanto tale percentuale si assesta sul 57,3%. La gravità dell'outcome dei pazienti decompressi è testimoniata da un dato che spicca su tutti: sia a 6 che a 12 mesi dal trauma più del 30% dei pazienti è in stato vegetativo o è deceduto. Questi dati sono conformi con quelli presentati dai principali lavori pubblicati in letteratura riguardanti la prognosi della DC (124; 128), in particolar modo con quelli esposti dal RESCUEicp trial (15). Tuttavia, sarebbe errato trarre conclusioni affrettate sulla base dei risultati suddetti e una disamina più attenta rivela un altro aspetto della prognosi dei pazienti sottoposti a DC e cranioplastica. I soggetti classificati all'interno delle categorie "nessuna o lieve disabilità" e "disabilità moderata" nell'insieme rappresentano il 36% a 6 mesi dal trauma e il 42,7% a 12 mesi. Sebbene la percentuale di pazienti con outcome sfavorevole superi quella dei pazienti con esito clinico positivo, è opportuno considerare che se la DC non fosse eseguita la mortalità dei soggetti con trauma cranico maggiore sarebbe più elevata, vanificando qualsiasi speranza di outcome favorevole, che seppur ridotta, è

presente e giustifica pienamente la terapia chirurgica di craniectomia decompressiva. In definitiva, affidare la cura del paziente traumatizzato alla sola terapia neurorianimatoria equivale a esporlo a un rischio maggiore di morte e privarlo di una opportunità terapeutica fondamentale (148).

I principali fattori prognostici del trauma cranico sono l'età, la risposta pupillare, il punteggio GCS, la pressione intracranica e la classificazione tomografica di Marshall (12; 98). Nello studio svolto l'età dei pazienti al momento del trauma (p-value 0,001) si è dimostrata una variabile statisticamente significativa all'analisi uni- e multivariata, in accordo con molteplici studi presenti in letteratura che descrivono il peggioramento dell'outcome a lungo termine in funzione dell'età del paziente traumatizzato (12; 38; 97). L'associazione fra l'età avanzata e uno scarso esito clinico è imputabile al tasso di incidenza elevato di lesioni focali al di sopra dei 70 anni (prevalentemente causate da cadute accidentali), alla presenza di polipatologie croniche e alla minore capacità di recupero funzionale (38). La significatività statistica dello score di Rotterdam (p-value 0,001) individuata nello studio è coerente con i lavori di vari Autori (13; 103; 105), che dimostrano la relazione fra l'aumento del punteggio del *Rotterdam score* e un outcome peggiore a 6 e 12 mesi dal trauma. In definitiva, questo dato avvalora il ruolo fondamentale nella definizione della prognosi della valutazione radiologica tomografica e della sua refertazione mediante strumenti uniformi come la classificazione di Marshall e il *Rotterdam score*. Sebbene la letteratura indichi il punteggio GCS come uno dei fattori con maggior peso prognostico sia a breve che a lungo termine (6; 12), lo studio lo definisce un dato non statisticamente significativo (p-value 0,51). Ciò potrebbe essere attribuito a un bias statistico dipendente dalla limitata numerosità campionaria che non consente l'individuazione di una significatività statistica di una variabile dotata in realtà di valore prognostico.

Fra i vari parametri ematochimici, l'iperglicemia (p-value 0,001) è risultata statisticamente significativa all'analisi statistica uni- e multivariata. I risultati dello studio concordano con la letteratura, confermando il valore prognostico negativo dell'iperglicemia nei pazienti che hanno subito un trauma cranico maggiore (149; 150; 151). Infatti, la presenza di iperglicemia dopo un TBI è associata a outcome neurologico peggiore, maggiore mortalità e rischio più alto di infezioni (152; 153). L'innalzamento dei valori della glicemia a seguito di un trauma cranico è riconducibile perlopiù al rilascio degli

ormoni dello stress (cortisolo e catecolamine) (154). L'iperglicemia è uno dei fattori sistemici responsabili del danno secondario, in grado di aggravare la condizione di sofferenza encefalica causata dal danno primario (152; 153). Le linee guida raccomandano nel paziente critico con TBI il mantenimento della glicemia entro valori compresi fra 140 e 180 mg/dL, evitando un controllo glicemico troppo stringente che aumenta il rischio di ipoglicemie severe, altrettanto dannose per un encefalo con ipossia-ischemia (152).

Il rapporto neutrofili-linfociti (NLR) è un marker semplice e oggettivo della risposta infiammatoria che recentemente ha assunto importanza come fattore prognostico in diverse condizioni cliniche (155). L'analisi statistica uni- e multivariata dello studio in oggetto stabilisce che il NLR è un dato statisticamente significativo (p-value < 0,001), supportando in tal modo la tesi dell'incremento del *neutrophil-lymphocyte ratio* come biomarker prognostico negativo nel trauma cranico (156). Numerosi studi presenti in letteratura concordano sul fatto che alti valori del NLR si associano a una maggiore mortalità a 28 giorni dal trauma cranico e a un outcome sfavorevole a breve e lungo termine (155; 157; 158). L'evento traumatico determina un danno tissutale che a sua volta innesca una risposta infiammatoria, la cui esplicitazione è rappresentata dall'aumento della conta dei neutrofili e dalla diminuzione di quella dei linfociti, contribuendo ad innalzare il NLR (159). Inoltre, secondo alcuni Autori, il NLR rappresenterebbe un marker di danno secondario cerebrale causato dai neutrofili e dai mediatori infiammatori che si verifica in risposta al trauma (155; 160). L'importanza prognostica del NLR nei pazienti con trauma cranico è supportata oltretutto dalla relazione secondo la quale alti valori del *neutrophil-lymphocyte ratio* si associano a punteggi bassi della *Glasgow Coma Scale* (160).

La cranioplastica viene classificata, sulla base dell'intervallo temporale che la separa dall'intervento di DC, in precoce (< 3 mesi) o tardiva (> 3 mesi) (161; 162). All'analisi uni- e multivariata la cranioplastica precoce è risultata statisticamente significativa (p-value < 0,001), associandosi a un outcome migliore a 6 e 12 mesi dal trauma nello studio condotto. Tale dato concorda con diversi studi presenti in letteratura che evidenziano come la cranioplastica tardiva, rispetto a quella precoce, si configuri come un fattore prognostico negativo (143; 161; 163). Infatti, l'intervento di cranioplastica, che prevede il riposizionamento dell'opercolo osseo autologo o di una protesi artificiale

a riparazione della craniolacunia, agisce su vari fattori della fisiologia cranio-encefalica come l'idrodinamica liquorale e il flusso ematico cerebrale, potenzialmente alterati dall'intervento di DC (161; 164; 165). Ciò trova conferma nel fatto che la cranioplastica precoce si associa a un minor rischio di sviluppare l'idrocefalo post-traumatico (166). Inoltre, l'incidenza di igroma subdurale e il tempo operatorio sono inferiori se la cranioplastica è eseguita entro 3 mesi dall'intervento di DC (161). Nonostante le suddette evidenze positive, attualmente il timing ottimale della cranioplastica è dibattuto. Alcuni Autori infatti negano il ruolo prognostico positivo della cranioplastica anticipata e mettono in evidenza un maggior rischio infettivo del *bone flap* e della protesi artificiale associato alla procedura precoce (165; 167). Considerata la mancanza di indicazioni precise sul timing ottimale, generalmente la cranioplastica viene eseguita fra i 3 e i 6 mesi dall'intervento di craniectomia, quando il paziente ha raggiunto una stabilità delle condizioni cliniche generali (168).

