



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**OUTCOME DEL TRAUMA CRANICO
GESTITO IN TERAPIA INTENSIVA:
STUDIO OSSERVAZIONALE
RETROSPETTIVO**

Relatore: Chiar.mo
**PROF. ABELE
DONATI**

Tesi di Laurea di:
ALICE PESARESI

A.A. 2022/2023

INDICE

1. IL TRAUMA CRANICO	2
1.1 Introduzione al trauma cranico e il politrauma	2
1.2 Definizione di trauma cranico	2
1.3 Epidemiologia del trauma cranico	4
1.4 Classificazione del trauma cranico	10
1.5 Patogenesi del trauma cranico	17
1.6 Clinica del trauma cranico	19
1.7 Lesioni primarie e danno secondario	20
1.8 Gestione e trattamento del trauma cranico	30
1.9 Outcome del trauma cranico	40
1.10 Prevenzione del trauma cranico	44
1.11 Morte cerebrale e donazione degli organi	45
2. IPOTESI DELLO STUDIO	49
3. OBIETTIVO DELLO STUDIO	49
3.1 Obiettivo principale	49
3.2 Obiettivi secondari	49
4. DISEGNO DELLO STUDIO	50
4.1 Popolazione dello studio	50
4.2 Setting dello studio	50
4.3 Criteri di selezione per l'arruolamento	50
4.3.1 Criteri di inclusione	50
4.3.2 Criteri di esclusione	50
5. MATERIALI E METODI	50
5.1 Variabili registrate	51
6. ASPETTI ETICI	53
7. ANALISI STATISTICA	53
7.1 Dimensione del campione	54
8. RISULTATI	54
9. DISCUSSIONE	60
10. CONCLUSIONE	69
11. BIBLIOGRAFIA	71

1. IL TRAUMA CRANICO

1.1 Introduzione al trauma cranico e il politrauma

Il trauma cranico, sia esso isolato che in combinazione a lesioni extra craniche, è un problema di salute globale associato ad alta mortalità, morbidità e disabilità.^{1,2} Per tali motivi, oltre che per l'alta incidenza come si vedrà successivamente, è definito “una silenziosa epidemia”. Ogni anno sono circa 70 milioni le persone che subiscono trauma cranico di qualsiasi entità.³

Il politrauma

Il trauma cranico spesso si accompagna a lesioni di altri distretti corporei (torace, addome, pelvi) andando a configurare il quadro del politrauma. Quest'ultimo è stato definito da Tscherne come la presenza di lesioni a diverse parti del corpo che si verificano contemporaneamente e di cui una o una combinazione di esse è pericolosa per la vita.⁴

Uno studio condotto su pazienti con trauma cranico e contestuale presenza di traumi su altri organi e apparati ha evidenziato come queste condizioni coesistano fino anche al 70% dei casi, considerando ampie coorti basate sulla popolazione.²

1.2 Definizione di trauma cranico

Fornire una definizione chiara e precisa del trauma cranico è di fondamentale importanza ai fini della corretta conduzione, comprensione ed interpretazione degli studi che possono essere condotti su tale tematica, ma soprattutto al fine di identificare con certezza questo tipo di condizione per trattarla con i mezzi adeguati.

Il trauma cranico viene definito come una *alterazione della funzione cerebrale*, o una *qualsiasi altra evidenza di patologia cerebrale*, causata da una *forza esterna*.⁵

Inoltre, secondo quanto riportato dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la forza esterna sopra citata può essere rappresentata da un urto, un colpo, una scossa alla testa o da un oggetto penetrante che interrompe la normale funzione del cervello.⁶

L'*alterazione della funzione cerebrale* viene definita da uno dei seguenti segni clinici:

- qualsiasi periodo di ridotto livello o perdita di coscienza;
- qualsiasi perdita di memoria di eventi avvenuti immediatamente prima (amnesia retrograda) o immediatamente dopo il trauma (amnesia post-traumatica);
- deficit neurologici (debolezza, perdita di equilibrio, cambiamenti della vista, disprassia, paresi/plegia, perdita del sensorio, afasia, etc.);
- qualsiasi alterazione dello stato mentale al momento del trauma (confusione, disorientamento, rallentamento del pensiero).

È importante riconoscere che esistono altri fattori che possono essere responsabili dell'alterazione dello stato mentale in un paziente con trauma cranico ben documentato. Tra questi possiamo avere: dolore, shock post traumatico, farmaci, intossicazione/abuso di alcol, uso ricreativo di droghe. Pertanto l'alterazione della funzione cerebrale può essere contemporaneamente o singolarmente determinata dai fattori sopracitati: da un lato il trauma cranico e dall'altro tali altri fattori.

Analogamente, deficit motori focali causati da danni spinali, ai plessi nervosi o ad altri nervi periferici possono essere una causa alternativa di deficit neurologico focale. Tendenzialmente tali lesioni sono meno confondenti rispetto a quelle precedentemente viste.

Tipicamente, il trauma cranico viene diagnosticato quando i sintomi e i segni sono temporalmente correlati all'insulto.

Va ricordato, però, che le manifestazioni cliniche possono essere anche ritardate soprattutto per quanto riguarda le sequele neuropsichiatriche (depressione, impulsività, apatia, etc.) le quali vengono documentate spesso a distanza di tempo dall'insulto traumatico.⁵

1.3 Epidemiologia del trauma cranico

Definire in maniera univoca la grandezza del fenomeno trauma cranico è ancora oggi complesso; esistono, infatti, profonde differenze in termini di incidenza e cause tra i diversi Paesi del Mondo e tra i vari Stati europei, nonché tra il sesso maschile e quello femminile e tra l'età pediatrica e l'età adulto – anziana. Risulta inoltre particolarmente difficile reperire dati dai paesi a basso e medio reddito.³

In linea generale ciò che può essere documentato è il netto e costante incremento dal 2006 al 2014 degli ingressi in Pronto Soccorso e dei decessi correlati al trauma cranico. Tale aumento può essere attribuito ad una migliore consapevolezza e capacità di riconoscimento delle lesioni cerebrali oltre che ad un più accurato sistema di sorveglianza e segnalazione di tali eventi.⁷

Nel tempo si è venuto a delineare un cambiamento significativo dei meccanismi che portano a trauma cranico, che può indicare il successo delle precedenti iniziative di sanità pubblica volte a ridurre gli infortuni legati al traffico, ma anche a evidenziare la necessità contemporanea di definire gli infortuni legati alle cadute, in particolare tra gli anziani.⁸

In linea generale, l'età più elevata della popolazione si riflette in un aumento dell'incidenza nei pazienti più anziani di trauma cranico.⁹ Le cadute sono ora la principale causa di trauma cranico e l'età media dei pazienti colpiti è raddoppiata negli ultimi 40 anni.¹⁰

Incidenza del trauma cranico nel Mondo

Alcune revisioni sistematiche della letteratura hanno cercato di definire le dimensioni di tale problema.

Negli anni tra il 2002 e il 2006, il tasso di incidenza complessivo di trauma cranico negli Stati Uniti è stato di 579/100.000 persone, circa 1,7 milioni di casi all'anno.¹¹

Nel 2014, il CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ha documentato 2.53 milioni di ingressi in Pronto Soccorso correlati al trauma cranico, di ogni entità. Di questi, 288 mila sono stati ricoverati mentre 56.800 sono morti. I pazienti di età pari o superiore

a 75 anni hanno la più alta frequenza di ingressi in Pronto Soccorso (1.682/100.000 persone), seguiti dai bambini da 0 a 4 anni (1.618/100.000 persone) e infine dagli adolescenti e giovani – adulti dai 15 ai 24 anni (1.010,1/100.000 persone).⁶

Il tasso di incidenza di trauma cranico nelle nazioni in via di sviluppo è in genere più elevato rispetto alle nazioni con alto reddito e si prevede che il trauma cranico supererà molte malattie come causa principale di morte e disabilità entro il 2030.¹²

Per portare degli esempi, in Asia l'incidenza di trauma cranico è stimata a 344/100.000 persone, mentre in India 160/100.000 persone.¹³

In tutto il mondo, l'incidenza di trauma cranico potrebbe essere ancora in aumento a causa dell'uso più diffuso di veicoli a motore nei paesi a reddito medio-basso e dell'aumento delle cadute tra le persone anziane nei paesi ad alto reddito.⁸

Incidenza del trauma cranico in Europa

I dati di seguito riportati fanno riferimento ai risultati presentati in una review sistematica pubblicata nel Maggio 2021, tutto sommato simili a quelli presentati in una precedente revisione della letteratura del 2006 pubblicata da Tagliaferri et al. In quest'ultima sono stati analizzati 23 studi pubblicati tra il 1980 e il 2003. Il tasso di incidenza aggregato è di 235/100.000 persone per anno e una mortalità media di 15/100.000 persone per anno.^{13,14}

Nella review del 2021, per ogni età e per ogni forma di severità di trauma cranico, l'incidenza più bassa rilevata è pari a 47,3/100.000 abitanti per anno, mentre l'incidenza più alta è di 849/100.000 abitanti per anno. La mortalità si aggira tra 9 e 28,10 per 100.000 abitanti per anno negli studi condotti a livello nazionale; negli studi condotti a livello regionale la mortalità varia da 3 a 24,4 per 100.000 abitanti per anno.⁸

Per quanto riguarda gli studi condotti a livello nazionale, i tassi di incidenza sono fortemente variabili. Il tasso di incidenza più basso riportato è del gruppo spagnolo di Pérez et al. (2012): 47,3/100.000 persone all'anno.¹⁵ Il tasso di incidenza più alto è riportato da Servadei et. al (1985) per la Repubblica di San Marino: 694/100.000 persone all'anno.¹⁶

Tra gli studi condotti a livello regionale il tasso di incidenza più basso è riportato da Andelic et al. (2008) per la Norvegia: 83,3/100.000 persone all'anno¹⁷; il tasso di incidenza più alto è riportato da Servadei et al. (1988) per l'Italia: 849/100.000 persone all'anno.¹⁸

Incidenza del trauma cranico in Italia

I dati epidemiologici riguardanti la frequenza del trauma cranico in Italia sono relativamente scarsi e non del tutto recenti.

Nello studio condotto da Servadei et al. nel 1988 l'incidenza del trauma cranico in Italia e nello specifico nella comune di Ravenna è di 849 casi per 100.000 abitanti per anno, con una mortalità pari a 24.4 casi per 100.000 abitanti per anno.¹⁸

Un altro studio italiano condotto nel 1998 mette a confronto per la prima volta l'epidemiologia del trauma cranico in due regioni: l'Emilia - Romagna e il Trentino Alto Adige. L'incidenza del trauma cranico in Romagna è risultato pari a 297/100.000 abitanti per anno, mentre 332/100.000 abitanti per anno in Trentino. Tali dati sono di molto inferiori rispetto a quelli degli anni Ottanta visti nel precedente studio, grazie soprattutto all'introduzione delle cinture di sicurezza e dei caschi, oltre che di un migliore servizio di emergenza sulla scena dell'incidente e un minore tempo di trasporto verso l'ospedale.¹⁹

Nello stesso periodo è stato condotto uno studio sull'epidemiologia del trauma cranico anche in Toscana tra il 1997 e il 1999. Dallo studio si evince che nel triennio sono stati ricoverati 41.089 pazienti con diagnosi riconducibile a trauma cranico. Nei tre anni è stato possibile rilevare una diminuzione dei casi a partire dal 1997 arrivando al 1999.²⁰

Dalle linee guida nazionali della Società Italiana di Neurochirurgia pubblicate nel 2007 si evince che in Italia, ogni anno, vengono ricoverati per trauma cranico 250 pazienti ogni 100.000 abitanti con una mortalità di 17 casi per 100.000 abitanti per anno.²¹

Cause di trauma cranico

Nei paragrafi precedenti è stata descritta l'entità della forza esterna (urto, colpo o scossa alla testa) che può determinare il trauma cranico, ma è altrettanto importante definire gli eventi o le situazioni che possono portare all'impatto con tale forza esterna e quindi capire quelle che sono realmente le cause di trauma cranico.

Le *cause* di trauma cranico sono rappresentate da:

- incidenti stradali;
- cadute;
- abuso di sostanze stupefacenti o alcool;
- violenza (es. guerra, disordini civili, abuso nei pazienti pediatrici, violenza domestica);
- autolesionismo;
- lesioni durante attività sportive;
- incidenti sul lavoro;
- combinazioni delle cause sopracitate.

Gli incidenti stradali sono la prima causa di morte correlata a trauma cranico in pazienti che hanno tra i 15 e i 35 anni. Uno studio infatti riporta come il 60% dei traumi cranici sia dovuto ad incidenti stradali; il 20-30% circa ha come causa le cadute, il 10% atti di violenza e un altro 10% viene causato da traumi che occorrono sul posto di lavoro o associati allo sport.²²

Dai vari studi condotti sono state evidenziate cause diverse che portano a trauma cranico per le diverse fasce di età. In particolare:

- 0 - 17 anni: cadute;
- 15 - 44 anni: incidenti automobilistici e violenza;
- >55 anni: cadute.

È inoltre interessante osservare come le cause di trauma cranico differiscano tra i vari Paesi del Mondo sulla base del loro reddito. Nelle regioni ad alto reddito le cause principali sono quelle sopra citate. Nelle aree a medio-basso reddito ha una importanza

rilevante nel causare trauma cranico la violenza intesa come guerra o disordini civili. Ad esempio, in alcuni paesi come il Brasile, la Colombia, il Venezuela, il Messico ed El Salvador la violenza è anche la prima causa di morte. È quindi evidente come il trauma cranico sia un problema presente in tutte le regioni del Mondo.²²

Epidemiologia del trauma cranico in relazione al genere

In relazione al genere maschile o femminile esistono differenze in termini di epidemiologia del trauma cranico. I casi di trauma cranico nel sesso maschile superano di gran lunga quelli nel sesso femminile, che risultano essere circa il 27% del totale. In particolare questo si verifica nei giovani adulti, dove il 75% dei soggetti con trauma cranico è di sesso maschile.⁹

Questa differenza si inverte se parliamo di traumi cranici in relazione allo sport praticato. In questo caso l'incidenza del trauma cranico nel sesso femminile è doppia rispetto al sesso maschile; questo potrebbe essere dovuto a differenze culturali (le donne tendono a denunciare di più gli infortuni rispetto agli uomini) o fisiologiche (differenza tra uomini e donne nel rapporto testa – collo).

Nei soggetti con età superiore a 65 anni la frequenza di trauma cranico è all'incirca la stessa nel sesso maschile e femminile.⁷

Negli studi su pazienti più anziani, con più donne, il meccanismo prevalente di trauma cranico è la caduta, come già precedentemente detto.

Il trauma cranico in età pediatrica

Il trauma cranico è un evento che può occorrere anche in età pediatrica; in particolare, è stato condotto uno studio da un gruppo olandese di cui si riportano di seguito le informazioni salienti.

Innanzitutto, va sottolineato che, visti gli scarsi studi sul trauma cranico nelle varie età pediatriche, l'epidemiologia di tale fenomeno non è del tutto chiara.

La mortalità per trauma cranico moderato e severo nei bambini è più bassa del 5-16% rispetto agli adulti.

I risultati dello studio mostrano, nel quadro generale, un'incidenza di trauma cranico moderato-severo di 14/100.000 persone per anno.

In linea con gli studi sui soggetti adulti, la maggior parte degli studi pediatrici rivela come principali cause di trauma cranico le cadute e gli incidenti stradali (anche con biciclette), laddove ovviamente i bambini sono più frequentemente passeggeri oppure pedoni. In particolare nelle fasce d'età inferiore a 3 anni, tra 3 e 5 anni, tra 5 e 10 anni la causa principale sono le cadute; dai 10 anni in su la causa prevalente sono gli incidenti stradali.

Va inoltre sottolineato come in tutte le fasce d'età il livello più alto di cure è stata l'osservazione, mentre nella fascia d'età >16 anni il livello più alto di cure è stato il ricovero in reparto di Terapia Intensiva.

Anche nella popolazione pediatrica il sesso prevalentemente coinvolto è quello maschile. La letteratura mostra, inoltre, come la mortalità dei bambini con trauma cranico sia maggiormente associata agli incidenti stradali quando questi sono passeggeri, rispetto alla situazione in cui il bambino è un pedone.²³

I bambini sono a maggior rischio di trauma cranico a causa della suscettibilità fisiologica durante lo sviluppo, tra cui cranio più flessibile, testa più grande, muscoli del collo più deboli, maggiore lassità dei legamenti cervicali, maggiore contenuto di acqua cerebrale, minore mielina, maggiore eccitazione rispetto all'inibizione, maggiore flusso sanguigno cerebrale e maggiore tasso metabolico.²⁴

Infine, per ridurre l'impatto del trauma cranico in età pediatrica bisogna comprendere quali siano l'incidenza, i meccanismi alla base e l'outcome di tale evento. Rimane comunque di fondamentale importanza la prevenzione del trauma cranico; essa è l'arma più potente che abbiamo per abbattere l'incidenza di tale fenomeno, non solo in età pediatrica ma in tutte le età.²³

1.4 Classificazione del trauma cranico

Altro elemento di grande importanza nell'ambito della trattazione del trauma cranico è relativo alla sua classificazione. Infatti, come ogni entità patologica, anche in questo caso è necessario avere una o più modalità classificative poiché spesso queste sono utili per approcciare nella maniera più corretta la patologia dal punto di vista diagnostico e terapeutico, oltre che per avere un'idea della prognosi.²⁵

I criteri di classificazione si basano su:

- severità clinica: Glasgow Coma Scale (GCS), perdita di coscienza (LOC), amnesia post-traumatica (PTA);
- meccanismo d'azione (diretto, indiretto);
- soluzione di continuità (aperto, chiuso);
- radiologia (Rotterdam CT score).

Le scale di classificazione che si concentrano esclusivamente sulle caratteristiche cliniche potrebbero non catturare gli endofenotipi della malattia o differenziare i meccanismi patologici sottostanti. I progressi nella gestione clinica sono stati spesso compiuti quando le scale di classificazione hanno incorporato biomarcatori misurabili direttamente correlati alla fisiopatologia sottostante. Ad oggi, le misure disponibili di danno biologico non sono utilizzate per valutare la gravità.²⁵

Classificazione secondo severità clinica

I giudizi sulla gravità dipendono dal contesto, spesso sono soggettivi e sono influenzati dal punto di riferimento e dall'esperienza del valutatore.

Gli attuali strumenti per valutare la gravità del trauma cranico includono il livello di coscienza, solitamente valutato con la Glasgow Coma Scale (GCS), e la durata della amnesia post-traumatica (PTA), valutata utilizzando strumenti come il Galveston Orientation and Amnesia Test (GOAT) o la scala Westmead PTA.

Mentre l'uso del punteggio GCS è entrato nella pratica clinica di routine, la PTA è ancora raramente valutata in modo prospettico in ambito clinico.²⁵

Glasgow Coma Scale (GCS)

Il sistema di classificazione più comunemente utilizzato per il trauma cranico è stato storicamente basato sulla Glasgow Coma Scale (GCS), un punteggio clinico basato sul livello di coscienza pubblicato nel 1974; oggi viene usato anche per predire l'outcome del trauma cranico o del coma in generale.²⁵ Ad oggi tale score può comunque essere usato in generale nei pazienti critici in acuto.²⁶

Il Glasgow Coma Scale (GCS) è una scala di valutazione della severità del trauma cranico basata su tre parametri clinici:

- apertura degli occhi;
- migliore risposta verbale;
- migliore risposta motoria.

