



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in
Medicina & Chirurgia

**Valutazione dei fattori prognostici
nella craniectomia decompressiva
post traumatica**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Mauro Dobran

Tesi di Laurea di:
Alessio Iacoangeli

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Marco Bartolini

A.A. 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
1. I TRAUMI CRANICI	5
1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	5
1.1.1 GENERALITÀ.....	5
1.1.2 CAUSE DI TRAUMA CRANICO	6
1.1.3 PANORAMICA SUI FATTORI DI RISCHIO.....	6
1.2 FISIOPATOLOGIA	7
1.2.1 INTRODUZIONE ALLA FISIOPATOLOGIA	7
1.2.2 IL DANNO PRIMARIO	7
1.2.2.1 DANNO ASSONALE DIFFUSO (DAI-DIFFUSE AXONAL INJURY)	8
1.2.3 IL DANNO SECONDARIO	10
1.2.3.1 ECCITOTOSSICITÀ	10
1.2.3.2 DISFUNZIONE MITOCONDRIALE	11
1.2.3.3 PEROSSIDAZIONE LIPIDICA E RILASCIO DI ROS.....	11
1.2.3.4 NEUROINFIAMMAZIONE	11
1.2.3.5 DEGENERAZIONE ASSONALE	11
1.2.3.6 CICATRICE GLIALE E INIBITORI DELLA CRESCITA ASSONALE ASSOCIATI ALLA MIELINA	12
1.2.3.7 APOPTOSI: MORTE CELLULARE	12
1.2.3.8 DANNEGGIAMENTO DEI PROCESSI LISOSOMIALI E DELL'AUTOFAGIA .	12
1.2.4 ERNIE CEREBRALI	14
1.3 CLASSIFICAZIONE	15
1.3.1 TRAUMA CRANICO CHIUSO (NON PENETRANTE).....	15
1.3.2 TRAUMA CRANICO APERTO (PENETRANTE)	16
1.3.3 IL TRAUMA CRANICO DA SCOPPIO	17
1.3.4 IL TRAUMA CRANICO LIEVE, MODERATO, SEVERO	17
1.3.5 PATOLOGIA EMORRAGICA CONSEGUENTE AL TRAUMA CRANICO	18
1.3.5.1 EMATOMI EXTRA-ASSIALI	18
1.3.5.2 EMATOMI INTRA-ASSIALI	20
1.4 CLINICA	21
1.4.1 SINTOMI DEL TRAUMA CRANICO LIEVE:.....	21
1.4.2 SINTOMI DEL TRAUMA CRANICO MODERATO E SEVERO:	22

1.4.3 SINTOMI IN ETÀ PEDIATRICA:	22
1.5 DIAGNOSI	24
1.5.1 Alterazione della funzionalità cerebrale	24
1.5.2 Altra evidenza di una patologia cerebrale	25
1.5.3 Causata da una forza esterna	25
1.5.4 TAPPE PRINCIPALI NELLA DIAGNOSI DI TRAUMA CRANICO	26
1.5.4.1 GLASGOW COMA SCALE	26
1.5.4.2 MISURAZIONE DEL GRADO DI SEVERITÀ DEL TRAUMA CRANICO	27
1.5.4.3 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E MONITORAGGIO PIC (PRESSIONE INTRACRANICA)	28
1.5.4.4 VALUTAZIONE LOGOPEDICA	29
1.5.4.5 ESAME COGNITIVO E NEUROPSICOLOGICO	29
1.6 TERAPIA: BREVE PANORAMICA SUI PRINCIPALI TRATTAMENTI	29
1.6.1 TRAUMA CRANICO LIEVE	29
1.6.2 TRATTAMENTO D'EMERGENZA DEL TRAUMA CRANICO	30
1.6.3 TERAPIA FARMACOLOGICA	31
1.6.4 TERAPIA RIABILITATIVA	31
1.7 FATTORI PROGNOSTICI E RIABILITAZIONE	31
1.7.1 ETÀ	32
1.7.2 GCS	32
1.7.3 RISPOSTA PUPILLARE	33
1.7.4 CARATTERISTICHE TC, SCALA MARSHALL, CLASSIFICAZIONE DI ROTTERDAM	33
1.7.4.1 CLASSIFICAZIONE DI ROTTERDAM	33
1.7.5 CALCOLATORI DI PROGNOSI	34
1.7.6 RIABILITAZIONE	34
1.7.6.1 LESIONI E QUADRI CLINICI CORRELATI ALLA RIABILITAZIONE	35
1.7.6.2 ALTERAZIONE DELLO STATO DI COSCIENZA	35
1.7.6.3 AGITAZIONE POST TRAUMATICA	36
1.7.6.4 CRITERI DI AMMISSIONE ALLA NEURORIABILITAZIONE	36
1.7.6.5 CRITERI DI ESCLUSIONE DALLA NEURORIABILITAZIONE	37
1.7.6.6 TEMPISTICHE DELLA RIABILITAZIONE	37
1.7.6.7 CONCLUSIONI RIGUARDANTI LA NEURORIABILITAZIONE	38
2. CRANIECTOMIE DECOMPRESSIVE	38