Una variabile che ha dimostrato significatività statistica (p-value 0,001) all'analisi uni- e multivariata è la presenza di almeno una complicanza successiva all'intervento di craniectomia decompressiva che ha richiesto uno o più interventi chirurgici per la sua gestione. Questi eventi avversi si associano a un esito clinico peggiore a 6 e 12 mesi dal trauma in quanto provocano un ulteriore danno all'encefalo già sofferente a causa dell'evento traumatico (169). Inoltre, il verificarsi di complicanze nella fase subacuta del trauma cranico interrompe il percorso riabilitativo e il recupero funzionale, impedendo l'acquisizione del *best outcome* che il paziente può potenzialmente raggiungere (170). È opportuno ricordare che la DC è una procedura associata a un rischio di complicanze pari al 50-60% mentre nei pazienti sottoposti a cranioplastica si verificano eventi avversi nel 10-40% dei casi (119; 131). Le complicanze più frequenti la cui terapia prevede l'esecuzione di interventi chirurgici sono l'idrocefalo, le emorragie intracraniche e le infezioni (171).

CAPITOLO 7: CONCLUSIONI

Lo studio ha individuato una serie di parametri clinici, ematochimici, neuroradiologici e chirurgici che mostrano un'associazione statistica con l'outcome a lungo termine dei pazienti con trauma cranico sottoposti a DC e cranioplastica. Innanzitutto, sono stati confermati i principali fattori prognostici ampiamente riportati in letteratura come l'età al momento del trauma, lo score di Rotterdam, le complicanze post-DC e l'iperglicemia. Il ruolo prognostico del NLR risulta essere coerente con le conclusioni di vari Autori e alimenta l'interesse verso questo biomarker di recente scoperta. L'evidenza che la cranioplastica precoce possa condurre a un migliore outcome sistemico e neurologico nei pazienti sottoposti a DC a seguito di TBI, rappresenta un importante contributo nel controverso dibattito sul suo timing chirurgico. I risultati del long-term follow-up supportano la reputazione della DC di essere un intervento chirurgico *life-saving*.

Le conclusioni dello studio incoraggiano la ricerca di fattori prognostici in grado di definire l'outcome a breve e lungo termine dei pazienti con TBI, argomento di vivo interesse nello studio del trauma cranico, soprattutto per le dirette conseguenze sulla pratica clinica. Infatti, la possibilità di classificare i pazienti sulla base della potenziale prognosi rappresenta un aiuto nel processo decisionale riguardante le terapie a cui sottoporli. Ciò assume un'importanza ancora maggiore se consideriamo l'alta invasività di alcuni trattamenti eseguiti durante la fase acuta del trauma cranico come la craniectomia decompressiva, intervento chirurgico gravato da frequenti complicanze e da un outcome sfavorevole nei pazienti sopravvissuti.

Malgrado i risultati positivi dello studio, è opportuno segnalare che i suoi limiti principali sono l'esigua numerosità campionaria, l'impostazione retrospettiva dello studio e la scarsa capacità della *Disability Rating Scale* nell'individuare uno stato di lieve disabilità. La conduzione di ulteriori studi riguardanti il long-term follow-up del trauma cranico è necessaria per approfondire il ruolo prognostico dei parametri conosciuti e per identificarne di nuovi. Infine, è auspicabile il raggiungimento di un consenso generale sul momento temporale ottimale in cui eseguire la cranioplastica, tenendo conto sia degli effetti sull'outcome sia del tasso di complicanze di un intervento ricostruttivo precoce rispetto a uno tardivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghajar, J. (2000). Traumatic brain injury. The Lancet, 356(9233), 923–929. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02689-1.

2. Servadei, F., Antonelli, V., Betti, L., Chieregato, A., Fainardi, E., Gardini, E., Giuliani, G., Salizzato, L., & Kraus, J. F. (2002). Regional brain injury epidemiology as the basis for planning brain injury treatment. The Romagna (Italy) experience. Journal of neurosurgical sciences, 46(3-4), 111–119.

3. Fernanda Tagliaferri, Christian Compagnone e Franco Servadei, "Inquadramento del trauma cranico e cenni di terapia medica e chirurgica", in Salute e Sicurezza Stradale: l'Onda Lunga del Trauma, a cura di Franco Taggi e Pietro Marturano, C.A.F.I. Editore, Roma, 2007, pp. 281-292.

4. Koskinen, S., & Alaranta, H. (2008). Traumatic brain injury in Finland 1991–2005: A nation-wide register study of hospitalized and fatal TBI. Brain Injury, 22(3), 205–214. DOI:10.1080/02699050801938975.

5. Delfini, R., & Tarantino, R. (2010). Trauma cranico. Retrieved July 2020, from: http://www.treccani.it/enciclopedia/trauma-cranico_%28Dizionario-di-Medicina%29/.

6. Trattamento del Trauma Cranico minore e severo - Linee guida nazionali di riferimento, Società Italiana di Neurochirurgia (2006). Available from: http://www.sinch.it/documenti/uploads/sinc-1536913419_trattamento-del-trauma-cranico-minore-e-severo.pdf/.

7. Aiolfi, A., Benjamin, E., Recinos, G., De Leon Castro, A. (2018). Air Versus Ground Transportation in Isolated Severe Head Trauma: A National Trauma Data Bank Study. The Journal of emergency medicine, 54(3), 328–334. DOI:10.1016/j.jemermed.2017.11.019.

8. Aspetti sanitari della sicurezza stradale (Progetto Datis - II rapporto), Istituto Superiore di Sanità 2003.

9. Gerber, L. M., Chiu, Y.-L., Carney, N., Härtl, R., & Ghajar, J. (2013). Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. Journal of Neurosurgery, 119(6), 1583–1590. DOI:10.3171/2013.8.jns13276.

10. Myburgh, J. A., Cooper, D. J., Finfer, S. R., Venkatesh, B., Jones, D., Higgins, A., Higlett, T. (2008). Epidemiology and 12-Month Outcomes From Traumatic Brain Injury in Australia and New ealand. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 64(4), 854–862. DOI:10.1097/ta.0b013e3180340e77.

11. Ponsford, J. L., Downing, M. G., Olver, J., Ponsford, M., Acher, R., Carty, M., & Spitz, G. (2014). Longitudinal follow-up of patients with traumatic brain injury: outcome at two, five, and ten years post-injury. Journal of neurotrauma, 31(1), 64–77. DOI:10.1089/neu.2013.2997.

12. Ortega ufira JM, Cuba BC, Sierra Rodrguez M, et al. Severe head injury: Prognostic factors and clinical management. Neurosurg J. 2018;1(1):4-12.

13. Piero, G. R., Ferrari, A., Cruzado, N. M., & Godoy, D. A. (2014). The first hours of traumatic brain injury. Evaluation and management in emergency room. Reviews in Health Care, 5(3), 117–133. DOI:10.7175/rhc.v5i3.933.

14. Cooper, D. J., Rosenfeld, J. V., Murray, L., Arabi, Y. M., Davies, A. R., D'Urso, P., Wolfe, R. (2011). Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury. New England Journal of Medicine, 364(16), 1493–1502. DOI:10.1056/nejmoa1102077.