PARAMETRO	RISPOSTA	PUNTEGGIO
Apertura degli occhi	Spontanea	4
	Al richiamo verbale	3
	Allo stimolo doloroso	2
	Assente, occhi chiusi	1
Migliore risposta verbale	Orientata nel tempo e nello spazio	5
	Confusa	4
	Parole inappropriate	3
	Suoni incomprensibili	2
	Nessuna risposta	1
Migliore risposta motoria	Esegue ordini semplici	6
	Localizza lo stimolo doloroso e lo allontana	5
	Risposta in flessione, ma non localizza	4
	Anormale risposta in flessione	3

	Risposta in estensione allo stimolo doloroso	2
	Nessuna risposta	1

Tabella 1: Glasgow Coma Scale (GCS)

Dopo aver attribuito ad ogni parametro il relativo punteggio, questi vengono sommati così da ottenere il GCS. Pertanto, il valore minimo di tale scala è 3 (inteso come somma di nessuna risposta motoria, nessuna risposta verbale e mancata apertura degli occhi) e il massimo è 15. Sulla base del punteggio ottenuto il trauma cranico viene classificato come segue:

- trauma cranico lieve: GCS 13 – 15,
- trauma cranico moderato: GCS 9 – 12,
- trauma cranico severo: GCS \leq 8.

Da molti viene raccomandato che i pazienti con un GCS di 13 vengano classificati come aventi un trauma cranico moderato piuttosto che lieve, a causa della maggiore incidenza di lesioni intracraniche e degli esiti prognostici non ottimali.

Nella maggior parte dei contesti clinici, la stima del livello di coscienza viene eseguita di routine utilizzando il GCS, ma il contesto è molto variabile (ad esempio: tempo trascorso dall'incidente, presenza di tracheostomia, addestramento del valutatore, stato di altre funzioni vitali e altri potenziali fattori di confusione) rendendone complesso l'uso e l'interpretazione. Pertanto, un punteggio GCS di 5 alcuni minuti dopo l'infortunio ha un significato diverso da quello registrato ore o giorni dopo l'infortunio. Il GCS può essere valutato con la variabilità del tempo dopo l'infortunio, così come le circostanze in cui viene eseguita la valutazione. Inoltre, l'uso sempre più diffuso dell'intubazione precoce e della sedazione durante il trasporto complica ulteriormente l'interpretazione del GCS. Quest'ultimo o altri strumenti corrispondenti dovrebbero essere visti come metodi per monitorare il livello di coscienza e trasmettere queste informazioni durante il processo di cura, e non per etichettare la condizione clinica nel suo complesso.

Diversi studi dimostrano che la Glasgow Coma Scale (GCS) non è affidabile come misura di gravità.²⁵

Questo potrebbe derivare dal fatto che ci sono numerosi fattori che possono alterare la sua corretta valutazione come ad esempio:

- farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (sedativi, oppiacei);
- deficit uditivi;
- stato di ebbrezza (alcool, droghe);
- stati di intossicazione;
- convulsioni;
- problemi di linguaggio;
- ipovolemia;
- ipossia;
- perdita sensoriale e/o motoria;
- privazione del sonno;
- misure chirurgiche.

Amnesia Post-Traumatica (PTA)

Numerosi studi hanno dimostrato che la PTA sia il miglior predittore clinico di esito cognitivo a lungo termine dopo un trauma cranico.

La PTA è caratterizzata da disturbi cognitivi variabili tra cui memoria e attenzione, confusione, sonnolenza eccessiva, irrequietezza e agitazione. La durata dell'amnesia post trauma cranico (amnesia anterograda) è frequentemente utilizzata per quantificare la gravità del trauma e prevedere la capacità funzionale delle vittime.²⁷

Le basi fisiopatologiche della PTA sono ancora poco conosciute, sebbene un lavoro recente fornisca la prova che la PTA è causata da una disconnessione transitoria tra le parti del sistema limbico coinvolte nella codifica della memoria, in particolare un'interruzione nella connettività funzionale tra i lobi temporali mediali e altre parti della rete in modalità predefinita che si risolve con l'emergere della PTA.

Ci sono problemi con la valutazione clinica e l'interpretazione della PTA. Pochissimi studi hanno confrontato l'affidabilità e la riproducibilità di diversi strumenti per misurare la PTA.

Non sorprende pertanto che ci sia una scarsa concordanza tra GCS e PTA. Ad esempio, molti pazienti con trauma cranico che potrebbero essere considerati lievi in base ai soli criteri del GCS hanno una PTA prolungata, indicando una lesione più grave. È stato dimostrato che c'è una correlazione significativa tra GCS e PTA solo quando il GCS è maggiore di 12.²⁸

In conclusione, questi due strumenti forniscono informazioni complementari sulla funzione cerebrale e spesso portano a stime piuttosto diverse della gravità clinica. La mancata, o non corretta, valutazione di uno di questi strumenti può contribuire in modo determinante a classificazioni e prognosi di gravità disparate e spesso imprecise dopo un trauma cranico.²⁵

Perdita di coscienza (LOC)

A seguito di trauma cranico il paziente può sperimentare una perdita di coscienza, seppur transitoria. Questo evento è noto come commozione cerebrale; pertanto, il trauma cranico viene identificato come non commotivo se non c'è stata transitoria perdita di coscienza oppure commotivo se si è verificato tale evento.

Classificazione secondo meccanismo d'azione

Le lesioni craniche ed intracraniche derivanti dal trauma cranico possono presentarsi come lesioni dirette o indirette.

Le lesioni dirette prevedono un danno laddove c'è stato l'impatto del capo con una superficie, mentre quelle indirette sono lesioni che si presentano a distanza dalla sede in cui è avvenuto l'impatto; in genere sono lesioni da contraccolpo.

Classificazione secondo soluzione di continuità

Per quanto concerne la soluzione di continuità, il trauma cranico può essere distinto in aperto (penetrante) o chiuso (contusivo).

Molte ferite aperte alla testa con associato trauma cranico sono causate da oggetti come proiettili o coltelli che penetrano attraverso il cranio e danneggiano il cervello.

I traumi cranici chiusi sono associati a forze contudenti, sovrappressioni o accelerazioni.

In questo caso il cranio non è significativamente danneggiato, ma il cervello lo è.²⁴

Tra i meccanismi che possono generare un trauma cranico chiuso abbiamo: una forza contundente (ad esempio, una caduta), una sovrappressione (ad es. forza di scoppio), una forza accelerativa (ad esempio, incidenti automobilistici), tremore o forte rotazione della testa (ad es. Sindrome del bambino scosso).

Classificazione secondo criteri radiologici

L'introduzione della tomografia computerizzata (TC) quasi 40 anni fa ha rivoluzionato la gestione del trauma cranico, principalmente per il piccolo sottogruppo (<5%) di pazienti con trauma cranico che richiedono interventi neurochirurgici.²⁵

Oltre alla TC anche la risonanza magnetica può essere utile nella diagnostica del trauma cranico e nella valutazione delle lesioni ad esso associate, sebbene questa possa essere più sensibile per rilevare piccole lesioni della sostanza bianca in una fase successiva dopo trauma cranico; pertanto, l'esame TC rimane l'indagine di scelta nella fase acuta.²⁹

La classificazione convenzionale del trauma cranico con reperti TC distingue tra lesioni focali e diffuse.

Per definire la severità del trauma cranico dal punto di vista radiologico sono in uso principalmente due scores: il Rotterdam CT score (2005) e la Marshall CT classification (1991).

Il Rotterdam CT score ha come obiettivo primario quello di fornire una stima della prognosi a lungo termine nei pazienti che hanno subito lesioni cerebrali traumatiche, al momento dell'imaging iniziale. Nello specifico tale score stima la mortalità a 6 mesi negli

adulti con lesioni traumatiche cerebrali²⁹; inoltre, è in grado di predire la mortalità a due settimane, un mese e tre mesi dal trauma.³⁰

I parametri che vengono presi in considerazione sono:

- cisterne della base (normali, compresse, assenti);
- shift della linea mediana >5 mm;
- ematoma epidurale con effetto massa;
- presenza di sangue nei ventricoli cerebrali o sanguinamento subaracnoideo traumatico.

Ad ognuno di questi parametri, se presenti, viene assegnato 1 punto. Per quanto riguarda le cisterne della base se sono normali il punteggio sarà 0, se compresse il punteggio è pari a 1, se assenti 2. Allo score ottenuto va aggiunto 1 punto. Il Rotterdam CT score, pertanto ha 1 come punteggio minimo e 6 come punteggio massimo.

All'aumentare dello score aumenta la mortalità a 6 mesi. Pertanto per uno score totale di:

- 1, la mortalità a 6 mesi è dello 0%;
- 2, la mortalità a 6 mesi è del 7%;
- 3, la mortalità a 6 mesi è del 16%;
- 4, la mortalità a 6 mesi è del 26%;
- 5, la mortalità a 6 mesi è del 53%;
- 6, la mortalità a 6 mesi è del 61%.

La Marshall CT classification, in uso dal 1991 e quindi antecedente al Rotterdam CT score, prende in considerazione meno parametri rispetto al precedente score visto e nasce semplicemente per fini descrittivi.

Nello studio condotto da Mohammadifard et al. viene dimostrato che non c'è una significativa correlazione tra la Marshall CT classification e la mortalità dei pazienti a due settimane, un mese e tre mesi dal trauma.³⁰

Si concentra sulla presenza o assenza di una lesione con effetto massa e differenzia le lesioni diffuse dai segni di aumento della pressione intracranica (PIC) e cioè compressione delle cisterne della base e spostamento della linea mediana.⁹

Nello specifico, in uno studio pubblicato nel 2005, si evidenzia come più del 90% dei pazienti presentava anomalie alla TC al momento del ricovero. In aggiunta, lo shift della linea mediana, le cisterne basali, il sangue intraventricolare e l'emorragia subaracnoidea

post traumatica sono stati identificati come predittori significativi di mortalità, nonostante gli ultimi due non siano presenti nella classificazione. La Marshall CT classification non permette nessuna distinzione sul tipo di lesioni espansive con effetto massa.²⁹

Pertanto, come visto, la Marshall CT classification ha dei limiti (ad esempio, non differenzia l'ematoma epidurale dal subdurale)³⁰ e questo potrebbe mascherare i pazienti che hanno un danno assonale diffuso (DAI) o segni di aumento della pressione intracranica.

Per tali ragioni il Rotterdam CT score è lo score di riferimento per la valutazione del trauma cranico in acuto. Infatti, sempre nello studio di Mohammadifard et al. è dimostrato che il Rotterdam CT score ha un grado più alto di accuratezza soprattutto nel predire la mortalità al primo mese e al terzo mese post trauma cranico.

Infine, entrambe questi scores non sono influenzati da dei fattori confondenti, come invece accade per il Glasgow Coma Scale.⁹

1.5 Patogenesi del trauma cranico

L'insulto fisico è ciò che avvia le conseguenze biochimiche e patologiche nel trauma cranico.⁹

Nel trauma cranico riconosciamo due tipi di lesione: primaria e secondaria. La lesione primaria è l'esito della collisione iniziale, mentre le lesioni secondarie sono il risultato dell'ischemia e del successivo edema e delle lesioni

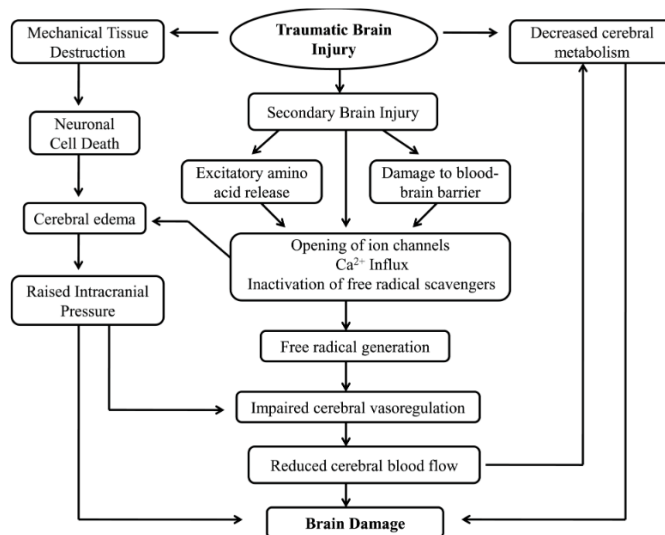


Figura 1. Eventi che contribuiscono alla fisiopatologia delle lesioni cerebrali secondarie.

che si sono prodotte a seguito del trauma; inoltre, si possono avere infezioni ed ematomi intracranici.³¹

A livello cellulare, i primi eventi collegati al trauma cranico si possono verificare dopo minuti od ore dalla lesione iniziale. Tali eventi includono microporazione delle membrane, alterazione dei canali ionici di membrana e cambiamenti conformazionali stearici nelle proteine. In alcune circostanze i vasi sanguigni possono essere lacerati, causando (micro)emorragie.⁹

Tali eventi sono la conseguenza a livello biologico di un ridotto metabolismo cellulare dovuto ad una riduzione del flusso ematico a livello cerebrale per via dell'alterazione dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale. Pertanto, come accade in ogni condizione di ischemia, il metabolismo cellulare shifta verso l'anaerobiosi e si produce acido lattico.

L'aumento della permeabilità di membrana facilita la formazione dell'edema.

Il metabolismo anaerobio nel breve tempo diventa insufficiente a garantire i livelli di energia di cui la cellula ha bisogno per svolgere le proprie attività e pertanto si assiste ad una deplezione delle riserve di ATP e ad un blocco delle pompe ioniche di membrana energia – dipendenti.

In seguito a tali eventi si verifica una depolarizzazione della membrana terminale del neurone associata ad un estremo rilascio di glutammato ed aspartato (neurotrasmettitori eccitatori)³² a causa di un incremento del calcio intracellulare rilasciato dai depositi.

L'aumento del rilascio di glutammato, in particolare, è rapido e transitorio e correla con l'entità e la durata del danno. Il glutammato viene rilasciato dai neuroni depolarizzati, per stravasamento dalla barriera emato – encefalica (BEE) e anche dai neuroni con membrana cellulare danneggiata.^{33,34}

Come detto sopra, questo processo attiva proteasi, perossidasi lipidiche e fosfolipasi che determinano un accumulo intracellulare di radicali dell'ossigeno e acidi grassi liberi. Tutto questo comporta distruzione della membrana cellulare e del sistema vascolare e in ultima istanza a morte cellulare.³¹

Da uno studio è emerso che il tipo di morte a cui va incontro la cellula è correlata ai livelli di calcio intracellulari: se i livelli di calcio sono modesti la cellula va incontro ad una morte programmata: l'apoptosi; se i livelli di calcio intracellulare sono alti allora la cellula va in necrosi, forma di morte cellulare non programmata.³⁵

Contestualmente a tali eventi, possiamo avere stiramento e rottura dei vasi sanguigni con conseguente emorragia intracerebrale e anche rottura degli assoni che può esitare in un danno assonale diffuso.

Da un lavoro di Adams et al. si evince che il danno assonale diffuso è presente spesso nel trauma cranico, da quello di entità lieve fino a quello di entità severa e contribuisce alla definizione della mortalità da trauma cranico. Il danno assonale diffuso non è innocuo e ha serie conseguenze biologiche.³⁶

Reeves et al. hanno dimostrato che nell'immediato periodo post – traumatico si assiste ad un cambiamento elettrofisiologico in termini di risposta neuronale: c'è una soppressione dei potenziali di azione sia delle fibre mieliniche che amieliniche. A seguito di questo primo periodo le fibre mieliniche non assonotomizzate riprendono la loro funzione normale mentre le fibre mieliniche assonotomizzate e amieliniche non riacquistano le loro capacità di trasmettere potenziali d'azione. Pertanto, a seguito di trauma cranico si assiste spesso ad uno squilibrio tra eccitazione ed inibizione a favore della prima con conseguente alterazione del controllo della funzione cerebrale per via del fatto che alcuni neuroni tendono ad essere ipereccitabili.³⁷

A seguito del danno meccanico e delle alterazioni che si sono prodotte, si attiva la cascata infiammatoria con richiamo dei neutrofili nelle prime 24 ore e dei macrofagi dopo 36 – 48 ore dall'evento traumatico.

1.6 Clinica del trauma cranico

La clinica del trauma cranico è estremamente varia. Il paziente con diagnosi di trauma cranico può essere del tutto asintomatico (come accade nella gran parte dei traumi cranici di lieve entità), può manifestare alterazioni delle funzioni cerebrali di varia entità e natura o, come accade nei traumi cranici severi, il paziente è in coma e necessita di un trattamento intensivo. Per la gravità delle lesioni riportate a volte il paziente può completamente perdere le funzioni cerebrali: tale condizione è nota come morte cerebrale. Di frequente, però, non è sufficiente la valutazione clinica per la comprensione completa del trauma cranico e pertanto ci si deve affidare all'imaging (TC e/o RM).

Un paziente con trauma cranico può manifestare segni e sintomi associati a tale evento. Segni che ci indicano che c'è stato trauma cranico possono essere le ferite lacero – contuse a livello del cuoio capelluto che testimoniano l'avvenuto impatto con un corpo contundente o una superficie. Condizioni come la perdita di coscienza, alterazioni della memoria in particolare l'amnesia post – traumatica, deficit neurologici (debolezza, perdita di equilibrio, paresi, plegia, ecc.) o una qualsiasi alterazione dello stato mentale al momento della lesione potrebbero essere indicativi di un avvenuto trauma cranico che va valutato in maniera più approfondita con l'imaging per decidere il migliore percorso terapeutico per il paziente in relazione alle lesioni che presenta.

1.7 Lesioni primarie e danno secondario

Il trauma cranico può essere ulteriormente distinto sulla base della presenza di lesioni primarie o secondarie.

Le lesioni primarie si producono nel momento in cui si realizza il trauma cranico come conseguenza diretta di un impatto traumatico o di una forza di accelerazione/decelerazione senza impatto. Non sono prevenibili, pertanto ciò che si può fare è trattarli il più tempestivamente possibile per evitare che possano generare e sfociare nei danni secondari.

Tali lesioni sono:

- Concussione o commozione
- Fratture della teca cranica
- Contusione corticale
- Ematomi: epidurali, sottodurali, intraparenchimali
- Emorragia subaracnoidea
- Danno assonale

Le lesioni secondarie sono una conseguenza del trauma e si manifestano nel corso di ore e giorni; generalmente derivano da una complessa cascata biochimica di eventi che spesso si manifestano con edema cerebrale ed elevata pressione intracranica. Sono alterazioni di carattere infiammatorio, metabolico o ipossico conseguente al danno primario.

Esse sono:

- Edema cerebrale
- Aumento della pressione intracranica
- Ernie cerebrali
- Emorragia
- Convulsioni

Lesioni primarie

Concussione o commozione cerebrale

La commozione cerebrale è un fenomeno benigno e viene definita come un complesso processo fisiopatologico indotto da forze biomeccaniche, che tipicamente provoca la rapida insorgenza di una disfunzione neurologica transitoria che si risolve spontaneamente in un periodo di tempo variabile e può determinare perdita di coscienza. Spesso in letteratura vengono distinte le commozioni cerebrali associate allo sport da quelle non correlate ad attività sportiva; è, però, una distinzione arbitraria in quanto non riflette le differenze fisiopatologiche sottostanti.