2.1 GENERALITÀ	38
2.1.1 DC PRIMARIA	39
2.1.2 DC SECONDARIA.....	40
2.1.3 TECNICA CHIRURGICA IN BREVE	41
2.1.4 CRANIOPLASTICA IN BREVE.....	41
2.1.5 DC NEI PAESI A BASSO E MEDIO REDDITO (LMIC - Low and Middle income Countries)	42
2.1.6 CONCLUSIONI.....	42
2.2 INDICAZIONI.....	43
2.3 TECNICA CHIRURGICA	45
2.3.1 CRANIECTOMIA UNILATERALE FRONTO-TEMPORO-PARIETALE	45
2.3.2 CRANIECTOMIA BIFRONTALE	47
2.4 COMPLICANZE	48
2.4.1 ESPANSIONE DELL'EMATOMA	48
2.4.2 COMPLICANZE CORRELATE AL LIQUOR (LCR-LIQUIDO CEFALORACHIDIANO O CSF - CEREBROSPINAL FLUID)	49
2.4.3 COMPLICANZE DEL SITO CHIRURGICO	49
2.4.4 SINDROME DEL TRAPANATO CRANICO (SYNDROME OF THE TREPHINED)	50
2.5 CRANIOPLASTICA	50
2.5.1 INDICAZIONI E GENERALITÀ	50
2.5.2 TECNICA CHIRURGICA.....	51
2.5.3 CONCLUSIONI.....	53
3. OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO	55
4. MATERIALI E METODI	56
4.1 MATERIALE CLINICO	56
4.2 MATERIALE NEURORADIOLOGICO	57
4.3 MATERIALE EMATOCHIMICO	57
4.4 MATERIALE CHIRURGICO.....	57
4.5 ANALISI STATISTICA	57
5. RISULTATI	58
5.1 MATERIALE CLINICO	58
5.2 MATERIALE NEURORADIOLOGICO	61

5.3 MATERIALE EMATOCHIMICO	61
5.4 MATERIALE CHIRURGICO.....	62
5.5 ANALISI STATISTICA UNIVARIATA E MULTIVARIATA	63
6. DISCUSSIONE.....	64
7. CONCLUSIONI	66
BIBLIOGRAFIA	67

INTRODUZIONE

Il trauma cranico viene definito come un evento traumatico che interessa il distretto cranioencefalico; esso può essere contusivo, penetrante oppure derivante da forze di accelerazione o decelerazione, che inficiano la funzionalità cerebrale in maniera permanente o temporanea. Rappresenta una causa primaria e globale di mortalità e disabilità (1,2).

In altre parole, è stato più recentemente definito come “Un’alterazione della funzione cerebrale oppure un’evidenza di patologia cerebrale derivante da una causa esterna” (3).