15. Hutchinson, P. J., Kolias, A. G., Timofeev, I. S., Corteen, E. A., Czosnyka, M., Timothy, J., Anderson, I., Bulters, D. O., Belli, A., Eynon, C. A., Wadley, J., Mendelow, A. D., Mitchell, P. M., Wilson, M. H., Critchley, G., Sahuquillo, J., Unterberg, A., Servadei, F., Teasdale, G. M., Pickard, J. D., RESCUEicp Trial Collaborators (2016). Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. The New England journal of medicine, 375(12), 1119–1130. DOI:10.1056/NEJMoa1605215.

16. Dewan, M. C., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R. E., Hung, Y.-C., Punchak, M., Park, K. B. (2019). Estimating the global incidence of traumatic brain injury. Journal of Neurosurgery, 130(4), 1080–1097. DOI:10.3171/2017.10.jns17352.

17. Centers for Disease Control and Prevention: Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002– 2006. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2010.

18. Bryan-Hancock, C., & Harrison, J. (2010). The global burden of traumatic brain injury: preliminary results from the Global Burden of Disease Project. Injury Prevention, 16(Supplement 1), A17. DOI:10.1136/ip.2010.029215.61.

19. Tagliaferri, F., Compagnone, C., Korsic, M., Servadei, F., & Kraus, J. (2006). A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta neurochirurgica, 148(3), 255–268. DOI:10.1007/s00701-005-0651-y.

20. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. Neurology, 18(1), 56–87. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30415-0.

21. Peeters, W., van den Brande, R., Polinder, S., Brazinova, A., Steyerberg, E. W., Lingsma, H. F., & Maas, A. I. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. Acta neurochirurgica, 157(10), 1683–1696. DOI:10.1007/s00701-015-2512-7.

22. Paden M, McGee K,Krug E (eds): Injury: a leading cause of the global burden of disease. WHO, Geneva, 2002.

23. Chiara, O., Scott, J. D., Cimbanassi, S., Marini, A., oia, R., Rodriguez, A., Scalea, T., & Milan Trauma Death Study Group (2002). Trauma deaths in an Italian urban area: an audit of pre-hospital and in-hospital trauma care. Injury, 33(7), 553–562. DOI:10.1016/s0020-1383(02)00123-7.

24. Peek-Asa, C., McArthur, D., Hovda, D., & Kraus, J. (2001). Early predictors of mortality in penetrating compared with closed brain injury. Brain Injury, 15(9), 801–810. DOI:10.1080/02699050010025768.

25. Firsching, R., & Woischneck, D. (2001). Present status of neurosurgical trauma in Germany. World journal of surgery, 25(9), 1221–1223. DOI:10.1007/s00268-001-0085-5.

26. Weil, . M., Corrigan, J. D., & Karelina, K. (2018). Alcohol Use Disorder and Traumatic Brain Injury. Alcohol research: current reviews, 39(2), 171–180.

27. Dikmen, S. S., Machamer, J. E., Donovan, D. M., Winn, H. R., & Temkin, N. R. (1995). Alcohol use before and after traumatic head injury. Annals of emergency medicine, 26(2), 167–176. DOI:10.1016/s0196-0644(95)70147-8.

28. Kort-Butler L. A. (2017). Head Injury and Substance Use in Young Adults. Substance use & misuse, 52(8), 1019–1026. DOI:10.1080/10826084.2016.1268632.

29. Servadei, F., Ciucci, G., Loroni, L., Cuscini, M., Piola, C., & Arista, A. (1995). Diagnosis and Management of Minor Head Injury. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 39(4), 696–701. DOI:10.1097/00005373-199510000-00015.

30. Friedland, D., Brunton, I., & Potts, J. (2013). Falls and Traumatic Brain Injury in Adults Under the Age of Sixty. Journal of Community Health, 39(1), 148–150. DOI:10.1007/s10900-013-9752-3.

31. Song, S. Y., Lee, S. K., Eom, K. S., & KNTDB Investigators (2016). Analysis of Mortality and Epidemiology in 2617 Cases of Traumatic Brain Injury: Korean Neuro-Trauma Data Bank System

2010-2014. Journal of Korean Neurosurgical Society, 59(5), 485–491. DOI:10.3340/jkns.2016.59.5.485.

32. Pozzato, I., Tate, R. L., Rosenkoetter, U., & Cameron, I. D. (2019). Epidemiology of hospitalised traumatic brain injury in the state of New South Wales, Australia: a population-based study. Australian and New ealand Journal of Public Health, 43(4), 382 –388. DOI:10.1111/1753-6405.12878.

33. Thurman, D. J., Alverson, C., Dunn, K. A., Guerrero, J., & Sniezek, J. E. (1999). Traumatic Brain Injury in the United States: A Public Health Perspective. Journal of Head Trauma Rehabilitation, 14(6), 602–615. DOI:10.1097/00001199-199912000-00009.

34. WHO (2018). Global status report on road safety. Retrieved July 2020, from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277370/WHO-NMH-NVI-18.20-eng.pdfua=1/.

35. Saatian, M. R., Ahmadpoor, J., Mohamadi, Y., & Mazloumi, E. (2018). Epidemiology and Pattern of Traumatic Brain Injury in a Developing Country Regional Trauma Center. Bulletin of Emergency and Trauma, 6(1 JAN), 45–53. DOI:10.29252/beat-060107.

36. van der Naalt, J., van omeren, A. H., Sluiter, W. J., & Minderhoud, J. M. (1999). One year outcome in mild to moderate head injury: the predictive value of acute injury characteristics related to complaints and return to work. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 66(2), 207–213. DOI:10.1136/jnnp.66.2.207.

37. Thornhill, S. (2000). Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. BMJ, 320(7250), 1631–1635. DOI:10.1136/bmj.320.7250.1631.

38. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States: Emergency Department visits, hospitalizations and deaths. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, Nation Center for Injury Prevention and Control 2004.

39. Hukkelhoven, C. W. P. M., Steyerberg, E. W., Rampen, A. J. J., Farace, E., Habbema, J. D. F., Marshall, L. F., Maas, A. I. R. (2003). Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. Journal of Neurosurgery, 99(4), 666–673. DOI:10.3171/jns.2003.99.4.0666.

40. Majdan, M., Plancikova, D., Brazinova, A., Rusnak, M., Nieboer, D., Feigin, V., & Maas, A. (2016). Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. The Lancet Public Health, 1(2), e76–e83. DOI:10.1016/s2468-2667(16)30017-2.

41. Ma, V. Y., Chan, L., & Carruthers, K. J. (2014). Incidence, Prevalence, Costs, and Impact on Disability of Common Conditions Requiring Rehabilitation in the United States: Stroke, Spinal Cord Injury, Traumatic Brain Injury, Multiple Sclerosis, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Limb Loss, and Back Pain. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 95(5), 986-995.e1. DOI:10.1016/j.apmr.2013.10.032.

42. Melhem, S., Shutter, L., & Kaynar, A. (2014). A trial of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury. Critical Care, 18(1), 302. DOI:10.1186/cc13713.

43. Andrews, P. J., Harris, B. A., & Murray, G. D. (2016). Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. The New England journal of medicine, 374(14), 1385. DOI:10.1056/NEJMc1600339.