L'espressione commozione cerebrale, d'altra parte, è spesso usata per descrivere la costellazione di segni e sintomi clinici che si verificano in seguito al trauma cranico, inteso in questo caso come urto contro un oggetto o una superficie. Questa definizione non è molto diversa da quella di trauma cranico lieve (riportata in precedenza), tanto che i clinici sono soliti usare questi due termini come sinonimi.^{25,38}

Ciò nonostante anche le commozioni cerebrali possono avere effetti di lunga durata.²⁵

Fratture della teca cranica

La frattura cranica è una soluzione di continuità di origine traumatica tra la teca cranica e i tessuti sottostanti. Sono provocate da trauma cranico diretto (es. urto contro una superficie o corpo contundente).

Il 90% delle fratture della teca cranica sono da riferirsi a traumi chiusi, mentre il restante 10% a traumi penetranti.³¹

Le fratture della teca cranica vengono distinte in:

- depresse se c'è spostamento dei frammenti che potrebbero determinare eventuali danni al parenchima cerebrale;
- non depresse se non c'è spostamento dei frammenti;
- semplici se è coinvolto solo un frammento osseo;
- composte se ci sono due o più frammenti ossei coinvolti.

Le fratture craniche traumatiche possono interessare le ossa della volta cranica ma anche le ossa del basicranio. In quest'ultimo caso esiste un 4% di possibilità che si produca un danno ai nervi cranici; generalmente il più interessato è il faciale (VII paio di nervi cranici).

Inoltre, sulla base della sede di frattura avremo una clinica diversa:

- fratture della fossa cranica anteriore: ecchimosi in regione periorbitaria, ipo – anosmia, rinoliquorrea;
- fratture della fossa cranica media: otorragia, otoliquorrea;
- fratture della fossa cranica posteriore: ecchimosi retroauricolari.

Le fratture craniche di origine traumatica possono determinare perdita verso l'esterno di liquido cefalo rachidiano. Questa soluzione di continuità che si viene a creare tra l'esterno e l'encefalo facilita l'ingresso di batteri e anche di aria potendo determinare da una parte infezioni (ascesso cerebrale e meningite) e dall'altra pneumoencefalo.

Contusione corticale

Le contusioni cerebrali focali sono la lesione traumatica più comune, sono più frequenti nei pazienti più anziani e di solito derivano da un impatto da contatto.⁹

I focolai lacero – contusivi sono la conseguenza primaria dell'azione di forza inerziali sul sistema cranio – encefalico; sono regioni discrete di tessuto cerebrale infiammato e cui si associa una componente ematica esito di un sanguinamento.

Possono essere focolai contusivi diretti o focolai da contraccolpo, pertanto non per forza deve esserci associata una frattura o un urto diretto contro una superficie o un oggetto contundente. La lesione da contraccolpo è analoga a quella da danno diretto ma si trova sul lato opposto a quello dove c'è stato l'eventuale impatto.

I focolai lacero – contusivi potrebbero anche essere l'esito di forze di accelerazione o decelerazione che agiscono sul capo. Il danno parenchimale diretto è ulteriormente aggravato dall'edema perilesionale secondario. Il focolaio lacero – contusivo è tipicamente localizzato in area sottocorticale o corticale e all'imaging TC è visibile come area iperdensa.

Si procede al trattamento chirurgico se la lesione crea un effetto massa tale da dislocare le strutture encefaliche adiacenti e in presenza di evolutività clinica e neuroradiologica.

Ematomi: epidurali, subdurali, intraparenchimali

Queste lesioni intracraniche possono anche presentarsi contemporaneamente nello stesso paziente con diagnosi di trauma cranico.

Ematomi intracranici traumatici si verificano nel 25-35% dei pazienti con trauma cranico grave e nel 5-10% dei pazienti con lesioni moderate.⁹ Tali lesioni comportano di frequente un esteso danno cerebrale con alterazione delle principali funzioni cognitive.

L'*ematoma epidurale* è l'esito di un sanguinamento di tipo arterioso che si localizza tra le ossa del cranio e la dura madre. Si associa sempre a frattura cranica e quindi è quasi sempre di origine traumatica, raramente è un sanguinamento spontaneo. È prodotto dalla lacerazione dell'arteria meningea media che decorre tra la dura madre e le ossa della teca cranica, pertanto quando viene lacerata l'arteria per via dell'impatto il sangue fuoriesce a pressione e si accumula formando l'ematoma. L'osso più frequentemente coinvolto nella frattura è l'osso temporale. L'*ematoma epidurale* si forma rapidamente, ma dal punto di vista clinico non dà subito segno di sé; lascia un intervallo di tempo libero da sintomi e/o segni clinici definito "intervallo lucido" a seguito del quale, se la lesione non viene trattata dopo 6-8 ore si ha un rapido peggioramento della clinica. Se viene individuato e trattato precocemente non lascia esiti. Dal punto di vista dell'imaging TC l'ematoma epidurale si presenta come una falda ematica a lente biconvessa iperdensa la quale può determinare compressione del parenchima circostante, eventuale shift della linea mediana ed erniazione cerebrale nei casi più severi. Se c'è l'indicazione chirurgica si procede all'evacuazione della falda ematica mediante craniotomia.

L' *ematoma sottodurale* è una tipologia di lesione che può far seguito al trauma cranico e che si localizza tra la dura madre e l'aracnoide. Può essere distinto in acuto e cronico. La forma acuta si manifesta generalmente entro poche ore dal trauma cranico; è dovuta a lacerazione di arterie della corteccia, pertanto si associa a lesione della corteccia. Clinicamente si assiste ad un rapido rallentamento ideomotorio fino allo stato soporoso, coma ed exitus del paziente se non si interviene in tempi brevi. È pertanto prognosticamente peggiore rispetto all'ematoma epidurale. All'imaging si presenta come una falda ematica iperdensa con una forma a semiluna. Il sanguinamento è così repentino che si può avere shift della linea mediana e compressione dei ventricoli laterali. Anche in questo caso se c'è indicazione chirurgica viene fatta la craniotomia e l'evacuazione dell'ematoma.

La *forma cronica dell'ematoma sottodurale* è caratteristica della popolazione anziana che va incontro a traumi cranici lievi ripetuti nel tempo. Si tratta di un sanguinamento venoso per via dello stiramento delle vene a ponte tra dura madre ed aracnoide facilitato anche dall'atrofia cerebrale tipica della popolazione anziana. Le manifestazioni cliniche sono progressive a partire da un rallentamento ideomotorio, deficit della deambulazione, emiparesi controlaterale e crisi comiziali. All'imaging TC si manifesta come lesione ipodensa localizzata tra la dura madre e l'aracnoide con aspetto a semiluna o "a colata". Possono coesistere shift della linea mediana, scomparsa del ventricolo omolaterale e riduzione dei solchi corticali. La mortalità associata all'ematoma sottodurale è del 60-80%; questo dato è ascrivibile principalmente all'effetto massa dato dalla lesione stessa.

Altra lesione che si può presentare in pazienti con diagnosi di trauma cranico è l'*emorragia intracerebrale*. È l'esito di un trauma molto importante, ad alta energia. Il sanguinamento è localizzato a livello del parenchima cerebrale ed è causato dalla rottura di una arteria o di una vena. All'imaging troviamo un'area iperdensa nel contesto del parenchima cerebrale che se di dimensioni sufficienti può determinare shift della linea mediana. Il trattamento chirurgico, se indicato, prevede craniotomia ed evacuazione.

Emorragia subaracnoidea

L'*emorragia subaracnoidea* è un'altra forma di sanguinamento che si può presentare a seguito di trauma cranico, è la seconda più frequente tra quelle citate.³⁹ Si stima che in

pazienti con trauma cranico di entità moderata – severa il 33-60% abbia una emorragia subaracnoidea.⁴⁰

Il sanguinamento si localizza tra l'aracnoide e il parenchima cerebrale che è rivestito dalla pia madre. Clinicamente si può manifestare con stato soporoso o anche agitazione psico – motoria, cefalea nucale e febbricola. All'imaging TC vediamo il sanguinamento (iperdenso) lungo i solchi corticali e a livello delle cisterne. Se c'è alterazione della dinamica liquorale si può riscontrare idrocefalo. Quando il sanguinamento si presenta anche a livello dei ventricoli cerebrali si parla di *emorragia intraventricolare*, la quale dà degli esiti molto importanti fino anche alla morte del paziente.

Da uno studio condotto su pazienti con emorragia subaracnoidea traumatica si evince che i pazienti che hanno tale lesione associata ad altri tipi di emorragia intracranica hanno un tasso di mortalità maggiore rispetto ai pazienti con sola emorragia subaracnoidea post traumatica.⁴¹

Danno assonale diffuso

Il danno assonale diffuso (DAI) è caratterizzato da molteplici piccole lesioni nei tratti della sostanza bianca, in particolare si ha un danno a livello della giunzione tra sostanza bianca e sostanza grigia dovuta allo stiramento delle fibre assonali da trauma inerziale. Lo stiramento progressivo ne può provocare la rottura. Si localizza, in genere, dove c'è densità tissutale diversa, come ad esempio a livello del corpo calloso. Il danno assonale diffuso è una condizione di estrema gravità e di rara reversibilità. Clinicamente, è caratterizzato da una discrepanza tra lo stato clinico del paziente e quello strumentale. I pazienti con danno assonale diffuso (DAI) sono solitamente in coma profondo a causa della lesione, ma non manifestano un'elevata pressione intracranica né tantomeno lesioni macroscopiche alla TC tali da giustificare la sintomatologia; spesso hanno un esito sfavorevole.⁹

Solo alla RM eseguita nei giorni successivi si riscontrano talvolta focolai emorragici o ischemici.

Danni secondari

Le lesioni secondarie si verificano nelle ore e giorni successivi al trauma cranico. Si manifestano principalmente con edema cerebrale e aumento della pressione intracranica. I processi alla base delle lesioni secondarie sono sia sistemici (es. ipossia, ipotensione, ipotermia) che intracranici (es. rilascio di amminoacidi eccitatori, efflusso neuronale di potassio, influsso neuronale di calcio, edema vasogenico e citotossico, aumento della pressione endocranica).

Questi meccanismi (che agiscono contemporaneamente e spesso con effetti sinergici) e l'intensità degli insulti sistemici determinano l'entità del danno cerebrale secondario.⁹

Edema cerebrale

A seguito del trauma cranico, si ha la formazione di edema dovuto allo squilibrio osmotico e al danno strutturale a livello cellulare determinato dalla lesione primaria.⁴²

Tra le 24 e le 48 ore successive al trauma, l'edema è peggiore.⁴³

L'edema cerebrale può essere:

- citotossico (intracellulare);
- vasogenico (interstiziale).

L'edema cerebrale di tipo *citotossico* si caratterizza per una raccolta di acqua intracellulare a livello dei neuroni, astrociti e microglia indipendentemente dalla alterazione dell'endotelio dei vasi. È l'esito della alterazione della membrana cellulare conseguente al danno primario che comporta un fallimento della capacità della cellula di gestire i suoi gradienti ionici: si avrà, pertanto, un aumento della permeabilità della membrana cellulare agli ioni, arresto della pompa ionica di membrana per via della riduzione di energia ATP-dipendente.⁴³ Quando l'edema citotossico diventa significativo si associa a flusso sanguigno ridotto, aumento della pressione endocranica e ischemia. Può esitare in un danno neurologico permanente.⁴⁴

L'edema cerebrale *vasogenico* si caratterizza per un accumulo di acqua nello spazio extracellulare. Lo sviluppo dell'edema vasogenico è dovuto al danno della parete

vascolare endoteliale a seguito del quale si ha il passaggio di ioni e proteine dal versante intravascolare a quello interstiziale, con conseguente richiamo d'acqua.⁴⁵ Un altro meccanismo riconosciuto come causa della formazione di edema cerebrale vasogenico riguarda la vasodilatazione riflessa dei vasi cerebrali.⁴⁶ L'edema cerebrale vasogenico porta all'aumento del volume cerebrale che può essere compensato attraverso una modificazione della compliance del tessuto cerebrale e attraverso il passaggio di liquido cefalorachidiano verso lo spazio subaracnoideo spinale, un suo riassorbimento, una sua ridotta produzione o attraverso lo smistamento di sangue venoso fuori dal cranio.

Ipertensione endocranica

Il cranio, struttura chiusa, rigida e non espandibile, contiene tre elementi fondamentali, che sono rappresentati da: parenchima cerebrale (occupa l'80% del volume totale), liquido cerebrospinale (occupa il 10% del volume totale), sangue e vasi sanguigni (occupano il restante 10% del volume totale). Il volume complessivo di queste strutture contenute all'interno del cranio si mantiene costante e pertanto un'alterazione di una di queste tre componenti, in termini di incremento o riduzione, comporta una modificazione delle altre due in senso opposto⁴⁷, con l'obiettivo di mantenere costante la pressione intracranica.

Questa è l'essenza della legge di Monro – Kellie che da decenni ormai spiega i principi dell'emodinamica intracranica.⁴⁸ La legge di Monro – Kellie spiega i meccanismi di compenso che vengono messi in atto quando ci sono delle alterazioni a livello intracranico. Quando i meccanismi di compenso si esauriscono, anche una minima alterazione volumetrica delle componenti intracraniche genera un incremento esponenziale della pressione intracranica.

Si parla di ipertensione endocranica nel momento in cui la pressione all'interno del cranio supera i 20 mmHg; il trauma cranico tende a peggiorare in particolare quando la pressione endocranica supera i 40 mmHg.⁴⁹

Se la pressione intracranica (PIC) aumenta in maniera importante, questo darà due problematiche principali: dislocazione dell'encefalo, con formazione di ernie cerebrali e alterazione della perfusione cerebrale. La pressione di perfusione cerebrale (PPC) è generalmente invariabile per via dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale (capacità intrinseca del flusso ematico cerebrale di mantenersi costante al variare della

pressione arteriosa sistolica media). La PPC si ottiene sottraendo alla pressione arteriosa media (PAM) la pressione intracranica; pertanto, $PPC = PAM - PIC$.⁴⁴ Se la PIC supera la PAM si ha l'arresto della circolazione ematica cerebrale, con tutti i danni conseguenti all'ipoperfusione, primo tra tutti l'ischemia. In risposta al calo della perfusione cerebrale l'organismo risponde con un incremento della pressione arteriosa sistemica (riflesso di Cushing) e con la vasodilatazione cerebrale.⁵⁰ Questo incremento del flusso ematico cerebrale comporta un ulteriore incremento della PIC e conseguente riduzione del flusso ematico cerebrale: si crea pertanto un circolo vizioso che va fermato agendo sulla causa primaria. L'ipertensione endocranica può causare edema cerebrale, ipossia cerebrale, idrocefalo ed erniazione di parti dell'encefalo.

Ernie cerebrali

L'ernia cerebrale è un dislocamento di tessuto cerebrale in aree di minor resistenza. La formazione di ernie cerebrali è probabilmente un effetto dell'incremento della pressione intracranica; esse stesse generano un effetto massa e un ulteriore incremento della pressione intracranica.⁵¹

Le ernie cerebrali vengono classificate in:

- sopratentoriali (subfalcina, centrale transtentoriale, uncale, cerebellare, transcalvariale);
- sottotentoriali (erniazione verso l'alto e ernia tonsillare).

Tra quelle più conosciute e più frequenti ci sono:

- ernia subfalcina: in questo caso la circonvoluzione del giro del cingolo ernia tra il margine inferiore della falce e il corpo calloso. La clinica non è eclatante e non è una situazione grave, ma può comportare compressione delle arterie pericallose con ischemia dei territori da essere vascolarizzate;
- ernia uncale: la faccia mediale del lobo temporale (uncus, appunto) attraversa l'incisura del tentorio e arriva in cisterna ambiens. Lo sviluppo di questo tipo di ernia comporta segni clinici gravissimi. Inizialmente si avrà compressione del terzo nervo cranico con sviluppo di anisocoria. Se l'entità dell'erniazione aumenta vi è il rischio di compressione del mesencefalo con conseguente stato di coma;

- ernia tonsillare: la tonsilla cerebellare ernia attraverso il forame magno dell'osso occipitale con possibile compressione del bulbo e conseguente arresto respiratorio.

Convulsioni – epilessia post - traumatica

Le convulsioni sono una comune complicanza dei traumi cranici di entità moderata e severa. Si manifesta più frequentemente nel sesso maschile.⁵²

L'emorragia intracerebrale, ma non le piccole contusioni, comporta un rischio più elevato di epilessia post traumatica. In particolare, l'emorragia subaracnoidea e l'ematoma sottodurale sono associati ad un rischio aumentato di epilessia post traumatica mentre non sembrano avere lo stesso rischio l'ematoma epidurale e l'emorragia intraparenchimale quando è di lieve entità (come una semplice contusione), mentre quando è più estesa il rischio è aumentato.

La manifestazione di convulsioni precoci (entro 7 giorni dal trauma cranico) è associata ad un periodo più lungo di ricovero in terapia intensiva.

Lee e Lui hanno dimostrato che le convulsioni precoci si manifestano nel 2,4% dei pazienti con trauma cranico lieve, valutato sulla base del Glasgow Coma Scale. Alcuni di questi, in realtà, all'imaging presentavano un'emorragia significativa pertanto molti di questi pazienti sono stati ricondotti ad una categoria più grave.⁵³

La sindrome epilettiforme si può manifestare sia in fase precoce post trauma cranico ma anche a distanza di tempo; in questo caso si parla convulsione post – traumatica tardiva (dopo 7 giorni dal trauma cranico) o di epilessia post – traumatica per una qualsiasi convulsione post – traumatica tardiva.⁵⁴

L'epilessia post traumatica si può sviluppare anni dopo il trauma ed è maggiormente correlata ad un trauma cranico severo.^{54,55} Rappresenta il 5% di tutti i casi di epilessia.⁵⁶

Il paziente, laddove necessario, dovrà eseguire elettroencefalogrammi (EEG) seriati, ed eventuale terapia anti epilettica.

1.8 Gestione e trattamento del trauma cranico

La catena del trattamento del paziente con trauma cranico è estremamente complessa e va dall'assistenza sul luogo dell'incidente, al primo trattamento nell'ospedale periferico, al trasporto nell'ospedale appropriato, alla diagnostica specialistica, al trattamento in fase acuta, alla riabilitazione precoce e tardiva. La rottura o anche la debolezza di un solo anello di questa catena può compromettere in modo irrimediabile il risultato finale. L'appropriatezza e la tempestività del primo soccorso rappresentano un punto fondamentale per l'esito a breve ma anche a medio e lungo termine.

Dal momento in cui si verifica il trauma scatta la golden hour, termine comunemente usato per definire il bisogno urgente di trattamento nel paziente traumatizzato.⁵⁷ La golden hour in un articolo del 1975 è stata definita come la prima ora dopo l'infortunio che determinerà in gran parte le possibilità di sopravvivenza di una persona gravemente ferita.⁵⁸

Durante questo lasso temporale vengono messe in atto tutte le manovre di natura rianimatoria e assistenziale che determineranno la prognosi e l'esito del paziente. Pertanto, sia sul luogo in cui avviene l'incidente che nella sala emergenze del Pronto Soccorso vengono messi in atto degli interventi volti a stabilizzare il paziente con trauma cranico. Tali interventi seguono il classico schema ABCDE.