1. I TRAUMI CRANICI

1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

1.1.1 GENERALITÀ

I traumi cranici (TBI - traumatic brain injury) costituiscono un importante problema di salute pubblica e di ordine socioeconomico a livello globale, sia in paesi ad alto reddito, che in paesi in via di sviluppo (4,5).

Da uno studio del 2015, emerge che complessivamente in Europa il trauma cranico ha un tasso di incidenza di 262 casi ogni 100.000 abitanti e questo dato è in linea con la media italiana di 250 ricoveri per trauma cranico ogni 100.000 abitanti; anche per quanto riguarda la mortalità, il dato europeo di 17 casi per 100.000 abitanti per anno e quello italiano, di 15 casi per 100.000 abitanti per anno, sono sovrapponibili (2,6).

Uno studio americano del 2014 (7) inquadra la problematica del trauma cranico:

- Nel 2014 negli Stati Uniti, si sono verificati 2.87 milioni di casi tra accessi a reparti d’Emergenza, ospedalizzazioni e morti, coinvolgenti anche bambini in 837.000 casi.
- Il trauma cranico ha contribuito al decesso di 56.800 persone, inclusi 2529 decessi tra bambini.
- Nel 2014 negli Stati Uniti, 812.000 bambini (sotto ai 17 anni) sono stati trattati per commozione cerebrale o trauma cranico, singolarmente o associati ad altre lesioni.

- In 8 anni dal 2006 al 2014, gli accessi a reparti d'Emergenza sono saliti del 54%, i ricoveri sono scesi dell'8% e il tasso di mortalità è sceso del 6%.

La fascia di età <25 anni e quella >75 anni presentano la prevalenza maggiore. Per quanto riguarda l'età media nella maggior parte dei casi risulta maggiore nel sesso femminile e il suo valore oscilla in relazione ai diversi criteri di inclusione adottati dagli studi stessi; la prevalenza di traumi cranici infine è maggiore nel sesso maschile (6).

1.1.2 CAUSE DI TRAUMA CRANICO

In uno studio del 2004 del CDC (Centre for Disease Control) statunitense, sui reparti d'emergenza, è emerso come la prima causa di trauma cranico sia rappresentata dalle cadute (28%), seguite dagli incidenti stradali (20%) e da impatti con oggetti contundenti (19%); concentrandosi però su quei traumi cranici che necessitano di cure in terapia intensiva (moderati e severi), emerge invece che gli incidenti stradali sono la loro prima causa per frequenza (7,8).

Il medesimo dato soprariportato si riscontra sul territorio italiano, esteso anche al trauma cranico lieve, e quindi in Italia la principale causa di trauma cranico è l'incidente stradale; in Europa invece, attualmente al primo posto ci sono le cadute.

Infine, è possibile correlare l'età con la causa del trauma in quanto si è visto che le cadute sono più frequenti nei bambini e negli anziani mentre gli incidenti stradali sono più frequenti nei giovani adulti (2,6,9,10).

1.1.3 PANORAMICA SUI FATTORI DI RISCHIO

- **Sesso maschile:** gli uomini hanno maggiore probabilità di subire un trauma cranico rispetto alle donne; inoltre, hanno un maggior rischio di incorrere in un trauma cranico severo (11).
- **Età:** gli adulti sopra a 65 anni possiedono un rischio maggiore di ospedalizzazione e morte per trauma cranico (11).

Nell'ambito dell'età, secondo uno studio americano (12,13), il trauma cranico è provocato primariamente da: le cadute sopra ai 65 anni, l'autolesionismo tra i 45 e i 64 anni, gli incidenti stradali nell'intervallo 15-

30 anni e sopra ai 75. Infine, l'omicidio rappresenta la causa principale di trauma cranico tra gli 0 e 4 anni.

- **Trauma ad alta energia, incidente in bicicletta, incidente stradale in generale, uso di anticoagulanti, intossicazione da alcol, età >60 anni e basso punteggio nel GCS (glasgow coma scale) di presentazione iniziale** sono stati individuati come fattori di rischio per un decorso clinico complicato (14).