44. Maas, A. I., Stocchetti, N., & Bullock, R. (2008). Moderate and severe traumatic brain injury in adults. The Lancet Neurology, 7(8), 728–741. DOI:10.1016/s1474-4422(08)70164-9.

45. Kinyanjui, B. (2016). Traumatic Brain Injury in Kenya. SAGE Open, 6(1), 215824401663839. DOI:10.1177/2158244016638392.

46. Fabbri, A., Servadei, F., Marchesini, G., Negro, A., & Vandelli, A. (2010). The changing face of mild head injury: Temporal trends and patterns in adolescents and adults from 1997 to 2008. Injury, 41(9), 913–917. DOI:10.1016/j.injury.2010.03.002.

47. Prognostic Factors of Severe traumatic Brain injury Outcome in children aged 2-16 Years at a Major neurosurgical referral centre. Malays J Med Sci. 2009;16(4):25-33.

48. Murgio, A., Andrade, F. A., Sanchez Muoz, M. A., Boetto, S., & Leung, K. M. (1999). International Multicenter Study of Head Injury in Children. Child's Nervous System, 15(6–7), 318–321. DOI:10.1007/s003810050401.

49. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2000; 17: 471-478.

50. Huang, M. I., O'Riordan, M. A., Fitzenrider, E., McDavid, L., Cohen, A. R., & Robinson, S. (2011). Increased incidence of nonaccidental head trauma in infants associated with the economic recession. Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 8(2), 171–176. DOI:10.3171/2011.5.peds1139.

51. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1975; 1: 480–484.

52. Servadei F. (2006). Coma scales. Lancet (London, England), 367(9510), 548–549. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68197-.

53. Servadei, F., Teasdale, G., Merry, G., & Neurotraumatology Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies (2001). Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. Journal of neurotrauma, 18(7), 657–664. DOI:10.1089/089771501750357609.

54. British Medical Journal. (2018). Assessment of traumatic brain injury, acute. Retrieved July 2020, from: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/515/.

55. Stein S. C. (2001). Minor head injury: 13 is an unlucky number. The Journal of trauma, 50(4), 759–760. DOI:10.1097/00005373-200104000-00032.

56. Shaw N. A. (2002). The neurophysiology of concussion. Progress in neurobiology, 67(4), 281–344. DOI:10.1016/s0301-0082(02)00018-7.

57. Handbook of Neurosurgery 8th Edition by Mark S. Greenberg and Publisher, Thieme Medical Publishers, 2016.

58. Alvis-Miranda, H. R., M Rubiano, A., Agrawal, A., Rojas, A., Moscote-Salazar, L. R., Satyar-thee, G. D., Calderon-Miranda, W. G., Hernandez, N. E., & abaleta -Churio, N. (2016). Craniocerebral Gunshot Injuries; A Review of the Current Literature. Bulletin of emergency and trauma, 4(2), 65–74.

59. Nozioni di neurochirurgia utili al pronto soccorso, Antonio De Santis, Edizioni Medico-Scientifiche, 2000.

60. Adams, J. H., Graham, D. I., Scott, G., Parker, L. S., & Doyle, D. (1980). Brain damage in fatal non-missile head injury. Journal of clinical pathology, 33(12), 1132–1145. DOI:10.1136/jcp.33.12.1132.

61. C. Werner, K. Engelhard, Pathophysiology of traumatic brain injury, BJA: British Journal of Anaesthesia, Volume 99, Issue 1, July 2007, Pages 4–9, DOI:10.1093/bja/aem131.

62. L'assistenza al traumatizzato cranico, Lumini E., Rasero L., Senes G., Carocci editore, 2002.

63. Lolli, V., Pezzullo, M., Delpierre, I., & Sadeghi, N. (2016). MDCT imaging of traumatic brain injury. The British journal of radiology, 89(1061), 20150849. DOI:10.1259/bjr.20150849.

64. Leitgeb, J., Mauritz, W., Brazinova, A., Janciak, I., Majdan, M., Wilbacher, I., & Rusnak, M. (2012). Outcome after severe brain trauma due to acute subdural hematoma. Journal of Neurosurgery, 117(2), 324–333. DOI:10.3171/2012.4.jns111448.

65. Gregson, B. A., Rowan, E. N., Francis, R., McNamee, P., Boyers, D., Mitchell, P., McColl, E., Chambers, I. R., Unterberg, A., Mendelow, A. D., & STITCH (TRAUMA) investigators (2015). Surgical Trial In Traumatic intraCerebral Haemorrhage (STITCH): a randomised controlled trial of Early Surgery compared with Initial Conservative Treatment. Health technology assessment (Winchester, England), 19(70), 1–138. DOI:10.3310/hta19700.

66. Lee, J. P., Lui, T. N., & Chang, C. N. (1991). Acute post-traumatic intraventricular hemorrhage analysis of 25 patients with emphasis on final outcome. Acta neurologica Scandinavica, 84(2), 85–90. DOI:10.1111/j.1600-0404.1991.tb04913.x.

67. Shibahashi, K., Sugiyama, K., Okura, Y., Hoda, H., & Hamabe, Y. (2018). Intraventricular Hemorrhage After Head Injury: A Multicenter, Retrospective, Cohort Study. World neurosurgery, 114, e350–e355. DOI:10.1016/j.wneu.2018.02.183.

68. Jha, R. M., Kochanek, P. M., & Simard, J. M. (2019). Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. Neuropharmacology, 145, 230–246. DOI:10.1016/j.neuropharm.2018.08.004.

69. Adams J.H., Doyle D., Ford I., Gennarelli T.A., Graham D.I., and Mclellan D.R. (1989). Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. Histopathology 15, 49–59.

70. McHugh, G. S., Engel, D. C., Butcher, I., Steyerberg, E. W., Lu, J., Mushkudiani, N., Hernndez, A. V., Marmarou, A., Maas, A. I., & Murray, G. D. (2007). Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. Journal of neurotrauma, 24(2), 287–293. DOI:10.1089/neu.2006.0031.

71. Armstead W. M. (2016). Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. Anesthesiology clinics, 34(3), 465–477. DOI:10.1016/j.anclin.2016.04.002.

72. Chesnut, R. M., Marshall, L. F., Klauber, M. R., Blunt, B. A., Baldwin, N., Eisenberg, H. M., Jane, J. A., Marmarou, A., & Foulkes, M. A. (1993). The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. The Journal of trauma, 34(2), 216–222. DOI:10.1097/00005373-199302000-00006.

73. Rangel-Castilla, L., Gopinath, S., & Robertson, C. S. (2008). Management of intracranial hypertension. Neurologic clinics, 26(2), 521–x. DOI:10.1016/j.ncl.2008.02.003.

74. Winkler, E. A., Minter, D., Yue, J. K., & Manley, G. T. (2016). Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets. Neurosurgery clinics of North America, 27(4), 473–488. DOI:10.1016/j.nec.2016.05.008.

75. Perrein, A., Petry, L., Reis, A., Baumann, A., Mertes, P., & Audibert, G. (2015). Cerebral vasospasm after traumatic brain injury: an update. Minerva anestesiologica, 81(11), 1219–1228.

76. Shaikh F, Waseem M. Head Trauma. Updated 2020 Aug 10. In: StatPearls Internet. Treasure Island: StatPearls Publishing, Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430854/.

77. Definition of mild traumatic brain injury, American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM) (1993), Available from: https://acrm.org/wp-content/uploads/pdf/TBIDef_English_10-10.pdf/.