- *A (airway): vie aeree e protezione del rachide cervicale*
È necessario assicurarsi che non ci sia ostruzione delle vie aeree e bisogna garantire la pervietà delle vie aeree. Il trattamento definitivo per le problematiche presenti in A è l'intubazione orotracheale; laddove ciò non sia possibile si ricorre alla cricotiroidotomia d'urgenza.
- *B (breathing): valutazione del respiro e della ventilazione*
Si procede alla valutazione del respiro secondo l'acronimo OPACS (Osservo le caratteristiche del respiro, entità e simmetria di espansione del torace, Palpo il torace e valuto la presenza di crepitii, Ausculto, Conto gli atti respiratori, Saturazione almeno >90%).
- *C (circulation): valutazione del circolo e controllo delle emorragie*

Viene valutato lo stato volémico del paziente e se necessario si procede alla sua correzione. Laddove necessario vengono somministrati vasopressori o inotropi per mantenere la pressione arteriosa sistolica almeno a 100 mmHg nei pazienti con trauma cranico tra 50 e 69 anni e almeno a 110 mmHg nei pazienti tra 15 e 49 anni e nei pazienti sopra i 70 anni.⁵⁹

- *D (disability): disfunzione del sistema nervoso centrale*

Si procede alla valutazione dello stato neurologico del paziente traumatizzato attraverso il calcolo del Glasgow Coma Scale (GCS) e la valutazione del diametro e della reattività pupillare, al fine di evidenziare eventuali anomalie. Un sistema di valutazione analogo, più rapido, è rappresentato dal sistema AVPU (Alert: paziente sveglio, Verbal: risponde a stimoli verbali, Painful: risponde a stimoli tattili/dolorosi, Unresponsive: paziente incosciente).

- *E (exposure): esposizione del paziente e protezione termica*

Si fa una valutazione generale del paziente al fine di individuare tutte le potenziali lesioni pericolose per la vita. Si deve evitare l'ipotermia.

I pazienti con traumi cranici severi dovrebbero essere trasportati nel tempo più breve possibile in un centro dotato di tutte le competenze. Il trasporto deve avvenire in modo protetto e deve essere garantito da personale addestrato e con strumentazione adeguata.⁶⁰ Una volta stabilizzato il paziente, in particolare se questo ha riportato un trauma cranico moderato – severo, si procede al ricovero in un reparto di Neurochirurgia o se il paziente è particolarmente grave in Terapia Intensiva.

Facendo riferimento alle Linee Guida della Brain Trauma Foundation del 2016 e della Società Italiana di Neurochirurgia si evidenziano gli obiettivi e le strategie terapeutiche da mettere in atto in caso di trauma cranico, con l'obiettivo di evitare e prevenire i danni cerebrali secondari.

Nel paziente con *trauma cranico severo*, la Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC)⁶¹ sulla base delle evidenze scientifiche ha definito una serie di interventi che vanno necessariamente messi in atto.

- Ricovero in Unità di Terapia Intensiva;
- intubazione endotracheale e ventilazione meccanica;
- valutazioni seriate dello stato neurologico e della reattività pupillare;
- alzare il letto a 35 – 40°;
- analgesia per gestire il dolore;
- sedazione per prevenire l'agitazione, asincronia con il ventilatore, etc.;
- gestione della temperatura per prevenire la febbre.

Nella gestione iniziale del paziente con trauma cranico severo sono raccomandati anche i seguenti trattamenti:

- inserire una via centrale;
- monitoraggio della etCO₂;
- considerare la profilassi anti convulsioni solo per una settimana;
- mantenere la PPC inizialmente ≥ 60 mmHg;
- mantenere l'emoglobina > 7 g/dL;
- evitare l'iponatriemia;
- ottimizzare il ritorno venoso dalla testa;
- monitoraggio continuo della pressione arteriosa;
- mantenere la SpO₂ $\geq 94\%$.

Già nella valutazione primaria sul luogo dell'incidente e in Sala Emergenze si è evidenziata la necessità di *mantenere la pervietà delle vie aeree* e una *corretta ossigenazione* del paziente traumatizzato. Questo obiettivo deve essere perseguito anche all'atto del ricovero in quanto è stato dimostrato che condizioni di *ipossia* (saturazione di ossigeno $< 90\%$ o PaO₂ < 60 mmHg) aumentano la mortalità e peggiorano l'outcome neurologico.⁶² Per quanto riguarda l'*iperossia* (PaO₂ > 150 mmHg) non si hanno ancora studi in grado di definire con certezza i suoi effetti sul paziente con trauma cranico. Appare ragionevole tollerare un grado di iperossia (fino a 150 mmHg) tale da consentire adeguate riserve di ossigeno.⁶³ Tuttavia, l'iperossia sembra peggiorare l'outcome attraverso l'incremento dell'infiammazione cerebrale e la formazione di specie reattive dell'ossigeno.^{63,64}

Nelle strategie di ventilazione viene presa in considerazione anche l'*anidride carbonica* (CO₂). Secondo le Linee Guida una iperventilazione profilattica prolungata con una PaCO₂ di 25 mmHg non è raccomandata.⁵⁹ Il target ideale di PaCO₂ è tra 35 e 45 mmHg. L'*ipocapnia* può ridurre la pressione intracranica, ma contestualmente può causare vasocostrizione cerebrale e ischemia. Viene tollerata nella fase acuta del trauma cranico una lieve ipocapnia che consente di ridurre la pressione intracranica attraverso la riduzione del flusso cerebrale. Superata la fase acuta si cerca di mantenere una normocapnia. Va evitata l'*ipercapnia* perché causa vasodilatazione cerebrale e aumento della pressione intracranica.

Alla luce di quanto detto verranno poi modificati i parametri di *ventilazione*, secondo la lettura dei risultati dell'emogasanalisi. Il paziente con trauma cranico moderato o severo è analgosedato e intubato e sottoposto a ventilazione a volume controllato con volume corrente di 6-8 mL/Kg.

Il tubo endotracheale andrà poi sostituito con una tracheotomia. Tale necessità deriva dal fatto che più viene mantenuto intubato il paziente più aumenta il rischio di sviluppare una polmonite associata alla ventilazione meccanica (VAP). Uno studio ha dimostrato come tale evento si verificasse nel 36% dei pazienti con trauma cranico.⁶⁵

La *sedazione* deve essere adeguata. Un paziente con trauma cranico moderato o severo, per via dell'incapacità di mantenere la pervietà delle vie aeree, necessita di essere intubato. Questa manovra prevede che il paziente sia adeguatamente analgosedato. I sedativi riducono il metabolismo cerebrale, il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica. Tra i farmaci più utilizzati per ottenere questo effetto troviamo: fentanyl, remifentanyl, propofol, midazolam. Generalmente per ottenere una adeguata analgosedazione sono sufficienti remifentanyl e propofol. L'impiego del midazolam consente di ottenere la "burst suppression", modalità attraverso la quale mettiamo a riposo l'attività elettrica dei neuroni. Dalle Linee Guida della Brain Trauma Foundation non viene raccomandato l'uso dei barbiturici per indurre burst suppression. Le Linee Guida raccomandano l'uso del propofol per il controllo della pressione intracranica.

È necessario mantenere un ottimale controllo anche della *pressione arteriosa*. L'*ipotensione* (PAS <90 mmHg) peggiora l'outcome neurologico, perché favorisce l'insorgenza di ipoperfusione e di lesioni secondarie del trauma cranico.⁶⁴

Per mantenere una adeguata pressione arteriosa e quindi una adeguata pressione di perfusione cerebrale (PPC) si opta in un primo momento per un riempimento volemico. Da una revisione sistematica della letteratura emerge che nei pazienti con trauma cranico la somministrazione di soluzione fisiologica 0,9% è associata ad una minore mortalità rispetto alle soluzioni cristalline bilanciate.⁶⁶ Se la pressione arteriosa continua a mantenersi sotto il target si procederà con la somministrazione di farmaci vasopressori o inotropi: quello di scelta è la noradrenalina.⁶⁷ Con tali presidi si deve mantenere un PPC almeno pari a 60 mmHg e una pressione arteriosa media (PAM) di almeno 65 mmHg.

Per mantenere una adeguata volemia potrebbe essere necessario anche ricorrere alla *trasfusione di emazie*. È imperativo mantenere la concentrazione di emoglobina >7 g/dL, perché questo riduce la mortalità.

La *temperatura corporea* dovrebbe esser mantenuta costante e nel suo range ottimale tra 36,5 e 37,5 °C; la normotermia è la chiave nel management dei traumi cranici di ogni entità, mentre l'*ipotermia* e l'*ipertermia* andrebbero evitate.⁶⁸

In particolare l'*ipotermia* è associata ad un'aumentata mortalità dopo trauma cranico.⁶⁹ L'ipotermia profilattica non è raccomandata dalle Linee Guida, in quanto non migliora l'outcome.⁵⁹

L'uso degli *steroidi* non è raccomandato per migliorare l'outcome o ridurre la pressione intracranica. L'uso del desametasone è associato ad un incrementato rischio di outcome non favorevole a 6 mesi e ad un'incidenza più alta di eventi avversi.⁶³

Nell'ambito della gestione della pressione intracranica c'è la possibilità di usare delle sostanze *osmotiche*. Tra le più usate ci sono il mannitolo e la soluzione salina ipertonica: entrambi hanno dimostrato efficacia comparabile nel ridurre la pressione intracranica ma la scelta dell'uno piuttosto che dell'altro è ancora non del tutto chiara. In una metanalisi di Shi et al.⁷⁰ si dimostra che sia la soluzione salina ipertonica al 3% che il mannitolo al

20% riducono efficacemente la pressione intracranica, ma la soluzione salina ipertonica al 3% ha un effetto più sostenuto e incrementa in maniera significativa la pressione di perfusione cerebrale. In particolare la soluzione salina ipertonica rispetto al mannitolo ha effetti diuretici meno pronunciati e non causa ipovolemia. Tale terapia va comunque considerata una misura temporanea e non un trattamento definitivo nel paziente con trauma cranico.⁶³

La prevenzione delle *convulsioni* mediante farmaci anti – epilettici è da mettere in atto nei primi 7 giorni a seguito del trauma. Una metanalisi ha dimostrato che il levetiracetam ha la stessa efficacia nel prevenire le convulsioni post traumatiche rispetto alla fenitoina ma determina meno eventi avversi, pertanto è da preferirsi.⁷¹

La *profilassi tromboembolica* può essere gestita sia con presidi farmacologici che non farmacologici. I presidi non farmacologici prevedono l'uso di calze a compressione pneumatica intermittente o calze a compressione graduata. L'eparina a basso peso molecolare o l'eparina non frazionata possono essere associate ai presidi non farmacologici. È opportuno prestare attenzione all'evoluzione dei sanguinamenti intracranici per decidere se usare l'eparina.

Infine, è necessario mantenere un adeguato controllo della *glicemia*. Nello studio NICE – SUGAR sono stati messi a confronto un controllo intensivo della glicemia (<6 mmol/L o 106 mg/dL) rispetto a quello convenzionale (<10 mmol/L o 180 mg/dL). Nel gruppo di controllo intensivo della glicemia si è riscontrato un maggiore rischio di *ipoglicemia*.⁷² L'*iperglicemia* si presenta frequentemente nelle fasi precoci post trauma⁷³ ed è associata ad un outcome sfavorevole nei pazienti con trauma cranico severo.⁷⁴

Monitoraggio della pressione intracranica e gestione della ipertensione endocranica

Nella gestione del trauma cranico *severo* è di centrale importanza il monitoraggio della pressione intracranica e il corretto trattamento della ipertensione endocranica. La Brain Trauma Foundation nelle sue Linee Guida ha dato come raccomandazione IIB il monitoraggio della pressione intracranica nel management dei pazienti con trauma

cranico severo per ridurre la mortalità intra ospedaliera e la mortalità a 2 settimane dal trauma cranico.⁵⁹

Le *indicazioni* al monitoraggio della pressione intracranica sono:

- Pressione intracranica come dose oraria di 25 – 30 mmHg o dose minuto di 30 – 40 mmHg;
- progressione radiologica;
- spostamento della linea mediana >5 mm;
- cisterne della base assenti;
- scomparsa dei solchi corticali;
- ipodensità diffusa;
- non distinzione della sostanza bianca dalla sostanza grigia;
- paziente in coma con contusioni cerebrali nei quali l'interruzione della sedazione per controllare lo stato neurologico è pericolosa;
- grandi contusioni bifrontali e masse emorragiche vicino al tronco encefalico indipendentemente dal GCS;
- post craniectomia decompressiva;
- post evacuazione di ematoma intracranico sopratentoriale acuto.⁷⁵

Non c'è, invece, indicazione al monitoraggio della PIC se la TC è normale nonostante il paziente sia in coma o se alla prima scansione TC si trovano emorragia subaracnoidea e/o piccoli focolai petecchiali di iperdensità o emorragia.

Dovrà pertanto essere programmata una TC di controllo se il quadro neurologico rimane stabile; se questo peggiora si fa una TC in urgenza.

La pressione intracranica viene monitorata con un catetere con sensori a fibre ottiche, sensori idraulici o microsensori. Questi strumenti vengono posizionati in uno dei ventricoli laterali (intraventricolare o catetere ventricolo – stomico), negli spazi subdurali o a livello intraparenchimale.

Il monitoraggio intraparenchimale della pressione intracranica viene posizionato in sala operatoria praticando un foro nel cranio, perforando la meninge e inserendo un catetere sottile nel parenchima cerebrale nella regione frontale destra.

Il drenaggio ventricolare esterno (DVE) viene inserito solitamente in sala operatoria praticando un foro più grande sopra il punto di Kocher e inserendo il catetere nei ventricoli laterali.⁷⁶

Da un punto di vista fisiopatologico, l'uso di un DVE invece di un monitoraggio PIC offrirebbe un maggiore controllo della PIC e quindi si tradurrebbe in un migliore outcome. Inoltre, il DVE permette non soltanto di monitorare la pressione intracranica ma anche di ridurla drenando il liquor.⁷⁷

Nonostante ciò, il sistema di monitoraggio della pressione intracranica più utilizzato è quello intraparenchimale.

Ci sono, tuttavia, delle complicanze associate al monitoraggio della pressione intracranica: infezioni (le più frequenti), emorragie post procedurali, alterazione della posizione del sensore, ostruzione, rimozione accidentale. Il tasso di presentazione di queste complicanze è variabile, ma in genere è maggiore con DVE che con il monitoraggio intraparenchimale. L'incidenza delle infezioni correlate al posizionamento di DVE varia tra l'1% e il 3%; quello di emorragia è variabile dall'1% all'8%.⁷⁸

Per quanto riguarda il monitoraggio della pressione intracranica mediante sensore intraparenchimale in uno studio condotto da Guyot in 299 pazienti non sono state riportate infezioni.⁷⁹

Tali dispositivi vanno comunque rimossi o sostituiti dopo 5 -7 giorni.

La Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC) ha creato per i pazienti con ipertensione endocranica un algoritmo a tre livelli per aiutare i clinici a gestire e trattare correttamente l'aumento della pressione intracranica.

In ogni livello sono presenti dei trattamenti che sono tra loro equivalenti; per passare ai trattamenti del livello successivo non è obbligatorio aver tentato tutti quelli del livello precedente. Più si sale di livello più le strategie che vengono messe in atto hanno rischi maggiori sul paziente. Tra i vari livelli ci sono degli altri interventi da mettere in atto: sono delle rivalutazioni.

Nei pazienti con trauma cranico *severo* che hanno monitoraggio PIC e monitoraggio della pressione parziale di ossigeno a livello cerebrale ci sono dei trattamenti *non raccomandati*:

- mannitolo in infusione continua senza bolo;
- infusione programmata della terapia iperosmolare (per esempio ogni 4-6 ore);
- drenaggio lombare del liquor;
- furosemide;
- uso routinario di steroidi;
- uso routinario dell'ipotermia terapeutica $<35^{\circ}\text{C}$;
- alto dosaggio di propofol per ottenere la burst suppression;
- ridurre la PaCO₂ sotto 30 mmHg;
- aumento routinario della PPC sopra 90 mmHg.⁶¹

Questi trattamenti sono *non raccomandati* anche nei pazienti che hanno solo il monitoraggio PIC.

Ulteriori tre trattamenti non sono raccomandati nei pazienti con monitoraggio della pressione parziale di ossigeno a livello cerebrale. Questi sono:

- barbiturici come trattamento per PbtO₂ a meno che non siano diversamente indicati;
- ipotermia come trattamento per PbtO₂ a meno che non sia diversamente indicato;
- ipercapnia.⁸⁰

Nella gestione della ipertensione endocranica il primo livello di trattamento prevede:

- Mantenere la PPC tra 60 e 70 mmHg;
- incrementare l'analgesia per ridurre la PIC;
- incrementare la sedazione per ridurre la PIC;
- mannitolo a boli intermittenti (0,25 – 1 g/Kg);
- soluzione salina ipertonica a boli intermittenti;
- mantenere la PaCO₂ al limite inferiore del normale (35-38 mmHg);
- drenaggio del liquor se DVE in situ;
- considerare il posizionamento di un DVE per drenare il liquor se è in sede una sonda parenchimale;

- considerare la profilassi anti epilettica per 1 settimana (a meno che non ci sia indicazione a continuare);
- considerare il monitoraggio EEG.

Il secondo livello di trattamento prevede:

- lieve ipocapnia tra 32 – 35 mmHg;
- paralisi neuromuscolare in pazienti sedati;
- eseguire il MAP challenge per valutare l'autoregolazione cerebrale e raggiungere i target di MAP e PPC nel paziente:
 - registrare i parametri di riferimento del monitor all'inizio (PIC, PPC e PAM);
 - avviare o titolare un vasopressore per aumentare la PAM di 10 mmHg per un massimo di 20 minuti;
 - osservare l'interazione tra PIC, PPC e PAM;
 - registrare i parametri del monitor alla fine;
 - valutare le risposte osservate;
 - aggiustare il target della PAM riportandola al basale;
- incrementare la PPC con boli di fluidi, vasopressori e/o inotropi per ridurre la PIC quando l'autoregolazione è intatta

Nel terzo livello di trattamento si può optare per:

- pentobarbitale o tiopentone come trattamento per la PIC;
- craniotomia decompressiva secondaria;
- lieve ipotermia (35-36°C) usando misure di raffreddamento attivo.

Nel passare ad un livello successivo di trattamento è necessario:

- riesaminare il paziente e considerare di ripetere una TC per rivalutare la patologia intracranica;
- riconsiderare le opzioni chirurgiche per eventuali lesioni da trattare;
- considerare le cause extracraniche di aumento della PIC;
- controllare che i parametri fisiologici di base siano nel range desiderato;
- prendere in considerazione di consultare un livello di assistenza più elevato, se applicabile per il proprio sistema sanitario.

Per la rimozione del monitoraggio della pressione intracranica sono necessarie 72 ore di PIC accettabile. La rimozione a 24 ore è raccomandata solo per i pazienti con scansioni TC e esami di laboratorio favorevoli.⁶¹

Nella valutazione dell'andamento clinico e radiologico del paziente è utile considerare il *neuroworsening*. Quest'ultimo rappresenta una specifica situazione di deterioramento neurologico critico che richiede una valutazione e una gestione immediate.⁶¹

Morris et al. nel 1998 hanno definito il *neuroworsening* come uno o più tra i seguenti criteri:

- riduzione del GCS motorio di 2 o più punti;
- nuova perdita di reattività pupillare o sviluppo di una asimmetria pupillare ≥ 2 mm;
- deterioramento neurologico clinico o radiologico TC tale da necessitare di un immediato intervento.⁸¹

Nel 2019 la SIBICC ha modificato la definizione di *neuroworsening*: è sufficiente una variazione ≥ 1 sullo score motorio del GCS per definire il peggioramento neurologico nel paziente con trauma cranico severo. Sono inoltre state aggiunte nuove definizioni: nuovo deficit motorio focale, sindrome da erniazione, presenza della triade di Cushing che richiede un immediato intervento da parte del personale sanitario.