1.2 FISIOPATOLOGIA

1.2.1 INTRODUZIONE ALLA FISIOPATOLOGIA

La complessa fisiopatologia del trauma cranico ha visto un avanzamento nella sua comprensione; ciò nonostante, non si è ancora giunti alla sua piena delucidazione. La lesione cerebrale iniziale esita in un danno primario parenchimale acuto ed irreversibile, il conseguente danno secondario invece spesso progredisce lentamente, dai primi minuti dopo il trauma in mesi o anni, offrendo quindi una finestra temporale in cui agire terapeuticamente.

Il danno del tessuto neuronale dopo trauma cranico rientra quindi in due categorie:

- 1) danno primario che è conseguenza diretta di forze meccaniche durante l'insulto iniziale;
- 2) danno secondario conseguente dall'insulto primario e riferito a lesioni tissutali e cellulari successive.

Ad oggi, le tappe salienti del danno secondario del SNC sono:

la degenerazione Walleriana degli assoni, la disfunzione mitocondriale, l'eccitotossicità, lo stress ossidativo e l'apoptosi di neuroni e cellule della glia.

L'attuale ricerca scientifica è orientata a studiare queste tappe, proprio come bersagli molecolari farmacologici (15).

1.2.2 IL DANNO PRIMARIO

L'impatto immediato del capo con differenti forze meccaniche può causare due tipi di lesioni cerebrali primarie: focali e diffuse. Nei pazienti che hanno subito traumi moderati e severi, è di comune riscontro la coesistenza dei due tipi di lesione (16); in generale, il danno assonale diffuso (DAI diffuse axonal injury) si verifica in circa il 70% del totale dei casi di trauma cranico (15).

Il trauma cranico “chiuso” (closed head TBI) e il trauma cranico penetrante presentano una lesione cerebrale focale, che si manifesta a livello della zona d’impatto, con contusione o frattura cranica; esse sono conseguenza di lacerazione, compressione e concussione. Proprio nella zona del colpo, si concentra l’area di necrosi neuronale e gliale, con compromissione dell’apporto sanguigno che causa la formazione di un ematoma (epidurale, sottodurale) e l’emorragia intracerebrale nei confinanti strati cerebrali. È possibile che una contusione secondaria si sviluppi nei tessuti situati nella zona opposta, oppure adiacente, al punto d’impatto ed è dovuta al dislocamento e all’urto del cervello contro la scatola cranica (contraccolpo), successivi al primo colpo ricevuto dal capo (17).

In base alla severità, la lesione focale può portare a deficit cognitivi, cambiamenti comportamentali e emiparesi (15).

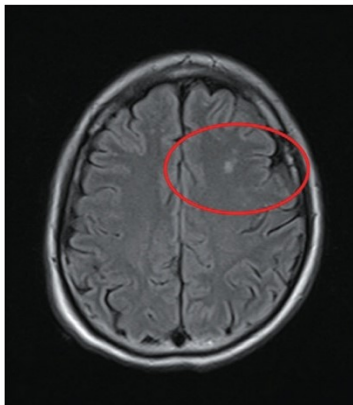
Al contrario, rispetto alla lesione focale, la lesione diffusa non si sviluppa con forze di contatto diretto: il danno diffuso si realizza tramite rapide accelerazioni e decelerazioni che causano stiramento e sezione del tessuto cerebrale. Le potenti forze di tensione danneggiano gli assoni neuronali, gli oligodendrociti e i vasi sanguigni provocando edema cerebrale e danni ischemici (18). Il tratto distintivo del trauma cranico diffuso è il danno assonale diffuso, predominante a livello sottocorticale e a livello della sostanza bianca profonda (corpo calloso e tronco encefalico); tutto questo comporta quindi il danneggiamento e la disgregazione del trasporto e del citoscheletro assonale. In particolare, questi danni assonali possono persistere per mesi dopo il trauma cranico e suggeriscono un’associazione con il danno secondario, coinvolgente emorragie e edema cerebrale (19). Il grado di danno assonale e il livello di degenerazione neuronale, determinano la severità del trauma cranico. Infine, a tal proposito, è interessante notare come il trauma cranico da scoppio (blast TBI) arrechi proprio un tipico danno cerebrale diffuso, essendo il risultato di onde d’urto (15).