78. Vieira, R. C., Paiva, W. S., de Oliveira, D. V., Teixeira, M. J., de Andrade, A. F., & de Sousa, R. M. (2016). Diffuse Axonal Injury: Epidemiology, Outcome and Associated Risk Fa-tors. Frontiers in neurology, 7, 178. DOI:10.3389/fneur.2016.00178.

79. Dijkland, S. A., Foks, K. A., Polinder, S., Dippel, D., Maas, A., Lingsma, H. F., & Steyerberg, E. W. (2020). Prognosis in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Contemporary Models and Validation Studies. Journal of neurotrauma, 37(1), 1–13. DOI:10.1089/neu.2019.6401.

80. Quinn, D. K., Mayer, A. R., Master, C. L., & Fann, J. R. (2018). Prolonged Postconcussive Symptoms. The American journal of psychiatry, 175(2), 103–111. DOI:10.1176/appi.ajp.2017.17020235.

81. Saletti, P. G., Ali, I., Casillas-Espinosa, P. M., Semple, B. D., Lisgaras, C. P., Moshé, S. L., & Galanopoulou, A. S. (2019). In search of antiepileptogenic treatments for post-traumatic epilepsy. Neurobiology of disease, 123, 86–99. DOI:10.1016/j.nbd.2018.06.017.

82. Lucke-Wold, B. P., Nguyen, L., Turner, R. C., Logsdon, A. F., Chen, Y. W., Smith, K. E., Huber, J. D., Matsumoto, R., Rosen, C. L., Tucker, E. S., & Richter, E. (2015). Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. Seizure, 33, 13–23. DOI:10.1016/j.seizure.2015.10.002.

83. Liu, ., Chen, Q., Chen, ., Wang, J., Tian, D., Wan g, L., Liu, B., & hang, S. (2019). Clinical analysis on risk factors and prognosis of early post-traumatic epilepsy. Arquivos de neuro-psiquiatria, 77(6), 375–380. DOI:10.1590/0004-28220190071.

84. Godbolt, A. K., Deboussard, C. N., Stenberg, M., Lindgren, M., Ulfarsson, T., & Borg, J. (2013). Disorders of consciousness after severe traumatic brain injury: a Swedish-Icelandic study of incidence, outcomes and implications for optimizing care pathways. Journal of rehabilitation medicine, 45(8), 741–748. DOI:10.2340/16501977-1167.

85. Ministero della Salute. (2009). Stato vegetativo e di minima coscienza - Epidemiologia, evidenze scientifiche e modelli assistenziali. Retrieved July 2020, from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1378_allegato.pdf/.

86. Mutch, C. A., Talbott, J. F., & Gean, A. (2016). Imaging Evaluation of Acute Traumatic Brain Injury. Neurosurgery clinics of North America, 27(4), 409–439. DOI:10.1016/j.nec.2016.05.011.

87. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Brain Trauma Foundation (2016). Available from: https://www.braintrauma.org/uploads/13/06/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_ Edition.pdf/.

88. Picetti, E., Rossi, S., Abu-idan, F. M., Ansaloni, L., Armonda, R., Baiocchi, G. L., Bala, M., Balogh, . J., B erardino, M., Biffl, W. L., Bouzat, P., Buki, A., Ceresoli, M., Chesnut, R. M., Chiara, O., Citerio, G., Coccolini, F., Coimbra, R., Di Saverio, S., Fraga, G. P., Catena, F. (2019). WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24hours. World journal of emergency surgery: WJES, 14, 53. DOI:10.1186/s13017-019-0270-1.

89. Aiolfi, A., Khor, D., Cho, J., Benjamin, E., Inaba, K., & Demetriades, D. (2018). Intracranial pressure monitoring in severe blunt head trauma: does the type of monitoring device matter. Journal of neurosurgery, 128(3), 828–833. DOI:10.3171/2016.11.JNS162198.

90. Stawicki, S. P., Habeeb, K., Martin, N. D., O'Mara, M. S., Cipolla, J., Evans, D. C., Boulger, C., Sarani, B., Cook, C. H., Gupta, A., Hoff, W. S., Thomas, P. G., Jordan, J. M., Guo, W. A., & Seamon, M. J. (2019). A seven-center examination of the relationship between monthly volume and mortality in trauma: a hypothesis-generating study. European journal of trauma and emergency surgery: official publication of the European Trauma Society, 45(2), 281–288. DOI:10.1007/s00068-018-0904-0.

91. Moppett, I. K. (2007). Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management. British Journal of Anaesthesia, 99(1), 18–31. DOI:10.1093/bja/aem128.

92. Raccomandazioni per il trattamento del grave traumatizzato cranico adulto (Parte II) - Linee guida SIIARTI e SINch.

93. Bullock, M. R., Chesnut, R., Ghajar, J., Gordon, D., Hartl, R., Newell, D. W., Servadei, F., Walters, B. C., Wilberger, J. E., & Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group (2006). Surgical management of acute epidural hematomas. Neurosurgery, 58(3 Suppl), S7–iv.

94. Shima, K., Aruga, T., Onuma, T., Shigemori, M., & members of the Japanese Guidelines Committee on the Management of Severe Head Injury (2nd Edition), and the Japan Society of Neurotraumatology (2010). JSNT-Guidelines for the Management of Severe Head Injury (Abridged edition). Asian journal of neurosurgery, 5(1), 15–23.

95. Hakan, A. K., Daltaban, I. S., & Vural, S. (2019). The Role of Temporal Lobectomy as a Part of Surgical Resuscitation in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. Asian journal of neurosurgery, 14(2), 436–439. DOI:10.4103/ajns.AJNS_240_18.

96. Early indicators of prognosis in severe traumatic brain injury. (2000, January). Retrieved July 2020, from: https://www.braintrauma.org/uploads/01/03/prognosis_guidelines.pdf/.

97. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel, P., Arango, M., Clayton, T., Edwards, P., Komolafe, E., Poccock, S., Roberts, I., Shakur, H., Steyerberg, E., & Yutthakasemsunt, S. (2008). Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. BMJ (Clinical research ed.), 336(7641), 425–429. DOI:10.1136/bmj.39461.643438.25.

98. Murray, G. D., Butcher, I., McHugh, G. S., Lu, J., Mushkudiani, N. A., Maas, A. I., Marmarou, A., & Steyerberg, E. W. (2007). Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. Journal of neurotrauma, 24(2), 329–337. DOI:10.1089/neu.2006.0035.

99. Husson, E. C., Ribbers, G. M., Willemse-van Son, A. H., Verhagen, A. P., & Stam, H. J. (2010). Prognosis of six-month functioning after moderate to severe traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. Journal of rehabilitation medicine, 42(5), 425–436. DOI:10.2340/16501977-0566.

100. Marmarou, A., Lu, J., Butcher, I., McHugh, G. S., Murray, G. D., Steyerberg, E. W., Mushkudiani, N. A., Choi, S., & Maas, A. I. (2007). Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. Journal of neurotrauma, 24(2), 270–280. DOI:10.1089/neu.2006.0029.

101. Kulesza, B., Nogalski, A., Kulesza, T., Prystupa, A. (2015). Prognostic factors in traumatic brain injury and their association with outcome. J Pre Clin Clin Res., 9(2), 163-166. DOI:10.5604/18982395.1186499.