1.9 Outcome del trauma cranico

Come precisato all'inizio di questa trattazione, il trauma cranico è una "silenziosa epidemia". Tale espressione mette in luce le problematiche già espresse nel definire in maniera univoca il trauma cranico come entità, ma soprattutto vuole esprimere le sequele che questo evento lascia sulla popolazione in particolare in termini di disabilità. I pazienti che hanno subito un trauma cranico di entità moderata e severa necessitano al momento della dimissione dai reparti di degenza ospedaliera di una intensa riabilitazione neurologica e anche dal punto di vista respiratorio. Infatti, la prevenzione terziaria con misure complete di riabilitazione fisica, psicologica e professionale può ridurre le disabilità dovute a trauma cranico e di conseguenza migliorare la qualità della vita.²²

Il primo strumento di prognosi utile è il Glasgow Coma Scale, in particolare nella fase acuta in quanto permette di separare immediatamente i traumi cranici severi da quelli lievi, come già esposto in precedenza. La mortalità per un GCS di 15 è prossima allo 0%; la mortalità sale poi linearmente fino al 10% per un GCS di 9. La mortalità scende paradossalmente per un GCS di 7 e 8, risale al 20% per una GCS di 6 e aumenta fino quasi al 50% per un GCS di 3.⁸²

Un punteggio GCS assegnato dopo la rianimazione correla meglio con l'esito, nonostante il punteggio attribuito più di frequente è quello prima della rianimazione. Quest'ultimo, infatti, è correlato sia alla mortalità che all'esito funzionale dei pazienti con trauma cranico.

Il Glasgow Outcome Scale (GOS) presentato da Jennett e Bond nel 1975 definisce l'outcome globale dopo trauma cranico severo.⁸³ Questo score si compone di 5 categorie di outcome come presentato in tabella 2.

Glasgow Outcome Scale (GOS)	Glasgow Outcome Scale – Extended (GOSE)
1 = Morto	1 = Morto
2 = Stato vegetativo	2 = Stato vegetativo
3 = Disabilità severa	3 = Disabilità grave inferiore 4 = Disabilità grave superiore
4 = Disabilità moderata	5 = Disabilità moderata inferiore 6 = Disabilità moderata superiore
5 = Buon recupero	7 = Buon recupero inferiore 8 = Buon recupero superiore

Tabella 2: Glasgow Outcome Scale (GOS) e Glasgow Outcome Scale - Extended (GOSE)

Per circa 4 decenni, il Glasgow Outcome Scale – Extended (GOSE) è rimasto il parametro di scelta per la valutazione standard dei risultati dopo trauma cranico. Presentato nel 1979 per via delle criticità legate al GOS⁸⁴, lo score GOSE è un parametro di disabilità globale che non differenzia la disabilità determinata dal trauma cranico da quella dovuta a traumi extracranici.²

In uno studio, volto a verificare se ci fosse una qualche differenza tra i pazienti con esclusivo trauma cranico e pazienti con trauma cranico nel contesto del politrauma, è stato dimostrato che i pazienti con trauma cranico associato a politrauma sono a più alto rischio di avere disabilità a 3 e 6 mesi dall'evento rispetto ai pazienti con trauma cranico isolato.

I pazienti con politrauma avevano un trauma cranico di gravità maggiore. Tali pazienti, inoltre, tendono più frequentemente a peggiorare dai 3 ai 6 mesi dopo il trauma piuttosto che a migliorare.²

Da questi semplici score prognostici si è passati nel tempo a crearne di nuovi in modo tale da combinare insieme più parametri che hanno dimostrato una relazione con l'outcome.

In uno studio condotto da Steyerberg et al.⁸⁵ sono stati evidenziati i predittori più forti di outcome nel paziente con trauma cranico moderato e severo che sono rappresentati da: età, score motorio del GCS, reattività pupillare. Anche la presenza di lesioni alla TC ha un ruolo significativo nel definire l'outcome.

Altri parametri hanno invece un ruolo minore nel definire l'outcome del paziente con trauma cranico: glicemia, emoglobina, parametri della coagulazione.

Da questo studio è stato creato un calcolatore della prognosi a 6 mesi dal trauma cranico moderato - grave che sfrutta i parametri detti sopra. Il calcolo viene fatto al momento del ricovero del paziente.

Sono stati creati 3 modelli di complessità crescente come si può vedere nella figura a fianco (Core, Core + TC, Core + TC + Lab). Il Core è lo score prognostico di base basato sui 3 parametri principali (età – 14-99

anni -, score motorio del GCS, reattività pupillare – entrambe reagenti, una o nessuna), come si può vedere in figura 2. Il Core + TC aggiunge le scansioni TC, l'ipossia e l'ipotensione; con il Lab vengono aggiunti emoglobina e glicemia, quindi parametri di laboratorio.

Di seguito viene riportato un esempio, generato con dati casuali.

Admission Characteristics	Value
Core	
Age (14-99 years)	<input type="text"/>
Motor Score	[Select] ▼
Pupils	[Select] ▼
Core+CT	
Hypoxia	[Select] ▼
Hypotension	[Select] ▼
CT Classification	[Select] ▼
tSAH on CT	[Select] ▼
Epidural mass on CT	[Select] ▼
Core+CT+Lab	
Glucose (3-20 mmol/L)	<input type="text"/> mmol/L ▼
Hb (6-17 g/dL)	<input type="text"/> g/dL ▼

This model predicts outcome in the following patients:
Adults with head injury, Glasgow Coma Scale 12 or less.

Figura 2: Calcolatore della prognosi a 6 mesi dal trauma cranico moderato - severo. <http://www.tbi-impact.org/?p=impact/calc>

Prediction models for 6 month outcome after TBI

Admission Characteristics	Value
Core	
Age (14-99 years)	55
Motor Score	Abnormal Flexion
Pupils	One
Core+CT	
Hypoxia	No
Hypotension	Yes
CT Classification	Diffuse Injury III
tSAH on CT	No
Epidural mass on CT	Yes
Core+CT+Lab	
Glucose (54-360 mg/dL)	150 mg/dL
Hb (6-17 g/dL)	8 g/dL

Calculate Reset

This model predicts outcome in the following patients:
Adults with head injury, Glasgow Coma Scale 12 or less.

Figura 3: Esempio di dati per calcolare la prognosi di un trauma cranico.

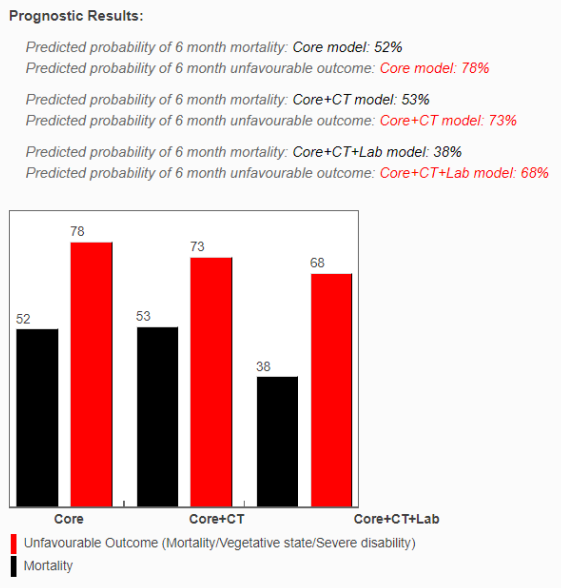


Figura 4: Grafici che mostrano la prognosi a 6 mesi di un trauma cranico.

Un altro studio conferma quanto detto sopra e cioè che l'età, il GCS all'arrivo e il Rotterdam CT score sono statisticamente correlati all'outcome, mentre il genere, la modalità del trauma e il tempo da quando avviene il trauma non sono correlati in maniera statisticamente significativa con l'outcome.⁸⁶

Anche il neuroworsening è un parametro utile per comprendere l'outcome del paziente con trauma cranico. In uno studio è stato dimostrato come i soggetti con neuroworsening erano candidati ad avere un outcome sfavorevole a 3 e 6 mesi.⁸⁷

Tutti questi score precedentemente esposti valutano la prognosi del trauma cranico dal momento in cui questo si è verificato e cioè in acuto. Esistono altri score prognostici che vengono usati quando i pazienti hanno recuperato una discreta consapevolezza o vigilanza.

Il Level of Cognitive Functioning è un indice predittivo dell'outcome funzionale in ambito cognitivo, ampiamente diffuso e utilizzato; misura la severità di compromissione dello stato di coscienza. La scala si compone di 8 item:

1. Nessuna risposta
2. Risposta generalizzata
3. Risposta localizzata
4. Confuso – agitato
5. Confuso – inappropriato

6. Confuso – appropriato
7. Automatico – appropriato
8. Finalizzato – appropriato

Nel 1979 è stato presentato il Galveston Orientation and Amnesia Test (GOAT); quest'ultimo ha un valore prognostico estremamente elevato. Valuta l'orientamento spazio – temporale e per le persone e sonda il ricordo dell'ultimo evento prima del trauma e del primo dopo il trauma. Si somministrano al paziente 10 domande che valutano l'amnesia post traumatica. Dal totale, che è 100, si sottraggono i punti per una eventuale risposta errata. Con un punteggio maggiore di 75 l'amnesia post – traumatica è considerata risolta.

In conclusione, quello che si può dedurre è che più grave è il trauma cranico, peggiore sarà la prognosi. La severità misurata con il GCS (principale fattore predittivo negativo a breve termine) ad 1 anno non aggiunge nulla. Il fatto di avere residui di deficit cognitivi o comportamentali a 6 mesi è il predittore sfavorevole più potente ai fini di un reintegro nel ruolo familiare o professionale.

1.10 Prevenzione del trauma cranico

La prevenzione del trauma cranico è un argomento che ha avuto grande importanza in passato e che continua ad averne ancora oggi. Nei decenni scorsi sono stati messi in atto provvedimenti atti proprio a ridurre l'incidenza di tale fenomeno in relazione soprattutto alle sequele che questo evento può dare. Questi interventi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria sono stati però del tutto insoddisfacenti nelle regioni a basso – medio reddito.

In linea generale, ci sono stati miglioramenti nella progettazione stradale e nella promozione di interventi di sicurezza come cinture di sicurezza, caschi per motocicli e seggiolini per bambini per ridurre il numero e la gravità del trauma cranico. Miglioramenti nella progettazione e nella costruzione di edifici, aree gioco e luoghi di lavoro insieme a una migliore supervisione dei genitori e degli operatori sanitari possono ridurre il numero di cadute sia tra i bambini che tra gli anziani. Le misure di prevenzione

della violenza finalizzate alla limitazione e alla disponibilità delle armi hanno fornito risultati positivi. I miglioramenti nella cura del trauma con soluzioni a basso costo basate sulla riduzione al minimo dell'intervallo di tempo tra l'infortunio e la cura, il triage e la gestione ospedaliera efficiente possono aiutare a ridurre ulteriormente gli esiti gravi del trauma cranico. Inoltre, come già riportato in precedenza, la prevenzione terziaria con misure complete di riabilitazione fisica, psicologica e professionale può ridurre le disabilità dovute a trauma cranico e di conseguenza migliorare la qualità della vita.^{19,22}

Poiché ad oggi le cause principali di trauma cranico sono le cadute e gli incidenti stradali e l'incidenza di tale fenomeno è ancora molto significativa è probabile che serviranno ulteriori provvedimenti in merito.

1.11 Morte cerebrale e donazione degli organi

In alcune circostanze il trauma cranico produce lesioni particolarmente gravi tali da determinare un irreversibile danno alle funzioni cerebrali fino al loro completo esaurimento. Da questa condizione può scaturire la possibilità che il paziente in stato di morte cerebrale diventi potenziale donatore di organi.

Morte cerebrale

L'accertamento di morte, in Italia, è normato dalla legge 29 Dicembre 1993, n. 578 ("Norme per l'accertamento e la certificazione di morte"), entrata in vigore il 23 Gennaio 1994. Tale legge definisce la morte non più in senso biologico con la triade di Bichat (cessazione delle funzioni cardiaca, respiratoria e nervosa), ma la definisce dal punto di vista legale.

Pertanto, secondo quanto riportato dall'articolo 1 della suddetta legge, *la morte si identifica con la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo*, quindi della corteccia, del tronco encefalico e del midollo spinale.⁸⁸

L'articolo 2, comma 2, afferma che *la morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche sottoposti a misure rianimatorie si intende avvenuta quando si verifica la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo ed è accertata con le modalità clinico –*

strumentali definite con decreto emanato dal Ministro della Sanità, decreto del 1994, aggiornato poi nel 2008.

Secondo l'articolo 2, comma 1 del Decreto 11 Aprile 2008, il medico anestesista rianimatore che ha in cura il paziente, constatata l'assenza delle funzioni cerebrali, e cioè:

- assenza dello stato di vigilanza e di coscienza, dei riflessi del tronco encefalico e del respiro spontaneo;
- assenza di attività elettrica cerebrale;
- assenza di flusso ematico encefalico (in particolari situazioni quali: *bambini di età inferiore ad 1 anno, presenza di farmaci depressori del sistema nervoso di grado tale da interferire sul quadro clinico – strumentale complessivo, situazioni cliniche che non consentono una diagnosi eziopatogenetica certa o che impediscono l'esecuzione dei riflessi del tronco encefalico, del test di apnea o la registrazione dell'attività elettrica cerebrale*),

ha l'obbligo di comunicare immediatamente alla Direzione Sanitaria la presenza di questa situazione.

Nel momento in cui si procede alla prima valutazione delle funzioni encefaliche e successivamente durante l'accertamento vero e proprio è necessario che non ci siano alterazioni dell'omeostasi termica, cardio-circolatoria, respiratoria, endocrino-metabolica, di grado tale da interferire sul quadro clinico e strumentale complessivo.

L'accertamento di morte cerebrale nei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie viene effettuato da un collegio medico nominato dalla Direzione Sanitaria.

Il collegio è composto da:

- medico legale (o, in mancanza, da un medico della direzione sanitaria o da un anatomopatologo);
- medico anestesista rianimatore (diverso da colui che ha in cura il paziente e che ha comunicato alla Direzione Sanitaria la presenza in Terapia Intensiva di un paziente in stato di morte cerebrale);
- medico neurofisiopatologo (o, in mancanza, un neurologo o un neurochirurgo esperti in elettroencefalografia).

Tuttavia, l'accertamento della morte è del tutto indipendente dalla volontà e dalla possibilità, o meno, di donare gli organi e costituisce un atto medico sempre dovuto per l'elevato valore clinico, etico, sociale e legale. Tale processo serve a definire in maniera univoca l'irreversibile perdita delle funzioni cerebrali del paziente, nonostante quest'ultimo possa essere mantenuto in vita con un adeguato supporto cardiocircolatorio e respiratorio in un reparto di Terapia Intensiva.

Il periodo di osservazione del cadavere non deve essere inferiore a 6 ore (articolo 2, comma 4, legge n.578/93).

Il collegio medico, nominato dalla Direzione Sanitaria, si riunisce due volte, all'inizio e alla fine delle 6 ore e procede alla valutazione della presenza o assenza delle funzioni cerebrali con le modalità descritte. Constatata l'assenza delle suddette funzioni il paziente viene dichiarato deceduto nell'ora in cui è iniziato l'accertamento di morte e cioè la prima volta che il collegio medico si è riunito.

Pertanto, *la morte è accertata quando sia riscontrata, per il periodo di osservazione previsto, la contemporanea presenza delle seguenti condizioni:*

- *assenza dello stato di vigilanza e di coscienza;*
- *assenza dei riflessi del tronco encefalico: riflesso fotomotore, riflesso corneale, reazioni a stimoli dolorifici portati nel territorio d'innervazione del trigemino, risposta motoria nel territorio del facciale allo stimolo doloroso ovunque applicato, riflesso oculo vestibolare, riflesso faringeo, riflesso carenale;*
- *assenza di respiro spontaneo con valori documentati di CO₂ arteriosa non inferiori a 60 mmHg e pH ematico non superiore a 7,40, in assenza di ventilazione artificiale;*
- *assenza di attività elettrica cerebrale, documentata da EEG;*
- *assenza di flusso ematico encefalico preventivamente documentata nelle situazioni particolari.* ⁸⁹

Donazione degli organi

Al termine dell'accertamento della morte cerebrale, i medici dovranno valutare la possibilità di prelevare gli organi e tessuti a scopo di trapianto accertando la presenza o meno di una manifestazione in vita della volontà di donazione, generalmente consultando il sistema informativo trapianti (SIT). In assenza di espressione di volontà, la donazione

può avvenire se i familiari aventi diritto a donare non si oppongono nei tempi prescritti. I medici dovranno, solo dopo aver comunicato ai familiari la morte, intraprendere il colloquio inerente la possibilità di donazione.⁹⁰

2. IPOTESI DELLO STUDIO

Il presente studio nasce con l'intento di fornire, innanzitutto, una descrizione circa la quota di soggetti che arrivano al Dipartimento di Emergenza e Accettazione di II livello della regione Marche con diagnosi di trauma cranico. I dati ottenuti verranno successivamente comparati con quelli presenti in letteratura.

Tale studio nasce, inoltre, dalla volontà di fornire informazioni circa la gestione del trauma cranico moderato – severo in Terapia Intensiva, facendo riferimento alle Linee Guida del Brain Trauma Foundation evidenziando in ultima analisi i parametri predittivi di outcome e confrontandoli con quelli già riconosciuti dalla letteratura.

3. OBIETTIVO DELLO STUDIO

3.1 Obiettivo principale

Lo studio si pone come primo obiettivo quello di descrivere la quota di traumi cranici che, dopo essere stati centralizzati nel DEA di II livello della regione Marche, sono stati gestiti in Terapia Intensiva.

3.2 Obiettivi secondari

Secondariamente, lo studio si propone di:

- descrivere le caratteristiche demografiche, anamnestiche e cliniche dei pazienti che, con diagnosi di trauma cranico, sono stati ammessi in Terapia Intensiva;
- descrivere la proporzione di soggetti deceduti in terapia intensiva dopo essere stati ammessi con diagnosi di trauma cranico;
- descrivere la durata media in giorni della degenza in Terapia Intensiva, il GCS alla dimissione e la destinazione presso altri reparti;
- confrontare le caratteristiche cliniche dei pazienti sopravvissuti con quelle dei soggetti deceduti in Terapia Intensiva, valutando ulteriormente la quota di pazienti deceduti rispetto ai sopravvissuti.

4. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale retrospettivo monocentrico.

4.1 Popolazione dello studio

La popolazione dello studio è costituita da tutti i pazienti centralizzati nel DEA di II livello della regione Marche con diagnosi di trauma cranico e successivamente ammessi in Terapia Intensiva.

4.2 Setting dello studio

Dipartimento di Emergenza e Accettazione

SOD Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore

4.3 Criteri di selezione per l'arruolamento

I pazienti sono stati considerati idonei per l'arruolamento allo studio se presentavano tutti i criteri di inclusione e nessun criterio di esclusione.