1.2.2.1 DANNO ASSONALE DIFFUSO (DAI-DIFFUSE AXONAL INJURY)

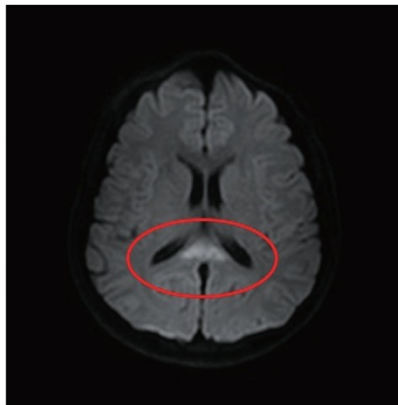
Il DAI è un tipo di danno derivante da trauma cranico che: è risultante da un evento contusivo cerebrale, colpisce principalmente la sostanza bianca e di cui la reale incidenza non è nota (si stima attorno al 10% del totale degli accessi ospedalieri per trauma cranico); clinicamente è eterogeneo, ma nella maggior parte dei casi

i pazienti affetti presentano $GCS \leq 8$ e la diagnosi è clinica. La causa più comune è rappresentata dagli incidenti stradali ad alta velocità e il danno si verifica più comunemente per accelerazione e decelerazione, che portano alla lesione della sostanza bianca (in particolare, corpo calloso e tronco encefalico). Viene esaminata, in quest'ambito, la presentazione clinica (solitamente il paziente si presenta con deficit neurologici bilaterali) e la Classificazione di Adams (vedi immagine):

- Grado 1: lieve danno assonale, con cambiamenti microscopici nella sostanza bianca di corteccia cerebrale, corpo calloso e tronco encefalico;
- Grado 2: moderato danno assonale, con lesioni macroscopiche focali nel corpo calloso;
- Grado 3: severo danno assonale, con lesioni pari al Grado 2 + lesioni focali al tronco encefalico (20,21,22).



Grade I



Grade II



Grade III

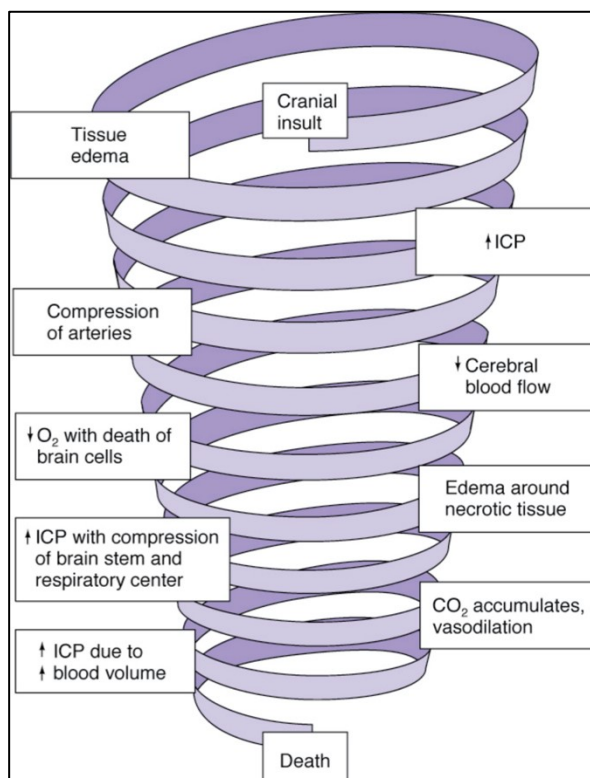
1.2.3 IL DANNO SECONDARIO

Gli eventi biochimici e cellulari, che si verificano durante la lesione primaria, spesso progrediscono in quello che viene chiamato danno “ritardato”, “prolungato” o secondario; quest’ultimo, accade da poche ore fino ad anni dopo il trauma cranico.