102. Alali, A. S., Temkin, N., Barber, J., Pridgeon, J., Chaddock, K., Dikmen, S., Hendrickson, P., Videtta, W., Lujan, S., Petroni, G., Guadagnoli, N., Urbina, ., & Chesnut, R. M. (2018). A clinical decision rule to predict intracranial hypertension in severe traumatic brain injury. Journal of neurosurgery, 131(2), 612–619. DOI:10.3171/2018.4.JNS173166.

103. Maas, A. I., Steyerberg, E. W., Butcher, I., Dammers, R., Lu, J., Marmarou, A., Mushkudiani, N. A., McHugh, G. S., & Murray, G. D. (2007). Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. Journal of neuro-trauma, 24(2), 303–314. DOI:10.1089/neu.2006.0033.

104. Fabbri, A., Servadei, F., Marchesini, G., Stein, S. C., & Vandelli, A. (2008). Early predictors of unfavourable outcome in subjects with moderate head injury in the emergency department. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 79(5), 567–573. DOI:10.1136/jnnp.2007.120162.

105. Munakomi S. (2016). A comparative study between Marshall and Rotterdam CT scores in predicting early deaths in patients with traumatic brain injury in a major tertiary care hospital in Nepal. Chinese journal of traumatology, 19(1), 25–27. DOI:10.1016/j.cjtee.2015.12.005.

106. Weir, J., Steyerberg, E. W., Butcher, I., Lu, J., Lingsma, H. F., McHugh, G. S., Roozenbeek, B., Maas, A. I., & Murray, G. D. (2012). Does the extended Glasgow Outcome Scale add value to the conventional Glasgow Outcome Scale. Journal of neurotrauma, 29(1), 53 –58. DOI:10.1089/neu.2011.2137.

107. Jennett, B., & Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet (London, England), 1(7905), 480–484. DOI:10.1016/s0140-6736(75)92830-5.

108. McMillan, T., Wilson, L., Ponsford, J., Levin, H., Teasdale, G., & Bond, M. (2016). The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. Nature reviews. Neurology, 12(8), 477–485. DOI:10.1038/nrneurol.2016.89.

109. Protocollo di valutazione riabilitativa di minima della persona con grave cerebrolesione acquisita - Società italiana di medicina fisica e riabilitativa, 1998.

110. Pretz, C. R., Malec, J. F., & Hammond, F. M. (2013). Longitudinal description of the disability rating scale for individuals in the National Institute on Disability and Rehabilitation Research traumatic brain injury model systems national database. Archives of physical medicine and rehabilitation, 94(12), 2478–2485. DOI:10.1016/j.apmr.2013.06.019.

111. Rappaport, M., Hall, K. M., Hopkins, K., Belleza, T., & Cope, D. N. (1982). Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. Archives of physical medicine and rehabilitation, 63(3), 118–123.

112. Williams, M. W., & Smith, E. L. (2017). Clinical utility and psychometric properties of the Disability Rating Scale with individuals with traumatic brain injury. Rehabilitation psychology, 62(3), 407–408. DOI:10.1037/rep0000168.

113. Deepika, A., Devi, B. I., & Shukla, D. (2017). Predictive validity of disability rating scale in determining functional outcome in patients with severe traumatic brain injury. Neurology India, 65(1), 83–86. DOI:10.4103/0028-3886.198228.

114. Iorio-Morin, C., Fortin, D., & Blanchard, J. (2016). TBI prognosis calculator: A mobile application to estimate mortality and morbidity following traumatic brain injury. Clinical Neurology and Neurosurgery, 142, 48–53. DOI:10.1016/j.clineuro.2016.01.021.

115. CRASH calculator. (2007). Retrieved July 2020, from: http://www.crash.lshtm.ac.uk/Risk%20calculator/index.html/.

116. IMPACT calculator. (2006). Retrieved July 2020, from: http://tbi-impact.org/p=impact/calc/.

117. Protocollo diagnostico-terapeutico del grave traumatizzato cranico con coma prolungato post-traumatico. Rita Formisano, Francesca Penta, Umberto Bivona, Fabrizio Mastrilli, Marco Giustini, Franco Taggi 2001, 63 p. Rapporti ISTISAN 01/26.

118. Fogelman, D., & afonte , R. (2012). Exercise to enhance neurocognitive function after traumatic brain injury. PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation, 4(11), 908–913. DOI:10.1016/j.pmrj.2012.09.028.

119. Moon, J. W., & Hyun, D. K. (2017). Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury: A Review Article. Korean journal of neurotrauma, 13(1), 1–8. DOI:10.13004/kjnt.2017.13.1.1.

120. Moscote-Salazar, L. R., Alvis-Miranda, H., Ramos-Villegas, Y., Quintana-Pajaro, L., Rubiano, A. M., Alcal -Cerra, G., Gonzlez -Torres, J. B., & Narvez -Rojas, A. R. (2019). Refractory traumatic intracranial hypertension: the role of decompressive craniectomy. Hipertensin intracraneal traumtica refractaria: el papel de la craniectoma descompresiva. Cirugia y cirujanos, 87(3), 358 –364. DOI:10.24875/CIRU.18000081.

121. Yamakami, I., & Yamaura, A. (1993). Effects of decompressive craniectomy on regional cerebral blood flow in severe head trauma patients. Neurologia medico-chirurgica, 33(9), 616–620. DOI:10.2176/nmc.33.616.

122. Galgano, M., Toshkezi, G., Qiu, ., Russell, T., Chin, L., & hao, L. R. (2017). Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors. Cell transplantation, 26(7), 1118–1130. DOI:10.1177/0963689717714102.

123. Rossini, ., Nicolosi, F., Kolias, A. G., Hutchinson, P. J., De Sanctis, P., & Servadei, F. (2019). The History of Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury. Frontiers in neurology, 10, 458. DOI:10.3389/fneur.2019.00458.

124. Brown, D. A., & Wijdicks, E. F. (2017). Decompressive craniectomy in acute brain injury. Handbook of clinical neurology, 140, 299–318. DOI:10.1016/B978-0-444-63600-3.00016-7.

125. Faleiro, R. M., & Martins, L. R. V. (2014). Decompressive craniectomy: indications and techniques. Revista Médica de Minas Gerais, 24(4). DOI:10.5935/2238-3182.20140143.

126. Millar, K., & Eljamel, S. (2016). Does Size and Site Matter in Therapeutic Decompressive Craniectomy A Laboratory -Based Experimental Study. World neurosurgery, 95, 441–446. DOI:10.1016/j.wneu.2016.08.061.

127. Subramaniam, S., & Hill, M. D. (2009). Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: an update. The neurologist, 15(4), 178–184. DOI:10.1097/NRL.0b013e3181963d19.

128. Bohman, L. E., & Schuster, J. M. (2013). Decompressive craniectomy for management of traumatic brain injury: an update. Current neurology and neuroscience reports, 13(11), 392. DOI:10.1007/s11910-013-0392-x.

129. Cranioplastica terapeutica, Atti del master sulle cranioplastiche terapeutiche custom made, anotti B., Verlicchi A., Parodi P. C., 2012.

130. Burger R., Duncker D., Uzma N., Rohde V. (2008) Decompressive craniotomy: durotomy instead of duroplasty to reduce prolonged ICP elevation. In: Steiger H.J. (eds) Acta Neurochirurgica Supplements. Acta Neurochirurgica Supplementum, vol 102. Springer, Vienna.