4.3.1 Criteri di inclusione

Pazienti di età ≥ 18 anni con diagnosi di trauma cranico centralizzati nel DEA di II livello della regione Marche

4.3.2 Criteri di esclusione

Età < 18 anni

5. MATERIALI E METODI

Dai verbali del Pronto Soccorso dei pazienti centralizzati nel DEA di II livello della regione Marche sono stati reclutati consecutivamente e in maniera retrospettiva tutti i pazienti con diagnosi di trauma cranico nel periodo Gennaio 2022 – Dicembre 2022 che presentavano tutti i criteri di inclusione e nessun criterio di esclusione. Successivamente, di tali pazienti si è provveduto a studiare coloro che venivano ammessi alla Terapia Intensiva. I dati relativi ai singoli pazienti sono stati raccolti oltre che dai verbali di Pronto Soccorso, anche dal software gestionale per gli esami radiologici e di laboratorio e dalla cartella clinica elettronica utilizzata presso la Clinica di Anestesia e Rianimazione

Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore. Data la natura retrospettiva dello studio, non si è reso necessario raccogliere il consenso informato dai pazienti reclutati.

5.1 Variabili registrate

Per la parte relativa al Pronto Soccorso sono state registrate le seguenti variabili:

- Età
- Sesso
- Data di ammissione al Pronto Soccorso
- Modalità di arrivo al Pronto Soccorso
- Dinamica del trauma cranico
- Glasgow Coma Scale all'arrivo al Pronto Soccorso
- Presenza o assenza di lesioni alla TC
- Reparto di destinazione od osservazione e ritorno al domicilio
- Necessità di intervento chirurgico relativo al trauma cranico

Nella parte relativa allo studio dei pazienti ammessi in Terapia Intensiva le variabili registrate sono le seguenti:

➤ Dati generali relativi al paziente:

- Data di ammissione in Terapia Intensiva
- Sesso
- Età
- Peso (Kg)
- Altezza (cm)
- Body Mass Index (BMI – Kg/m²)
- Anamnesi patologica remota (comorbidità relative a ipertensione, fibrillazione atriale, diabete, insufficienza renale cronica, BPCO/asma, malattie neurologiche, malattie psichiatriche)
- Charlson Comorbidity Index
- Dipendenza da sostanze o alcool
- Stato funzionale pre – ammissione
- Intubazione prima dell'ingresso in Terapia Intensiva
- Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II all'ammissione in Terapia Intensiva

- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) score all'ammissione in Terapia Intensiva

➤ Variabili relative all'ingresso in Terapia Intensiva

- Rotterdam CT score
- Glasgow Coma Scale
- Reattività pupillare alla luce (presenza o assenza del riflesso fotomotore)
- Presenza o assenza di anisocoria
- Presenza o assenza di midriasi
- Presenza di monitoraggio della pressione intracranica (PIC) e valore peggiore di PIC e controllo della PPC
- Necessità di terapia chirurgica per la ipertensione endocranica (decompressiva e posizionamento di drenaggio ventricolare esterno – DVE)
- Necessità di terapia medica per la ipertensione endocranica (mannitolo e soluzione salina ipertonica)
- Numero di farmaci per la sedazione
- Controllo della CO2

➤ Variabili registrate nelle 24h, 72h e 7 giorni dal trauma cranico:

- Glasgow Coma Scale
- Stato pupillare (reattività pupillare alla luce, anisocoria, midriasi)
- Comparsa di neuroworsening
- Terapia effettuata per il controllo della pressione intracranica
- Farmaci richiesti per la sedazione, scala RASS e presenza o assenza di agitazione nel paziente
- Profilassi antiepilettica
- Controllo della CO2
- Episodi di ipossia, iperossia, ipotensione, ipoglicemia, iponatriemia, ipernatriemia
- Necessità di trasfusioni

➤ Variabili registrate alla dimissione

- Durata della degenza in Terapia Intensiva
- Paziente deceduto o sopravvissuto
- Se sopravvissuto: GCS alla dimissione e reparto di destinazione

6. ASPETTI ETICI

Il presente studio è stato condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche.

7. ANALISI STATISTICA

Per eseguire l'analisi statistica è stato utilizzato il software STATA 17.0 BE – Basic Edition (StataCorp, Texas, USA).

La distribuzione delle variabili categoriche è stata espressa come frequenza assoluta e percentuale.

Le variabili numeriche sono state presentate come media \pm deviazione standard, quando queste hanno distribuzione normale, o come mediana (range interquartile), se le variabili non hanno distribuzione normale. La normalità della distribuzione è stata testata utilizzando il test di Shapiro – Wilk.

Per il confronto tra le variabili categoriche tra due gruppi è stato usato il test del Chi – quadrato o il test di Fisher, come appropriato.

Per il confronto tra variabili numeriche tra due gruppi è stato usato il test t di Student o il Mann – Whitney U test, in base alla distribuzione delle variabili.

Per ogni test statistico condotto, una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa.

7.1 Dimensione del campione

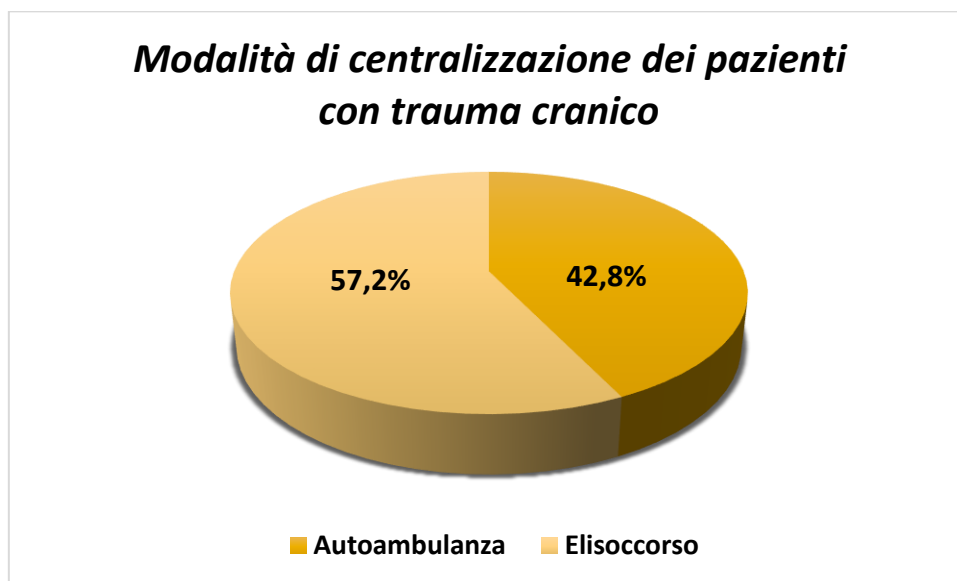
Per lo studio sono stati arruolati i pazienti che presentavano tutti i criteri di inclusione e nessun criterio di esclusione a partire da Gennaio 2022 fino a Dicembre 2022.

Data la natura puramente descrittiva dello studio non si è reso necessario procedere allo studio della dimensione del campione.

8. RISULTATI

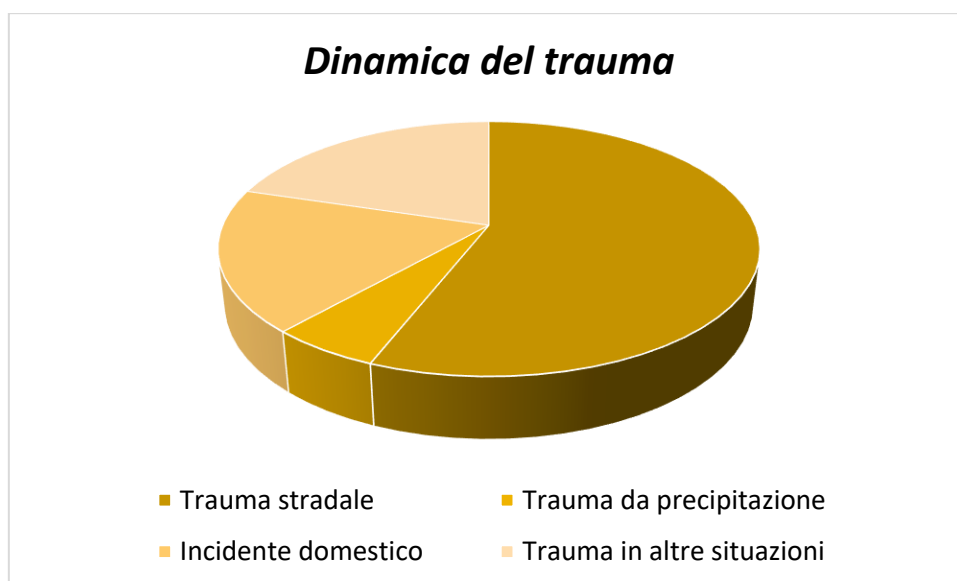
Nel periodo compreso tra Gennaio e Dicembre 2022 sono stati ammessi nel pronto soccorso del DEA di II livello della Regione Marche 409 pazienti con diagnosi di trauma cranico. Di questi 175 (42.8 %) sono stati centralizzati mediante autoambulanza, 234 (57.2 %) mediante elisoccorso. *Grafico 1.*

Grafico 1. Pie chart rappresentante la modalità di centralizzazione dei pazienti con trauma cranico.



Per quello che riguarda la dinamica del trauma, descritta nel verbale del pronto soccorso, è emerso come 229 (56 %) pazienti avessero subito un trauma stradale, 23 (5.6 %) un trauma da precipitazione, 74 (18.1 %) un incidente domestico, 83 (20.3 %) un trauma in altre situazioni, diverse da quelle precedentemente elencate. *Grafico 2.*

Grafico 2. Pie chart rappresentante la dinamica del trauma



Dei 409 pazienti, 181 (44.2 %) avevano TC encefalo negativa per lesioni acute, mentre in 224 (54.8 %) era positiva. In 4 pazienti (1 %) non era riportato il dato. L'età mediana era di 55 [36 – 72] anni e 296 (72.4 %) pazienti erano maschi. Il valore mediano di GCS era di 15 [14 – 15] punti.

Per quello che riguarda il reparto di destinazione di questi pazienti, 154 (37.6 %) sono stati tenuti in osservazione breve al pronto soccorso e poi dimessi a domicilio, 162 (39.6 %) sono stati trasferiti in reparti sub-intensivi, 90 (22 %) sono stati trasferiti in terapia intensiva. Per 3 (0.8 %) non è stato possibile recuperare il dato.

Dei 409 pazienti totali, solo 17 (4.2 %) hanno subito un intervento neurochirurgico prima di venire ricoverati nel reparto di destinazione.

Dei 90 pazienti trasferiti in terapia intensiva, 53 (58.8 %) sono stati ricoverati nella Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore. Le caratteristiche demografiche, anamnestiche e cliniche dei pazienti all'ammissione sono presentate in *Tabella 3*.

Tabella 3. Caratteristiche demografiche e cliniche all'ammissione della popolazione in studio.

Caratteristiche	Pazienti (n. 53)
Maschi, n (%)	42 (79.2)
Età, anni	57.5 ± 20.6
Peso, kg	78.6 ± 15.4
Altezza, cm	175.3 ± 8.3
BMI, kg/m ²	25.4 ± 3.6
Comorbidità, n (%)	
Ipertensione Arteriosa	16 (30.2)
Scompenso Cardiaco	2 (3.8)
Fibrillazione Atriale	3 (5.6)
Diabete Mellito tipo II	7 (13.2)
BPCO	1 (1.9)
Insufficienza renale cronica	0 (0)
Malattie neurologiche	2 (3.8)
Malattie psichiatriche	8 (15.1)
<i>Charlson Comorbidity Index</i> , punti	2 [0 – 4]
Storia pregressa di etilismo/abuso sostanze stupefacenti, n (%)	12 (22.6)
Stato funzionale pre-ammissione, n (%)	
<i>In salute e indipendente</i>	51 (96.2)
<i>Parzialmente dipendente</i>	2 (3.8)
<i>Completamente dipendente</i>	0 (0)
<i>Non noto</i>	0 (0)
Intubati all'ingresso, n (%)	49 (92.5)
<i>SAPS II</i> , punti	43.7 ± 15.1
<i>APACHE</i> , punti	18.9 ± 6.5
<i>Rotterdam CT score</i> , punti	3.4 ± 1.1
<i>GCS</i> , punti	8.3 ± 3.6

Dati presentati come frequenze assolute e percentuali, media ± deviazione standard, mediana [range interquartile]. BMI= Body Mass Index; BPCO= broncopneumopatia cronica ostruttiva

Dei 53 pazienti considerati, 42 (79.2 %) erano di sesso maschile. L'età media era di 57.5 ± 20.6 anni, mentre il valore mediano di BMI era 25.4 ± 3.6 di kg/m^2 .

Tra le comorbidità, l'ipertensione arteriosa era presente in 16 pazienti (30.2 %), le malattie neurologiche in 2 (3.8 %), le malattie psichiatriche in 8 (15.1 %). Il valore mediano del *Charlson Comorbidity Index* era di 2 [0 – 4] punti. Una storia pregressa di etilismo/abuso sostanze stupefacenti era presente in 12 (22.6 %) pazienti. Per quello che riguarda lo stato funzionale pre-trauma, 51 pazienti (96.2 %) erano in salute ed indipendenti; mentre 2 (3.8 %) erano parzialmente dipendenti (ovvero, incapaci di deambulare autonomamente). All'ingresso in terapia intensiva, 49 pazienti (92.5 %) erano già intubati; il valore medio di SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*) II era di 43.7 ± 15.1 punti e quello dell'APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) era di 18.9 ± 6.5 punti. Il Rotterdam CT score medio era di 3.4 ± 1.1 punti; mentre il GCS medio pre-intubazione era di 8.3 ± 3.7 punti.

In 44 pazienti (83 %) il riflesso fotomotore era conservato all'ammissione in terapia intensiva, 12 pazienti (22.6 %) presentavano anisocoria; mentre, 6 pazienti (11.3 %) presentavano midriasi.

Dei 53 pazienti, 10 (18.9 %) sono deceduti in terapia intensiva. Le caratteristiche cliniche dei due gruppi di pazienti, *Sopravvissuti* e *Non-sopravvissuti*, sono presentate in *Tabella 4*.

Tabella 4. Caratteristiche cliniche dei due gruppi di pazienti

Caratteristiche	Sopravvissuti (n = 43)	Non-sopravvissuti (n = 10)	p-value*
Età, anni	55.1 ± 19.4	67.7 ± 23.8	0.08
Maschi, n (%)	33 (76.7)	9 (90)	0.66
<i>Charlson Comorbidity Index</i> , punti	2 [0 – 3]	3.5 [0 – 4]	0.28
SAPS II, punti	40.6 ± 14.1	57 ± 12.2	< 0.01
APACHE, punti	18 ± 6.4	22.8 ± 5.7	0.03

Rotterdam CT score, punti	3.1 ± 0.9	4.5 ± 0.7	< 0.01
GCS, punti	8.8 ± 3.5	6.4 ± 3.5	0.05
Riflesso fotomotore conservato all'ammissione, n (%)	39 (90.7)	5 (50)	< 0.01
Anisocoria all'ammissione, n (%)	9 (20.9)	3 (30)	0.67
Midriasi all'ammissione, n (%)	2 (4.6)	4 (40)	< 0.01

*Dati presentati come frequenze assolute e percentuali, media ± deviazione standard o mediana [range interquartile]. *test t di Student o Mann-Whitney U test, come appropriato. Test del Chi-Quadrato o test di Fisher, come appropriato*

SAPS II = Simplified Acute Physiology Score; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS = Glasgow Coma Scale

Dal confronto tra i due gruppi, sono emerse differenze significative nelle caratteristiche cliniche dei pazienti all'ammissione in terapia intensiva. È emerso come nel gruppo *Non-sopravvissuti* i valori medi di SAPS II e di APACHE fossero significativamente più elevati rispetto a quelli del gruppo *Sopravvissuti* (rispettivamente, 57 ± 12.2 punti vs 40.6 ± 14.1 punti, p-value < 0,01, e 22.8 ± 5.7 punti vs 18 ± 6.4 punti, p-value = 0.03). Alla stessa maniera, il Rotterdam CT score era significativamente più elevato nel gruppo *Non-sopravvissuti* rispetto al gruppo *Sopravvissuti* (4.5 ± 0.7 punti vs 3.1 ± 0.9 punti, p-value < 0.01). Il GCS score era significativamente inferiore nel gruppo *Non-Sopravvissuti* rispetto al gruppo dei *Sopravvissuti*, 6.4 ± 3.5 punti vs 8.8 ± 3.5 punti, p = 0.05. Sempre nel gruppo dei *Non-Sopravvissuti* è stata osservata una proporzione significativamente inferiore di pazienti con riflesso fotomotore conservato (50 % vs 90.7 % nel gruppo dei

Sopravvissuti, $p < 0.01$) e una proporzione significativamente maggiore di pazienti con midriasi (40 % vs 4.6 % nel gruppo dei *Sopravvissuti*, $p < 0.01$).

È stata osservata, tra i due gruppi di pazienti, una differenza significativa nella proporzione di soggetti andati incontro a *neuroworsening* nei primi 7 giorni di degenza (50% nel gruppo *Non-sopravvissuti* vs 25.6 % nel gruppo *Sopravvissuti*, $p = 0.01$).

È emersa una differenza significativa nella durata della degenza in terapia intensiva tra i due gruppi di pazienti: 13 [8 – 25] giorni nel gruppo *Sopravvissuti* vs 5.5 [3 – 7] giorni nel gruppo *Non-sopravvissuti*, $p < 0.01$.

Tra i pazienti sopravvissuti, il GCS mediano alla dimissione era di 11 [7 – 15] punti, significativamente differente rispetto al valore pre-ammissione 8 [7 – 12], $p < 0.01$. Di questi pazienti, alla dimissione, 13 (30.2 %) sono stati trasferiti in un reparto ordinario, 8 (18.6 %) in una struttura riabilitativa, 22 (51.2 %) in un'altra unità di terapia intensiva, *Grafico 3*.

Grafico 3. Pie chart rappresentante il reparto di destinazione dopo la dimissione dalla terapia intensiva.



9. DISCUSSIONE

Il presente studio di natura osservazionale retrospettiva ha avuto come obiettivo, in prima battuta, quello di descrivere la proporzione di pazienti che sono stati ammessi presso la Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore con diagnosi di trauma cranico e che ancor prima erano stati centralizzati presso il DEA di II livello della Regione Marche.

Nel periodo compreso tra Gennaio 2022 e Dicembre 2022 tra i pazienti centralizzati nel DEA di II livello della Regione Marche la maggior parte di coloro che hanno riportato trauma cranico sono stati centralizzati mediante elisoccorso. Gli incidenti stradali sono risultati essere la principale causa di trauma cranico in suddetti pazienti. Inoltre, una quota particolarmente abbondante di tali pazienti era di sesso maschile. L'età mediana si è attestata a 55 anni.

La maggior parte dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di trauma cranico lieve, presentando un GCS di 14 o 15 punti. Circa la metà dei pazienti con diagnosi di trauma cranico non presentava lesioni acute alla prima scansione TC post trauma.

Della totalità dei pazienti presi in esame una quota esigua ha subito un intervento di neurochirurgia prima di essere ricoverato nel reparto di destinazione.

Una percentuale minima rispetto al totale dei pazienti ammessi al Pronto Soccorso è stata ricoverata presso la Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore con diagnosi di trauma cranico moderato o grave ($GCS \leq 12$). Alcuni pazienti destinati ad una Unità di Terapia Intensiva non sono però afferiti al nostro reparto, ma in altri dello stesso Presidio Ospedaliero.