I fattori principalmente coinvolti nella patogenesi di questo processo sono: l’eccitotossicità, la disfunzione mitocondriale, lo stress ossidativo, la perossidazione lipidica, la neuroinfiammazione, la

degenerazione assonale e la morte cellulare per apoptosi (23,24).

Nell’immagine: sintesi della cascata di eventi dopo il danno l’insulto primario.



1.2.3.1 ECCITOTOSSICITÀ

Studi sugli animali e sugli esseri umani, hanno dimostrato che la rottura della BEE e la morte neuronale, durante il trauma cranico, inducono un eccessivo rilascio di aminoacidi eccitatori, come glutammato e aspartato, a livello pre sinaptico nei nervi terminali (25,26). La presenza di eccessivo glutammato, durante il trauma cranico, è inoltre alimentata dal fallimento della ricaptazione di glutammato derivante dalla disfunzione dei suoi trasportatori. Ci sono evidenze che mostrano un declino del 40% nell'espressione dei GLAST (EAAT1) e dei GLT1 (EAAT2), ovvero i trasportatori del glutammato sodio dipendenti, appartenenti agli astrociti, durante le 24 ore successive al trauma cranico, che provoca un significativo decremento del riassorbimento del glutammato (27,28).

In sintesi, l'eccessiva stimolazione dei recettori del glutammato, dovuta al massivo rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, porta a stress ossidativo post traumatico e morte cellulare eccitotossica, per un periodo di tempo esteso che si correla con aumentata mortalità e peggior esito neurologico a 6 mesi (15,26,29).

1.2.3.2 DISFUNZIONE MITOCONDRIALE

La disfunzione mitocondriale è uno degli eventi caratteristici del trauma cranico e contribuisce alla disregolazione metabolica e fisiologica che provoca morte cellulare (30). La microscopia elettronica ha permesso l'analisi dei mitocondri, rivelando un loro rigonfiamento significativo, danno strutturale alle creste mitocondriali e perdita del potenziale di membrana; in conclusione, proteine mitocondriali come citocromo C e AIF, che possiedono un ruolo cruciale nell'apoptosi cellulare, vengono rilasciate nel citosol (15, 31, 32).

1.2.3.3 PEROSSIDAZIONE LIPIDICA E RILASCIO DI ROS

Numerose evidenze suggeriscono che lo stress ossidativo contribuisce alla patogenesi del trauma cranico in maniera estesa; i ROS endogeni e i radicali liberi, sono costantemente prodotti dopo un trauma cranico da diverse fonti: processi enzimatici, neutrofili attivati, disfunzione mitocondriale e diverse vie metaboliche eccitotossiche (30,33). In sintesi, il rilascio persistente di elevati livelli di radicali liberi dell'ossigeno e l'associata elevazione dei ROS, derivanti dalla perossidazione lipidica, nel trauma cranico, comportano effetti avversi alla plasticità cerebrale, al flusso sanguigno cerebrale e promuovono l'immunosoppressione (34).

1.2.3.4 NEUROINFIAMMAZIONE

All'interno del periodo acuto delle 24 ore post trauma cranico, la disfunzione della BEE permette l'infiltrazione di neutrofili circolanti, monociti e linfociti all'interno del parenchima cerebrale danneggiato (35). La progressiva fagocitosi e la risposta infiammatoria persistente sono evidenziati dall'accumulo, nei sopravvissuti a trauma cranico a distanza di anni dalla lesione, di macrofagi e microglia attivata (36,37).

1.2.3.5 DEGENERAZIONE ASSONALE

La degenerazione Walleriana è diffusamente osservabile alcuni minuti dopo il danno assonale diffuso; il danno meccanico immediato conduce alla disorganizzazione del citoscheletro assonale, che è composto di neurofilamenti orientati longitudinalmente e microtubuli (38). Uno studio (39) dimostra come il danno assonale nel corpo calloso sia associato all'infiltrazione di cellule neuroinfiammatorie (microglia e macrofagi) e come questo possa provocare rottura

della vascolarizzazione sanguigna, degradazione degli assoni, danno agli oligodendrociti e deformazione della sostanza bianca (15,38).