131. Cho, Y. J., & Kang, S. H. (2017). Review of Cranioplasty after Decompressive Craniectomy. Korean journal of neurotrauma, 13(1), 9–14. DOI:10.13004/kjnt.2017.13.1.9.

132. Gopalakrishnan, M. S., Shanbhag, N. C., Shukla, D. P., Konar, S. K., Bhat, D. I., & Devi, B. I. (2018). Complications of Decompressive Craniectomy. Frontiers in neurology, 9, 977. DOI:10.3389/fneur.2018.00977.

133. Nasi, D., di Somma, L., Gladi, M., Moriconi, E., Scerrati, M., Iacoangeli, M., & Dobran, M. (2019). New or Blossoming Hemorrhagic Contusions After Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury: Analysis of Risk Factors. Frontiers in neurology, 9, 1186. DOI:10.3389/fneur.2018.01186.

134. Cskay, A., Egyd, L., Nagy, L., & Pataki, G. (2002). Vascular tunnel creation to improve the efficacy of decompressive craniotomy in post-traumatic cerebral edema and ischemic stroke. Surgical neurology, 57(2), 126–129. DOI:10.1016/s0090-3019(01)00686-3.

135. Di Rienzo, A., Colasanti, R., Gladi, M., Pompucci, A., Della Costanza, M., Paracino, R., Espo-sito, D., & Iacoangeli, M. (2020). Sinking flap syndrome revisited: the who, when and why. Neurosurgical review, 43(1), 323–335. DOI:10.1007/s10143-019-01148-7.

136. hao, J., Li, G., hang, Y., hu, ., & H ou, K. (2015). Sinking skin flap syndrome and paradoxical herniation secondary to lumbar drainage. Clinical neurology and neurosurgery, 133, 6–10. DOI:10.1016/j.clineuro.2015.03.010.

137. Abraham, P., Rennert, R. C., Gabel, B. C., Sack, J. A., Karanjia, N., Warnke, P., & Chen, C. C. (2017). ICP management in patients suffering from traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. Acta neurochirurgica, 159(12), 2279–2287. DOI:10.1007/s00701-017-3363-1.

138. Kolias, A. G., Kirkpatrick, P. J., & Hutchinson, P. J. (2013). Decompressive craniectomy: past, present and future. Nature reviews. Neurology, 9(7), 405–415. DOI:10.1038/nrneurol.2013.106.

139. Shah, A. M., Jung, H., & Skirboll, S. (2014). Materials used in cranioplasty: a history and analysis. Neurosurgical focus, 36(4), E19. DOI:10.3171/2014.2.FOCUS13561.

140. Aydin, S., Kucukyuruk, B., Abuzayed, B., Aydin, S., & Sanus, G. . (2011). Cranioplasty: Review of materials and techniques. Journal of neurosciences in rural practice, 2(2), 162–167. DOI:10.4103/0976-3147.83584.

141. Lilja-Cyron, A., Andresen, M., Kelsen, J., Andreasen, T. H., Petersen, L. G., Fugleholm, K., & Juhler, M. (2019). Intracranial pressure before and after cranioplasty: insights into intracranial physiology. Journal of Neurosurgery, 1–11. DOI:10.3171/2019.7.jns191077.

142. Andrabi, S. M., Sarmast, A. H., Kirmani, A. R., & Bhat, A. R. (2017). Cranioplasty: Indications, procedures, and outcome - An institutional experience. Surgical neurology international, 8, 91. DOI:10.4103/sni.sni_45_17.

143. Quah, B. L., Low, H. L., Wilson, M. H., Bimpis, A., Nga, V., Lwin, S., ainuddin, N. H. (2016). Is There An Optimal Time for Performing Cranioplasties Results from a Prospective Multinational Study. World neurosurgery, 94, 13–17. DOI:10.1016/j.wneu.2016.06.081.

144. Liang W, iaofeng Y, Weiguo L, Gang S, uesheng , Fei C, et al. Cranioplasty of large cranial defect at an early stage after decompressive craniectomy performed for severe head trauma. J Craniofac Surg 18:526-532, 2007.

145. Malcolm, J. G., Rindler, R. S., Chu, J. K., Chokshi, F., Grossberg, J. A., Pradilla, G., & Ahmad, F. U. (2018). Early Cranioplasty is Associated with Greater Neurological Improvement: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurosurgery, 82(3), 278–288. DOI:10.1093/neuros/nyx182.

146. hang, J., Tian, W., Chen, J., Yu, J., hang, J., & Chen, J. (2019). The a pplication of poly-ether-etherketone (PEEK) implants in cranioplasty. Brain Research Bulletin, 153, 143–149. DOI:10.1016/j.brainresbull.2019.08.010.

147. Frassanito, P., Fraschetti, F., Bianchi, F., Giovannenze, F., Caldarelli, M., & Scoppettuolo, G. (2019). Management and prevention of cranioplasty infections. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 35(9), 1499–1506. DOI:10.1007/s00381-019-04251-8.

148. Honeybul, S., Gillett, G., Ho, K., & Lind, C. (2012). Ethical considerations for performing decompressive craniectomy as a life-saving intervention for severe traumatic brain injury. Journal of medical ethics, 38(11), 657–661. DOI:10.1136/medethics-2012-100672.

149. Dantas, R. N., & Pereira, C. U. (2018). Impacto da hiperglicemia em pacientes vtimas de traumatismo cranioenceflico severo. JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA, 22(1), 54–62. DOI:10.22290/jbnc.v22i1.1505.

150. Kafaki, S. B., Alaedini, K., Qorbani, A., Asadian, L., & Haddadi, K. (2016). Hyperglycemia: A Predictor of Death in Severe Head Injury Patients. Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes, 9, 43–46. DOI:10.4137/CMED.S40330.

151. Shi, J., Dong, B., Mao, Y., Guan, W., Cao, J., hu, R., & Wang, S. (2016). Review: Traum atic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. Oncotarget, 7(43), 71052–71061. DOI:10.18632/oncotarget.11958.

152. Geeraerts, T., Velly, L., Abdennour, L., Asehnoune, K., Audibert, G., Bouzat, P., Bruder, N., Carrillon, R., Cottenceau, V., Cotton, F., Courtil-Teyssedre, S., Dahyot-Fizelier, C., Dailler, F., David, J.-S., Engrand, N., Fletcher, D., Francony, G., Gergelé, L., Ichai, C., Payen, J.-F. (2018). Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine, 37(2), 171–186. DOI:10.1016/j.accpm.2017.12.001.

153. Rovlias, A., & Kotsou, S. (2000). The Influence of Hyperglycemia on Neurological Outcome in Patients with Severe Head Injury. Neurosurgery, 46(2), 335–342. DOI:10.1097/00006123-200002000-00015.

154. Dash, H. H., & Chavali, S. (2018). Management of traumatic brain injury patients. Korean Journal of Anesthesiology, 71(1), 12. DOI:10.4097/kjae.2018.71.1.12.

155. Siwicka-Gieroba, D., Malodobry, K., Biernawska, J., Robba, C., Bohatyrewicz, R., Rola, R., & Dabrowski, W. (2019). The Neutrophil/Lymphocyte Count Ratio Predicts Mortality in Severe Traumatic Brain Injury Patients. Journal of clinical medicine, 8(9), 1453. DOI:10.3390/jcm8091453.

156. Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio . BMC research notes, 10(1), 12. DOI:10.1186/s13104-016-2335-5.

157. Chen, W., Yang, J., Li, B., Peng, G., Li, T., Li, L., & Wang, S. (2018). Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Novel Predictor of Outcome in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. The Journal of head trauma rehabilitation, 33(1), E53–E59. DOI:10.1097/HTR.0000000000000320.

158. Chen, J., Qu, ., Li, . et al. Peak Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Correlates with Clinical Outcomes in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. Neurocrit Care 30, 334–339 (2019). DOI:10.1007/s12028-018-0622-9.

159. Soulaiman, S.E., Dopa, D., Raad, A.T. et al. Cohort retrospective study: the neutrophil to lymphocyte ratio as an independent predictor of outcomes at the presentation of the multi-trauma patient. Int J Emerg Med 13, 5 (2020). DOI:10.1186/s12245-020-0266-3.

160. Sabouri, E., Majdi, A., Jangjui, P., Rahigh Aghsan, S., & Naseri Alavi, S. A. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Traumatic Brain Injury: A Review Study. World Neurosurgery, 140, 142–147. DOI:10.1016/j.wneu.2020.04.185.

161. heng, F., u, H., von Spreckelsen, N., Stavrinou, P., Timmer, M., Goldbru nner, R., Cao, F., Ran, Q., Li, G., Fan, R., hang, Q., Chen, W., Yao, S., & Krischek, B. (2018). Early or late cranioplasty following decompressive craniotomy for traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. The Journal of international medical research, 46(7), 2503–2512. DOI:10.1177/0300060518755148.

162. Piitulainen, J. M., Kauko, T., Aitasalo, K. M. J., Vuorinen, V., Vallittu, P. K., & Posti, J. P. (2015). Outcomes of Cranioplasty with Synthetic Materials and Autologous Bone Grafts. World Neurosurgery, 83(5), 708–714. DOI:10.1016/j.wneu.2015.01.014.

163. Hutchinson, P.J., Kolias, A.G., Tajsic, T. et al. Consensus statement from the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury. Acta Neurochir 161, 1261–1274 (2019). DOI:10.1007/s00701-019-03936-y.

164. Kakar, V., Nagaria, J., & John Kirkpatrick, P. (2009). The current status of decompressive craniectomy. British Journal of Neurosurgery, 23(2), 147–157. DOI:10.1080/02688690902756702.

165. Sharma, R., Janjani, L., Kulkarni, V., Patrikar, S., & Singh, S. (2018). Therapeutic Efficacy of Cranioplasty After Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury: A Retrospective Study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 76(11), 2423.e1-2423.e7. DOI:10.1016/j.joms.2018.07.007.

166. Nasi, D., Gladi, M., Di Rienzo, A., di Somma, L., Moriconi, E., Iacoangeli, M., & Dobran, M. (2018). Risk factors for post-traumatic hydrocephalus following decompressive craniectomy. Acta Neurochirurgica, 160(9), 1691–1698. DOI:10.1007/s00701-018-3639-0.

167. Iaccarino, C., Kolias, A. G., Roumy, L.-G., Fountas, K., & Adeleye, A. O. (2020). Cranioplasty Following Decompressive Craniectomy. Frontiers in Neurology, 10:1357. DOI:10.3389/fneur.2019.01357.

168. Piazza, M., & Grady, M. S. (2017). Cranioplasty. Neurosurgery Clinics of North America, 28(2), 257–265. DOI:10.1016/j.nec.2016.11.008.

169. Schultz BA, Bellamkonda E. Management of Medical Complications During the Rehabilitation of Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2017;28(2):259-270. DOI:10.1016/j.pmr.2016.12.004.

170. Khalili H, Ghaffarpasand F, Niakan A, et al. Determinants of reoperation after decompressive craniectomy in patients with traumatic brain injury: A comparative study. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2019 Jun;181:1-6. DOI:10.1016/j.clineuro.2019.03.030.

171. Singh, S., Singh, R., Jain, K., & Walia, B. (2019). Cranioplasty following decompressive craniectomy - Analysis of complication rates and neurological outcomes: A single center study. Surgical neurology international, 10, 142. DOI:10.25259/SNI_29_2019.

172. Tolias C.M., Giamouriadis A., Hogg F.R.A., Ghimire P. (2019) Depressed Skull Fracture. In: Neurosurgery. Springer, Cham.

173. Gerard, C., & Busl, K. M. (2014). Treatment of acute subdural hematoma. Current treatment options in neurology, 16(1), 275. DOI:10.1007/s11940-013-0275-0.

174. Chambers, D., Huang, C., & Matthews, G. (2015). Neurophysiology. In Basic Physiology for Anaesthetists (pp. 183-274). Cambridge: Cambridge University Press.

175. Troubled Mind: The Lowdown on Increased ICP. (2012, March). Retrieved July 2020, from: https://www.emsworld.com/article/10624283/troubled-mind-lowdown-increased-icp/.

176. Nambiar, M., MacIsaac, C., Grabinski, R., Liew, D., & Kavar, B. (2015). Outcomes of decom-pressive craniectomy in patients after traumatic brain injury. Critical care and resuscitation: journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine, 17(2), 67–72.

177. Maas, A. I., Hukkelhoven, C. W., Marshall, L. F., & Steyerberg, E. W. (2005). Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. Neurosurgery, 57(6), 1173–1182. DOI:10.1227/01.neu.0000186013.63046.6b.

178. Kurland, D.B., Khaladj-Ghom, A., Stokum, J.A. et al. Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. Neurocrit Care 23, 292–304 (2015). DOI:10.1007/s12028-015-0144-7.

179. Fletcher, T. L., Kolias, A. G., Hutchinson, P. J., & Sutcliffe, M. P. (2014). A new improved method for assessing brain deformation after decompressive craniectomy. PloS one, 9(10), e110408. DOI:10.1371/journal.pone.0110408.

180. Rosenthal, G., Ng, I., Moscovici, S., Lee, K. K., Lay, T., Martin, C., & Manley, G. T. (2014). Polyetheretherketone Implants for the Repair of Large Cranial Defects. Neurosurgery, 75(5), 523–529. DOI:10.1227/neu.0000000000000477.

181. Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014). The New Neurometabolic Cascade of Concussion. Neurosurgery, 75, S24–S33. DOI:10.1227/neu.0000000000000505.

182. Mild Traumatic Brain Injury Neuropsychological Profile. PsyAsia International (2019, March 22). Available from: https://psyasia.com/clinical-neuropsychologist-online-screening-assessment/attachment/mtbi-neuropsychology/.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il prof. Mauro Dobran, il prof. Marco Bartolini, la dott.ssa Erika Carrassi e la dott.ssa Simona Lattanzi per l'aiuto e il supporto fornito, indispensabili per la realizzazione di questo elaborato.

Ringrazio tutto il personale della Clinica di Neurochirurgia e della Clinica di Anestesia e Rianimazione per aver contribuito alla mia crescita personale e professionale.

Ringrazio infinitamente i miei genitori per il sostegno e la pazienza, elementi fondamentali per portare a termine gli studi.

Infine, ringrazio amici e familiari per l'appoggio, l'incoraggiamento e i consigli che li hanno contraddistinti in questo lungo percorso.