Si riconferma la quota preponderante di soggetti di sesso maschile anche in Terapia Intensiva.

I pazienti ammessi presso la Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore erano pazienti giovani – adulti e adulto - anziani.

Tali pazienti, secondo quanto evidenziato dal Charlson Comorbidity Index avevano in media due comorbidità tra quelle presente in considerazione (Ipertensione Arteriosa, Scompenso Cardiaco, Fibrillazione Atriale, Diabete Mellito tipo II, BPCO, Insufficienza

renale cronica, Malattie neurologiche, Malattie Psichiatriche). La più frequente comorbidità presente in questi pazienti è stata l'ipertensione arteriosa.

Dei pazienti ammessi presso la nostra Unità di Terapia Intensiva, meno della metà è risultata positiva per alcool o abuso di sostanze stupefacenti al momento del trauma.

Quasi la totalità dei pazienti prima di subire trauma cranico risultava completamente in salute e indipendente, pochissimi erano parzialmente dipendenti.

Inoltre, quasi tutti i pazienti all'ammissione in Terapia Intensiva presentavano già intubazione orotracheale.

Tutti i pazienti considerati nello studio avevano una TC positiva per lesioni acute; il Rotterdam CT score era almeno superiore a 2.

Dal confronto tra i pazienti *Sopravvissuti* e i *Non sopravvissuti* sono emerse delle differenze statisticamente significative tra i due gruppi analizzati.

Innanzitutto, il primo dato da evidenziare è l'assenza di una differenza statisticamente significativa in termini di età tra i pazienti sopravvissuti e quelli deceduti in Terapia Intensiva.

Non c'è una differenza statisticamente significativa neanche in termini di sesso tra il gruppo dei pazienti sopravvissuti e non – sopravvissuti.

Analogamente, non c'è una differenza statisticamente significativa tra il Charlson Comorbidity Index tra i due gruppi.

Al momento dell'ammissione in Terapia Intensiva il gruppo di pazienti sopravvissuti presentava un GCS significativamente maggiore rispetto al gruppo di pazienti non – sopravvissuti. In aggiunta, il gruppo dei sopravvissuti aveva un punteggio al Rotterdam CT score significativamente inferiore rispetto al gruppo dei non – sopravvissuti. Pertanto, nei pazienti non – sopravvissuti, già all'ingresso in Terapia Intensiva c'era una evidenza di lesione cerebrale più grave.

La severità del quadro clinico al momento del ricovero in Terapia Intensiva era significativamente maggiore nel gruppo di pazienti non – sopravvissuti; questo è dimostrato dagli score SAPS II e APACHE i quali avevano punteggi significativamente più alti nel gruppo dei pazienti non – sopravvissuti.

Un ulteriore elemento da sottolineare è la proporzione significativamente più elevata di pazienti con riflesso fotomotore conservato all'ammissione in Terapia Intensiva nel gruppo di pazienti sopravvissuti rispetto ai non sopravvissuti; dall'altra parte è importante evidenziare la quota di soggetti in midriasi all'ammissione significativamente maggiore nel gruppo dei pazienti non – sopravvissuti rispetto a quelli sopravvissuti. Tali dati avvalorano ulteriormente il fatto che già all'ingresso ci fosse, nel gruppo dei pazienti non – sopravvissuti, una gravità del quadro maggiore già dimostrata all'imaging TC.

Non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa in relazione alla presenza di anisocoria all'atto del ricovero in Terapia Intensiva.

Il presente studio ha analizzato anche l'andamento delle condizioni cliniche dei pazienti ricoverati presso la Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore nell'arco dei primi 7 giorni di degenza. È emersa, in particolare, una differenza statisticamente significativa tra i soggetti che nei primi 7 giorni sono andati incontro a neuroworsening rispetto a quelli che non hanno manifestato questo peggioramento clinico. Nel gruppo dei pazienti non – sopravvissuti c'è stata una proporzione di pazienti molto maggiore che sono andati incontro a neuroworsening rispetto al gruppo dei pazienti sopravvissuti.

Nel gruppo dei pazienti non – sopravvissuti la durata media della degenza in Terapia Intensiva è stata inferiore rispetto ai pazienti che appartengono al gruppo dei sopravvissuti. Tale differenza si è rivelata, appunto, statisticamente significativa.

Nel gruppo dei pazienti sopravvissuti, il GCS mediano alla dimissione era differente rispetto a quello al momento dell'ammissione. In particolare, alla dimissione il GCS risultava significativamente maggiore rispetto a quello di ingresso, ad indicare un miglioramento clinico del paziente che veniva dimesso dalla Terapia Intensiva. Nonostante il miglioramento clinico, la gran parte dei pazienti dimessi sono stati trasferiti in altre Terapie Intensive degli Ospedali del territorio.

Risulta pertanto evidente, da queste brevi considerazioni, che il trauma cranico, in particolare quello moderato – severo, produce degli esiti neurologici significativi nei

pazienti che lo subiscono. È da notare infatti che la gran parte dei pazienti che sono stati dimessi dalla Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore siano stati poi ricoverati in altre Terapie Intensive degli ospedali del territorio o destinati a strutture riabilitative, a dimostrazione del fatto che, nonostante fosse stata trattata la fase acuta del trauma, questi pazienti avessero ulteriore necessità di cure avanzate.

Ad oggi, la letteratura presente sul trauma cranico non è ancora del tutto concorde nel definire l'incidenza di questa problematica. I tassi di incidenza sono estremamente variabili tra i vari Paesi del Mondo e in particolare abbiamo una differenza significativa tra i paesi ad alto reddito e quelli a medio – basso reddito.⁸ Nella nostra esperienza i traumi cranici rilevati nell'arco di un anno sono stati 409. Poiché sono stati presi in considerazione solo quelli ammessi al DEA di II livello della Regione Marche non è stato possibile fare una stima veritiera dell'incidenza di questo fenomeno sul territorio nazionale. Di questi, il 22% hanno necessitato di alta intensità di cure, avendo un trauma cranico moderato – severo.

Anche per quanto riguarda la mortalità non ci sono dati uniformi, ma si differenziano sempre in relazione al setting in cui il trauma cranico viene gestito. In uno studio condotto in Cina su 13.627 pazienti con diagnosi di trauma cranico la mortalità dopo 30 giorni dal trauma si attesta al 5% e a 90 giorni dal trauma al 10%.⁹¹ Questo tipo di valutazione non è stato possibile effettuarla sui nostri dati in quanto non sono stati raccolti i dati dopo la dimissione del paziente dalla nostra Unità di Terapia Intensiva.

Nel nostro studio la mortalità dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva con diagnosi di trauma cranico moderato - severo si è attestata al 18,8%. Un dato analogo (18.8%) viene riportato nello studio di Whitney et al.⁹² i quali hanno studiato la mortalità pre – ospedaliera e intra ospedaliera dei pazienti con trauma cranico moderato – severo nel periodo di tempo compreso tra il 2008 e il 2014.

Nello studio condotto da Udekwu et al. la mortalità per trauma cranico era del 14,1%.⁸²

Nello stesso studio⁹¹ sopra citato condotto in Cina, emerge come la causa principale di trauma cranico ad oggi siano gli incidenti stradali; fino al 50% dei pazienti con trauma cranico ha subito un incidente stradale. Nel nostro studio questa percentuale è

sovrapponibile, attestandosi al 56%. Questo dato è dovuto anche al fatto che la coorte che abbiamo analizzato ha un'età media di 57.5 anni e quindi non particolarmente anziana. Infatti, come dimostrano diversi studi in letteratura²², nei soggetti anziani la principale causa di trauma cranico sono le cadute. Questa variazione di tendenza si sta verificando ormai da anni per via dell'invecchiamento della popolazione mondiale.

Il sesso maschile è quello maggiormente rappresentato nel nostro studio; fino all'80% dei pazienti ammessi in Terapia Intensiva con diagnosi di trauma cranico moderato – severo erano uomini. Questo dato è in linea con numerosi studi: lo studio Cinese mostra come in Terapia Intensiva il 77% dei soggetti con trauma cranico sia di sesso maschile.⁹¹ In uno studio volto a valutare le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva con trauma cranico ben l'85% dei pazienti erano di sesso maschile.⁹³ Il fatto che il sesso maschile sia quello maggiormente rappresentato nell'ambito del trauma cranico potrebbe dipendere dalle attività e dai lavori prevalentemente svolti dalla popolazione maschile rispetto alla popolazione femminile.

Il 92,5% dei pazienti ammessi alla Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore erano già stati intubati in sala emergenze. Questo è un dato significativo che evidenziava già la gravità del trauma e la necessità di proteggere le vie aeree, data l'impossibilità del paziente di farlo autonomamente, visto il danno cerebrale. Il GCS medio all'ammissione, infatti, era di 8.3 ± 3.6 . Tra le indicazioni all'intubazione orotracheale c'è il $GCS \leq 8$.

In questo studio abbiamo cercato non solo di descrivere le caratteristiche demografiche, cliniche e radiologiche ma anche e soprattutto di definire quali fossero i fattori differenti tra i pazienti sopravvissuti e i non – sopravvissuti ricoverati in Terapia Intensiva con trauma cranico moderato - severo.

L'età nella maggioranza degli studi presenti in letteratura viene evidenziata come elemento predittivo di outcome.⁹¹

Al contrario, nel nostro studio, confrontando i due gruppi di pazienti sopravvissuti e non – sopravvissuti, l'età non è risultata differente in maniera statisticamente significativo tra

i due gruppi. È pur vero, però, che nel gruppo dei pazienti sopravvissuti l'età media (55.1 anni) è simile alla età media (57.5 anni) di tutti i pazienti ammessi in Terapia Intensiva. Nel gruppo dei pazienti non – sopravvissuti, invece, l'età media è di 67.7 anni; questo indica comunque che ci sia un trend che ci porta a pensare che con l'aumentare dell'età anche la mortalità aumenti.

Il dato più rilevante che abbiamo trovato riguarda la gravità del quadro clinico all'ingresso in Terapia Intensiva. Nello specifico i valori degli score SAPS II e APACHE nel gruppo dei pazienti non – sopravvissuti erano più elevati rispetto al gruppo dei sopravvissuti.

Il SAPS II è uno score che stima la mortalità dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva, comparabile all'altro score che abbiamo preso in considerazione, l'APACHE.^{94,95} Questi due score prendono in considerazione alcuni parametri demografici, clinici e laboratoristici. Tanto più il punteggio è alto, tanto maggiore è il rischio di mortalità.

Analogamente il Rotterdam CT score mostrava un punteggio in media più alto nei pazienti non – sopravvissuti rispetto ai sopravvissuti; maggiore è tale punteggio più gravi saranno le lesioni intracraniche valutate alla prima scansione TC post trauma. Ciò significa che un punteggio più alto correla con una maggiore mortalità come già precedentemente dimostrato da uno studio pubblicato nel 2005 che ha validato questo score come strumento in grado di definire l'outcome del trauma cranico a 6 mesi.²⁹ Ad un punteggio di 1 la mortalità a 6 mesi è dello 0%; ad un punteggio di 6 la mortalità a 6 mesi è del 61%.

Il GCS all'ammissione era di due punti inferiore nel gruppo di pazienti non – sopravvissuti rispetto al gruppo dei pazienti sopravvissuti in Terapia Intensiva. Pertanto, il GCS potrebbe rappresentare un parametro significativo per l'outcome; tanto più basso risulta a seguito del trauma tanto peggiore sarà la prognosi del paziente, con una minore possibilità di recupero del paziente e inoltre una maggiore mortalità. Questo è in linea con gli studi in letteratura dove viene specificato che ad oggi il GCS non viene più solo utilizzato per dare una descrizione dello stato di coscienza del paziente ma anche come fattore predittivo di outcome e di stato di coma.²⁵

In linea con lo studio condotto da Gao et al.⁹¹ abbiamo osservato nel nostro studio come anche una alterazione del riflesso fotomotore e la presenza di midriasi all'ingresso in Terapia Intensiva fossero correlati ad un peggiore outcome del paziente. Nel gruppo dei

pazienti sopravvissuti il riflesso fotomotore nel 90% dei casi era conservato mentre nel 50% dei pazienti non – sopravvissuti era alterato.

Il riflesso fotomotore è di competenza del terzo nervo cranico che potrebbe risultare compresso, stirato o addirittura danneggiato in corso di trauma cranico per la presenza di sanguinamenti intracranici con conseguente effetto massa. L'alterazione della reazione pupillare alla luce pertanto ci indica che si stanno verificando delle alterazioni specifiche all'interno della scatola cranica che possono coinvolgere questo nervo cranico. Questo fenomeno potrebbe avere la sua genesi anche nelle alterazioni neuronali che si producono in corso di trauma cranico.

Allo stesso modo la presenza di midriasi fissa areflessica è un parametro significativo in termini di outcome. La presenza di midriasi all'ammissione in Terapia Intensiva è un fattore prognostico fortemente sfavorevole. La midriasi in questo caso potrebbe avere un duplice significato: o il paziente ha un rialzo della pressione intracranica e pertanto va trattato o, se falliscono i trattamenti, il paziente molto probabilmente, al verificarsi anche di altri criteri, potrebbe essere in morte cerebrale quindi già in una condizione di irreversibilità clinica. La midriasi, quindi, è espressione di lesioni intracraniche particolarmente avanzate.

L'anisocoria, invece, non risulta essere significativamente differente dai risultati ottenuti dal presente studio. Molto spesso la differenza nel diametro tra le due pupille è dovuta anche a traumi diretti a livello della regione orbitaria o a traumi facciali che non hanno a che fare con gli esiti che il trauma produce a livello intracranico.

La severità del trauma all'ingresso, definita da tutti questi parametri che abbiamo preso in considerazione, potrebbe essere dovuta all'impatto ad alta energia che si viene a creare ad esempio durante un incidente stradale. È importante, quindi, continuare ad agire in senso di prevenzione del trauma cranico, non solo per ridurre l'incidenza ma anche e soprattutto per ridurre la gravità clinica all'arrivo al Pronto Soccorso. Una minore severità del trauma cranico è associata ad una minore mortalità e ad una ripresa clinica più precoce.

Il GCS alla dimissione aveva un valore mediano di 11, di tre punti maggiore rispetto a quello valutato all'ingresso, ma comunque inferiore a 15 che è il valore massimo che tale score può avere. Questo dato ci dice che a seguito di trauma cranico moderato – severo,

nonostante un ottimale trattamento, il paziente può non avere un recupero neurologico completo dopo la sola gestione in Terapia Intensiva ma necessita di ulteriori terapie, anche di carattere riabilitativo. Infatti, secondo i risultati del nostro studio, il 51.2% dei pazienti sono stati trasferiti in altre Rianimazioni e il 18,6% in una struttura riabilitativa. La restante proporzione di pazienti (30,2%) è stata trasferita in un reparto ordinario di degenza.

A differenza di quanto si potesse pensare, non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei pazienti sopravvissuti e non – sopravvissuti in relazione alle comorbidità da essi presentate, ma si può comunque evidenziare come quella maggiormente rappresentata sia l'ipertensione arteriosa (30% dei pazienti ammessi in Terapia Intensiva). Inoltre, se nel gruppo dei sopravvissuti il numero mediano di comorbidità era di 2, nel gruppo dei non – sopravvissuti questo valore era superiore di 1.5 punti. Il numero di comorbidità presenti, pertanto, potrebbe avere un ruolo nel determinare la prognosi dei pazienti con trauma cranico.

Nella revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2021 dal Hanafy et al.⁹⁶ si è dimostrato come il funzionamento cognitivo e fisico post trauma cranico fosse influenzato negativamente dalle comorbidità.

Per i pazienti che sono stati dimessi vivi dalla Unità di Terapia Intensiva la degenza media era di 13 giorni rispetto ai 5.5 giorni dei soggetti deceduti. Questo fa pensare che nei soggetti andati incontro ad un precoce exitus le lesioni cerebrali presenti fossero talmente gravi da rendere vano qualsiasi trattamento. Nei pazienti dimessi vivi si può supporre, invece, una minore gravità delle lesioni.

Questo è anche avvalorato dal Rotterdam CT score che nel gruppo di pazienti non – sopravvissuti era circa 1.5 punti maggiore rispetto ai sopravvissuti alla prima scansione TC, con un valore medio di 4.5 punti.

Tale studio presenta comunque dei limiti, alcuni dei quali sono intrinseci alla natura stessa dello studio, in quanto si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo. Questo disegno di studio non permette di reperire tutti i dati che potrebbero essere utili per gli obiettivi

che ci si è proposti, perché mancanti del tutto o appunto non recuperabili al momento della raccolta dati. Ad esempio, i dati relativi all'accesso in Pronto Soccorso che sono stati recuperati dai verbali di Pronto Soccorso molto spesso erano mancanti, limitando pertanto la raccolta dei dati e di conseguenza i risultati.

Altro limite di questo studio è la numerosità campionaria. Nonostante i 409 pazienti totali ammessi al DEA di II livello della Regione Marche con diagnosi di trauma cranico i pazienti realmente oggetto di studio sono stati 53, numero ancora inferiore rispetto ai 90 che sono stati poi trasferiti nelle Terapie Intensive. Alcuni pazienti sono deceduti in sala emergenze prima di poter essere trasferiti, mentre di altri non è stato possibile recuperare i dati. Infatti, avendo avuto accesso ai soli dati della Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore non sono reperibili le informazioni dei pazienti ricoverati per la stessa problematica in altre rianimazioni rendendo pertanto parzialmente incompleti i risultati. Si è trattato pertanto di uno studio monocentrico.

Per via di questa limitata numerosità del campione non è stato possibile applicare altri strumenti statistici oltre a quelli usati come ad esempio la regressione logistica e pertanto non si sono potuti controllare i fattori confondenti e capire con certezza l'eventuale presenza di un nesso di causa – effetto tra specifici fattori e l'outcome.

Va inoltre sottolineato che alcuni pazienti ammessi in Terapia Intensiva erano dei politraumi, pertanto, nonostante la diagnosi di trauma cranico, avevano una TC encefalo all'ingresso negativa per lesioni acute, ma per la dinamica del trauma e le altre lesioni presenti ad altri organi sono comunque stati ricoverati presso la nostra Rianimazione. Di questi pazienti non sono stati raccolti i dati per la gestione del trauma cranico in quanto risultava un problema di secondaria importanza e non veniva gestito data la sua lieve entità.

È inoltre importante ricordare che, con il presente studio, sono stati raccolti e analizzati i dati del ricovero nella sola Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore. Non si conosce l'outcome dei pazienti nelle altre Terapie Intensive dove sono stati trasferiti dopo una prima stabilizzazione presso la nostra Unità di Terapia Intensiva. Di questi pazienti, infatti, non sappiamo se siano andati incontro a decesso nei giorni o settimane successivi alla dimissione. Pur avendo superato la fase acuta, in questi

pazienti potrebbero essere sopraggiunte altre complicanze legate alla degenza nella Terapia Intensiva, come ad esempio quadri infettivi, o successive alterazioni del quadro neurologico che possono impattare in maniera significativa sull'outcome.

10. CONCLUSIONE

Nonostante gli studi presenti in letteratura, non esiste ancora uno score riconosciuto e validato che si possa usare per definire l'outcome del paziente con trauma cranico che comprenda in sé tutti gli elementi in grado di definirne con certezza la prognosi.