1.2.3.6 CICATRICE GLIALE E INIBITORI DELLA CRESCITA ASSONALE ASSOCIATI ALLA MIELINA

Gli insulti all'SNC spesso attivano gli astrociti e scatenano la loro proliferazione; quest'ultimi infiltrano il sito di lesione e vanno incontro ad astrogliosi reattiva. Un mescolarsi di processi astrocitari, oligodendrociti, cellule meningei, microglia e fibroblasti gradualmente evolve in una struttura simil cicatriziale (15).

1.2.3.7 APOPTOSI: MORTE CELLULARE

La morte cellulare, per apoptosi, dei neuroni e degli oligodendrociti è un tratto distintivo del danno secondario (40,41); a livello dell'ippocampo umano la morte cellulare neuronale continua fino a 1 anno dopo il trauma cranico (42).

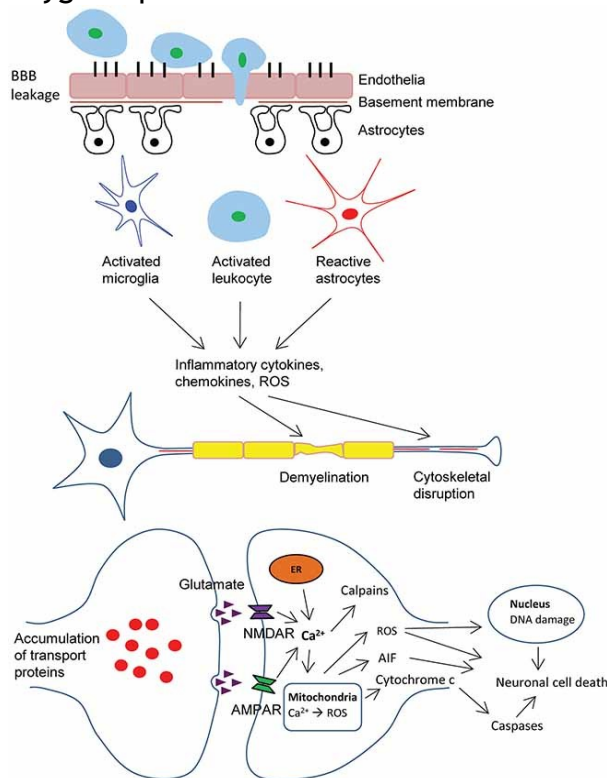
1.2.3.8 DANNEGGIAMENTO DEI PROCESSI LISOSOMIALI E DELL'AUTOFAGIA

L'autofagia è un processo omeostatico che regola il ricambio degli organelli cellulari e delle proteine, tramite una via metabolica di degradazione lisosomiale dipendente (43). L'autofagia gioca un ruolo importante nella citoprotezione, nel mantenimento della stabilità cellulare e nella sopravvivenza della cellula, attraverso l'eliminazione delle proteine intracellulari anormali oppure degli organelli quando sono danneggiati; è inoltre implicata nella regolazione della morte cellulare per apoptosi, nell'infiammazione e nella risposta immunitaria adattiva (44). La macroautofagia è tra i sottotipi di autofagia meglio caratterizzati; è un processo a stadi che coinvolge il sequestro di elementi citoplasmatici, come gli organelli danneggiati e gli autofagosomi (proteine agglomerate in strutture con doppia membrana), seguito dalla fusione con i lisosomi, dove avviene la degradazione proteolitica (45). Il processo autofagico è sotto il controllo delle ATG (proteine correlate all'autofagia): ATG 9, LC3-II (marcatore proteico dell'autofagosoma), coinvolto nel reclutamento di substrati per la degradazione autofagica, e la proteina beclin1, essenziale per la formazione dell'autofagosoma. Ci sono evidenze del coinvolgimento, nel danno secondario da trauma cranico e da lesione midollare, della via autofagia-lisosoma; rimane però controverso se quest'ultima giochi un ruolo benefico o deleterio. L'iperespressione dei marcatori