Nonostante ciò, esistono diversi fattori predittivi di outcome nel trauma cranico già ampiamente dimostrati in letteratura. Il Glasgow Coma Scale, che si basa esclusivamente su parametri clinici, è stato uno dei primi ad essere preso in considerazione: al suo diminuire aumenta in maniera significativa la mortalità. Il Rotterdam CT score è già di per sé uno score predittivo di mortalità a 6 mesi dal trauma cranico che prende in considerazione le alterazioni visibili alle scansioni TC condotte subito dopo l'evento traumatico. L'età mostra un trend di significatività nell'ambito della prognosi del paziente con trauma cranico.

Dai risultati del nostro studio è stata confermata una differenza significativa in molti dei parametri predittivi di outcome già presenti in letteratura, in particolare quelli più significativi riguardano la presenza di midriasi all'ammissione e l'alterazione del riflesso fotomotore.

Il dato sicuramente più importante da sottolineare è la gravità del quadro clinico e radiologico del paziente all'ammissione; questo sembra impattare in maniera significativa sulla sopravvivenza o meno del paziente.

Tra gli obiettivi futuri dovrebbe esserci quello di costruire uno score che prenda in considerazione, se non tutti, almeno i principali fattori predittivi di outcome, come già proposto nello studio IMPACT. Questo potrebbe essere utile al fine di progettare un

percorso terapeutico e riabilitativo specifico per ogni singolo paziente in relazione anche alle caratteristiche del trauma che ha riportato.

Visti i risultati del presente studio ma soprattutto i suoi limiti, sicuramente uno studio a carattere osservazionale prospettico aiuterà a definire in maniera ancora migliore gli esiti dei pazienti con trauma cranico.

Infine, è necessario, ancora oggi, agire in termini di prevenzione in modo tale da ridurre l'incidenza del trauma cranico e la sua gravità così da limitare, o meglio ancora evitare, le importanti sequele neurologiche e conseguenti disabilità in cui esita generalmente un trauma cranico moderato – severo.

11.BIBLIOGRAFIA

1. Picetti E, Rossi S, Abu-Zidan FM, et al. WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours. *World J Emerg Surg.* 2019;14(1). doi:10.1186/S13017-019-0270-1
2. Yue JK, Satris GG, Dalle Ore CL, et al. Polytrauma Is Associated with Increased Three- and Six-Month Disability after Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Pilot Study. *Neurotrauma Rep.* 2020;1(1):32-41. doi:10.1089/NEUR.2020.0004
3. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018;130(4):1080-1097. doi:10.3171/2017.10.JNS17352
4. Pfeifer R, Pape HC. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients. *Chirurg.* 2016;87(2):165-175. doi:10.1007/S00104-015-0139-0
5. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: Definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(11):1637-1640. doi:10.1016/j.apmr.2010.05.017
6. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Medical Clinics of North America.* 2020;104(2):213-238. doi:10.1016/j.mcna.2019.11.001
7. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Medical Clinics of North America.* 2020;104(2):213-238. doi:10.1016/j.mcna.2019.11.001
8. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma.* 2021;38(10):1411-1440. doi:10.1089/NEU.2015.4126

9. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. *Moderate and Severe Traumatic Brain Injury in Adults*. Vol 7.; 2008. <http://www.crash2.lshtm>.
10. Maas AIR, Menon DK, David Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):987-1048. doi:10.1016/S1474-4422(17)30371-X
11. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado V, Dellinger AM. Traumatic brain injury in the United States: national estimates of prevalence and incidence, 2002–2006. *Injury Prevention*. 2010;16(Suppl 1):A268-A268. doi:10.1136/IP.2010.029215.951
12. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):2011-2030. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.0030442
13. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):255-267. doi:10.1007/S00701-005-0651-Y
14. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1683-1696. doi:10.1007/s00701-015-2512-7
15. Pérez K, Novoa AM, Santamariña-Rubio E, et al. Incidence trends of traumatic spinal cord injury and traumatic brain injury in Spain, 2000-2009. *Accid Anal Prev*. 2012;46:37-44. doi:10.1016/j.aap.2011.12.004
16. Epidemiology and sequelae of head injury in San Marino Republic - PubMed. Accessed April 29, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3841914/>
17. Andelic N, Sigurdardottir S, Brunborg C, Roe C. Incidence of hospital-treated traumatic brain injury in the Oslo population. *Neuroepidemiology*. 2008;30(2):120-128. doi:10.1159/000120025

18. Servadei F, Ciucci G, Piazza G, et al. *A Prospective Clinical and Epidemiological Study of Head Injuries in Northern Italy: The Comune of Ravenna*. Vol 9.; 1988.
19. Servadei F, Verlicchi A, Soldano F, Zanotti B, Piffer S. Descriptive epidemiology of head injury in Romagna and Trentino: Comparison between two geographically different Italian regions. *Neuroepidemiology*. 2002;21(6):297-304. doi:10.1159/000065523
20. Mancuso M, Paradiso C, Acciai S. *Epidemiologia Della Patologia Da Trauma Cranico in Toscana: Valutazione Sul Triennio 1997-1999*.
21. *Trattamento Del Trauma Cranico Minore e Severo Linee Guida Nazionali Di Riferimento*.
22. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: A global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-353. doi:10.3233/nre-2007-22502
23. Jochems D, van Rein E, Niemeijer M, et al. Epidemiology of paediatric moderate and severe traumatic brain injury in the Netherlands. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;35:123-129. doi:10.1016/J.EJPN.2021.10.004
24. Najem D, Rennie K, Ribecco-Lutkiewicz M, et al. Traumatic brain injury: Classification, models, and markers. *Biochemistry and Cell Biology*. 2018;96(4):391-406. doi:10.1139/bcb-2016-0160
25. Tenovuo O, Diaz-Arrastia R, Goldstein LE, Sharp DJ, van der Naalt J, Zasler ND. Assessing the Severity of Traumatic Brain Injury-Time for a Change? *J Clin Med*. 2021;10(1):1-12. doi:10.3390/JCM10010148
26. Mehta R, Chinthapalli K. Glasgow coma scale explained. *The BMJ*. 2019;365. doi:10.1136/bmj.11296
27. Scf S, Rmc S. Galveston Orientation Amnesia Test (GOAT) Galveston Orientation Amnesia Test (GOAT). *Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(Spe):1027-1060. Accessed May 16, 2023. www.ee.usp.br/reeusp/

28. Fürbringer e Silva SC, De Sousa RMC. Galveston Orientation and Amnesia Test: applicability and relation with the Glasgow Coma Scale. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007;15(4):651-657. doi:10.1590/S0104-11692007000400020
29. Maas AIR, Hukkelhoven CWPM, Marshall LF, Steyerberg EW. 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.* 2005;57(6):1173-1181. doi:10.1227/01.NEU.0000186013.63046.6B
30. Mohammadifard M, Ghaemi K, Hanif H, Sharifzadeh G, Haghparast M. Marshall and Rotterdam Computed Tomography scores in predicting early deaths after brain trauma. *Eur J Transl Myol.* 2018;28(3):265-273. doi:10.4081/EJTM.2018.7542
31. Kaur P, Sharma S. Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Curr Neuroparmacol.* 2017;16(8):1224-1238. doi:10.2174/1570159x15666170613083606
32. Baethmann A, Eriskat J, Stoffel M, Chapuis D, Wirth A, Plesnila N. Special aspects of severe head injury: recent developments. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1998;11(2):193-200. doi:10.1097/00001503-199804000-00013
33. Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, et al. Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg.* 1998;89(4):507-518. doi:10.3171/JNS.1998.89.4.0507
34. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int.* 2006;48(5):394-403. doi:10.1016/J.NEUINT.2005.12.001
35. McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am.* 2016;27(4):397-407. doi:10.1016/j.nec.2016.06.002

36. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, Mclellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59. doi:10.1111/J.1365-2559.1989.TB03040.X
37. Reeves TM, Phillips LL, Povlishock JT. Myelinated and unmyelinated axons of the corpus callosum differ in vulnerability and functional recovery following traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2005;196(1):126-137. doi:10.1016/J.EXPNEUROL.2005.07.014
38. Sussman ES, Pendharkar A V., Ho AL, Ghajar J. Mild traumatic brain injury and concussion: terminology and classification. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 158. Elsevier B.V.; 2018:21-24. doi:10.1016/B978-0-444-63954-7.00003-3
39. Holmes JF, Hendey GW, Oman JA, et al. Epidemiology of blunt head injury victims undergoing ED cranial computed tomographic scanning. *Am J Emerg Med*. 2006;24(2):167-173. doi:10.1016/J.AJEM.2005.08.009
40. Servadei F, Murray GD, Teasdale GM, et al. Traumatic subarachnoid hemorrhage: demographic and clinical study of 750 patients from the European brain injury consortium survey of head injuries. *Neurosurgery*. 2002;50(2):261-267. doi:10.1097/00006123-200202000-00006
41. Rau CS, Wu SC, Hsu SY, et al. Concurrent Types of Intracranial Hemorrhage are Associated with a Higher Mortality Rate in Adult Patients with Traumatic Subarachnoid Hemorrhage: A Cross-Sectional Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23). doi:10.3390/IJERPH16234787
42. Smith-Seemiller L, Fow NR, Kant R, Franzen MD. Presence of post-concussion syndrome symptoms in patients with chronic pain vs mild traumatic brain injury. <http://dx.doi.org/101080/0269905021000030823>. 2009;17(3):199-206. doi:10.1080/0269905021000030823

43. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience*. 2004;129(4):1019-1027. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2004.06.046
44. Stein NR, McArthur DL, Etchepare M, Vespa PM. Early cerebral metabolic crisis after TBI influences outcome despite adequate hemodynamic resuscitation. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):49-57. doi:10.1007/S12028-012-9708-Y
45. Marmarou A, Signoretti S, Fatouros PP, Portella G, Aygok GA, Bullock MR. Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries. *J Neurosurg*. 2006;104(5):720-730. doi:10.3171/JNS.2006.104.5.720
46. Marmarou A, Fatouros PP, Barzó P, et al. Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients. *J Neurosurg*. 2000;93(2):183-193. doi:10.3171/JNS.2000.93.2.0183
47. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56(12):1746-1748. doi:10.1212/WNL.56.12.1746
48. Benson JC, Madhavan AA, Cutsforth-Gregory JK, Johnson DR, Carr CM. The Monro-Kellie Doctrine: A Review and Call for Revision. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023;44(1):2-6. doi:10.3174/AJNR.A7721
49. Stiefel MF, Tomita Y, Marmarou A. Secondary ischemia impairing the restoration of ion homeostasis following traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2005;103(4):707-714. doi:10.3171/JNS.2005.103.4.0707
50. Steiner LA, Andrews PJD. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth*. 2006;97(1):26-38. doi:10.1093/BJA/AEL110
51. Rehman T, Ali R, Tawil I, Yonas H. Rapid progression of traumatic bifrontal contusions to transtentorial herniation: A case report. *Cases J*. 2008;1(1). doi:10.1186/1757-1626-1-203

52. Fordington S, Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol.* 2020;267(10):3105-3111. doi:10.1007/S00415-020-09926-W
53. Lee ST, Lui TN. *Early Seizures after Mild Closed Head Injury.* Vol 76.; 1992.
54. Pease M, Gonzalez-Martinez J, Puccio A, et al. Risk Factors and Incidence of Epilepsy after Severe Traumatic Brain Injury. *Ann Neurol.* 2022;92(4):663-669. doi:10.1002/ana.26443
55. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med.* 1998;338(1):20-24. doi:10.1056/NEJM199801013380104
56. Fordington S, Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol.* 2020;267(10):3105-3111. doi:10.1007/S00415-020-09926-W
57. Lerner EB, Moscati RM. The golden hour: Scientific fact or medical “urban legend”? *Academic Emergency Medicine.* 2001;8(7):758-760. doi:10.1111/j.1553-2712.2001.tb00201.x
58. A total emergency medical system for the State of Maryland - PubMed. Accessed May 6, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1142842/>
59. Carney N, Totten AM, Ullman JS, et al. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition.*; 2016.
60. Warren J, Fromm RE, Orr RA, Rotello LC, Mathilda Horst H. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2004;32(1):256-262. doi:10.1097/01.CCM.0000104917.39204.0A
61. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, et al. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med.* 2019;45(12):1783-1794. doi:10.1007/s00134-019-05805-9

62. Spaite DW, Hu C, Bobrow BJ, et al. Mortality and Prehospital Blood Pressure in Patients With Major Traumatic Brain Injury: Implications for the Hypotension Threshold. *JAMA Surg.* 2017;152(4):360-368. doi:10.1001/JAMASURG.2016.4686
63. Wiles MD. Management of traumatic brain injury: a narrative review of current evidence. *Anaesthesia.* 2022;77(S1):102-112. doi:10.1111/anae.15608
64. Meyfroidt G, Bouzat P, Casaer MP, et al. Management of moderate to severe traumatic brain injury: an update for the intensivist. *Intensive Care Med.* 2022;48(6):649-666. doi:10.1007/s00134-022-06702-4
65. Li Y, Liu C, Xiao W, Song T, Wang S. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2020;32(1):272-285. doi:10.1007/S12028-019-00773-W
66. Tseng CH, Chen TT, Wu MY, Chan MC, Shih MC, Tu YK. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit Care.* 2020;24(1). doi:10.1186/S13054-020-03419-Y
67. Huijben JA, Volovici V, Cnossen MC, et al. Variation in general supportive and preventive intensive care management of traumatic brain injury: a survey in 66 neurotrauma centers participating in the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) study. *Crit Care.* 2018;22(1). doi:10.1186/S13054-018-2000-6
68. Pegoli M, Zurlo Z, Bilotta F. Temperature management in acute brain injury: A systematic review of clinical evidence. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;197. doi:10.1016/J.CLINEURO.2020.106165
69. Rösli D, Schnüriger B, Candinas D, Haltmeier T. The Impact of Accidental Hypothermia on Mortality in Trauma Patients Overall and Patients with Traumatic Brain Injury Specifically: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *World J Surg.* 2020;44(12):4106-4117. doi:10.1007/S00268-020-05750-5
70. Shi J, Tan L, Ye J, Hu L. Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury: A systematic and meta-analysis. *Medicine.* 2020;99(35):e21655. doi:10.1097/MD.00000000000021655
71. Fang T, Valdes E, Frontera JA. Levetiracetam for Seizure Prophylaxis in Neurocritical Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2022;36(1):248-258. doi:10.1007/S12028-021-01296-Z
72. Finfer S, Chittock D, Li Y, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1037-1047. doi:10.1007/S00134-015-3757-6
73. Hermanides J, Plummer MP, Finnis M, Deane AM, Coles JP, Menon DK. Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22(1). doi:10.1186/S13054-017-1883-Y
74. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma.* 2005;58(1):47-50. doi:10.1097/01.TA.0000135158.42242.B1
75. Iaccarino C, Lippa L, Munari M, et al. Management of intracranial hypertension following traumatic brain injury: A best clinical practice adoption proposal for intracranial pressure monitoring and decompressive craniectomy: Joint statements by the Traumatic Brain Injury Section of the Italian Society of Neurosurgery (SINch) and the Neuroanesthesia and Neurocritical Care Study Group of the Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care (SIAARTI). *J Neurosurg Sci.* 2021;65(3):219-238. doi:10.23736/S0390-5616.21.05383-2
76. Volovici V, Pisciă D, Gravesteijn BY, et al. Comparative effectiveness of intracranial hypertension management guided by ventricular versus intraparenchymal pressure monitoring: a CENTER-TBI study. *Acta*

- Neurochir (Wien)*. 2022;164(7):1693-1705. doi:10.1007/S00701-022-05257-Z
77. Volovici V, Huijben JA, Ercole A, et al. Ventricular drainage catheters versus intracranial parenchymal catheters for intracranial pressure monitoring-based management of traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma*. 2019;36(7):988-995. doi:10.1089/neu.2018.6086
 78. Tavakoli S, Peitz G, Ares W, Hafeez S, Grandhi R. Complications of invasive intracranial pressure monitoring devices in neurocritical care. *Neurosurg Focus*. 2017;43(5). doi:10.3171/2017.8.FOCUS17450
 79. Poblete R, Zheng L, Raghavan R, et al. Trends in Ventriculostomy-Associated Infections and Mortality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From the Nationwide Inpatient Sample. *World Neurosurg*. 2017;99:599-604. doi:10.1016/J.WNEU.2016.12.073
 80. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, et al. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):919-929. doi:10.1007/S00134-019-05900-X
 81. Neurological deterioration as a potential alternative endpoint in human clinical trials of experimental pharmacological agents for treatment of severe traumatic brain injuries. Executive Committee of the International Selfotel Trial - PubMed. Accessed May 11, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9848851/>
 82. Udekwu P, Kromhout-Schiro S, Vaslef S, Baker C, Oller D. Glasgow Coma Scale score, mortality, and functional outcome in head-injured patients. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2004;56(5):1084-1089. doi:10.1097/01.TA.0000124283.02605.A5
 83. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480-484. doi:10.1016/S0140-6736(75)92830-5

84. Flannery J. Using the levels of cognitive functioning assessment scale with patients with traumatic brain injury in an acute care setting. *Rehabil Nurs.* 1998;23(2):88-94. doi:10.1002/j.2048-7940.1998.tb02136.x
85. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008;5(8):1251-1261. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.0050165
86. Javeed F, Rehman L, Masroor M, Khan M. The Prediction of Outcomes in Patients Admitted With Traumatic Brain Injury Using the Rotterdam Score. *Cureus.* 2022;14(9). doi:10.7759/CUREUS.29787
87. Yue JK, Krishnan N, Kanter JH, et al. Neuroworsening in the Emergency Department Is a Predictor of Traumatic Brain Injury Intervention and Outcome: A TRACK-TBI Pilot Study. *J Clin Med.* 2023;12(5):2024. doi:10.3390/JCM12052024
88. Morte cerebrale G.U. Serie Generale, n.5 del 08-01-1994.
89. Gazzetta Ufficiale. Accessed May 15, 2023. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/06/12/08A04067/sg>
90. Morte cerebrale. Accessed May 15, 2023. <https://www.issalute.it/index.php/donazione-organi/cosa-si-puo-donare/morte-cerebrale>
91. Gao G, Wu X, Feng J, et al. *Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with Traumatic Brain Injury in China: A Prospective, Multicentre, Longitudinal, Observational Study.* Vol 19.; 2020. www.center-tbi.eu
92. Graves WC, Oyesanya TO, Gormley M, et al. Pre- and in-hospital mortality for moderate-to-severe traumatic brain injuries: an analysis of the National Trauma Data Bank (2008-2014). *Brain Inj.* 2021;35(3):265-274. doi:10.1080/02699052.2021.1873419
93. Réa-Neto Á, da Silva Júnior ED, Hassler G, et al. Epidemiological and clinical characteristics predictive of ICU mortality of patients with traumatic

brain injury treated at a trauma referral hospital - a cohort study. *BMC Neurol.* 2023;23(1):101. doi:10.1186/S12883-023-03145-2

94. Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA.* 1993;270(24):2957-2963. doi:10.1001/JAMA.1993.03510240069035
95. APACHE II: a severity of disease classification system - PubMed. Accessed June 1, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3928249/>
96. Hanafy S, Xiong C, Chan V, et al. Comorbidity in traumatic brain injury and functional outcomes: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021;57(4):535-550. doi:10.23736/S1973-9087.21.06491-1