autofagici e l'accumulo di autofagosomi sono stati osservati nella fase precoce del danno secondario, che riflette la severità della lesione, e possono persistere da settimane a mesi (15, 46, 47, 48, 49). L'incremento del flusso autofagico è associato al miglioramento della funzione neurocomportamentale, all'accrescersi della sopravvivenza neuronale e alla riduzione dell'infiammazione e della gliosi nel cervello danneggiato (50,51). Infatti, molti farmaci neuroprotettivi alleviano il danno secondario, indotto da trauma cranico, andando ad attivare l'autofagia (52, 53, 54). La funzione lisosomiale è spesso compromessa nel trauma cranico, il quale comporta un aumento della permeabilità della membrana lisosomiale; tutto ciò provoca un danneggiamento del flusso autofagico e l'accumulo patologico di autofagosomi e quindi morte neuronale, oltre che l'esacerbazione della severità del trauma (15, 55).

Nell'immagine: rappresentazione schematica riassuntiva della fisiopatologia del danno conseguente al trauma cranico.

La disfunzione della barriera ematoencefalica (BEE), causata dal trauma cranico, permette il passaggio di linfociti attivati nel parenchima cerebrale danneggiato; tale migrazione è facilitata dalla sovraespressione delle molecole di adesione cellulare. I linfociti attivati, la microglia e gli astrociti producono ROS (reactive oxygen species - radicali liberi dell'ossigeno) e molecole infiammatorie come



citochine e chemochine, che contribuiscono alla demielinizzazione e alla distruzione del citoscheletro assonale, portando al rigonfiamento assonale e all'accumulazione di proteine di trasporto nei terminali, compromettendo quindi l'attività neuronale. Il danno assonale progressivo esita in neurodegenerazione. In aggiunta, l'astrogliosi nel sito di lesione provoca la formazione di una cicatrice gliale, che comporta un ambiente inadeguato alla rigenerazione assonale.

Un altro aspetto da considerare è l'accumulo eccessivo di glutammato e aspartato: questi neurotrasmettitori si accumulano al livello dello spazio sinaptico, per fuoriuscita dai neuroni danneggiati. L'eccessivo accumulo di glutammato, il suo rilascio presinaptico, indotto dai nervi terminali, e il compromesso meccanismo di recupero neurotrasmettitoriale, attivano, nel contesto di un cervello traumatizzato ed ischemico, i recettori NMDA e AMPA localizzati sulle membrane postsinaptiche, che provocano un influsso di ioni calcio. Insieme al rilascio di ioni calcio, derivante dal reticolo endoplasmatico, questi eventi portano alla produzione di ROS e all'attivazione di calpaina (calpain protein - proteina calcio dipendente). Risulta da tutto ciò una disfunzione mitocondriale e il rilascio nel citosol di AIF (apoptosis-inducing factor) e citocromo C; questi processi cellulari e molecolari includono l'interazione tra Fas e Fas ligand, che comportano, in ultima istanza, la morte neuronale caspasi dipendente e caspasi indipendente (15, 23).

1.2.4 ERNIE CEREBRALI

Stando alla legge di Monro Kellie, “il volume all'interno del sistema cranio-spinale deve rimanere costante ($V = \text{tessuto cerebrale} + \text{liquor} + \text{sangue}$)”; per tale motivo e poiché la scatola cranica è sistema chiuso inestensibile, l'aumento di volume di uno dei componenti deve essere compensato da una diminuzione del volume di un altro (56,57,58,59). L'ipertensione endocranica che può seguire al trauma cranico, una volta superate le fasi di compenso, predispone al rischio di incuneamento; la sindrome da incuneamento cerebrale è legata alla dislocazione di parenchima cerebrale dalla propria sede naturale (ERNIE CEREBRALI) (60,61).

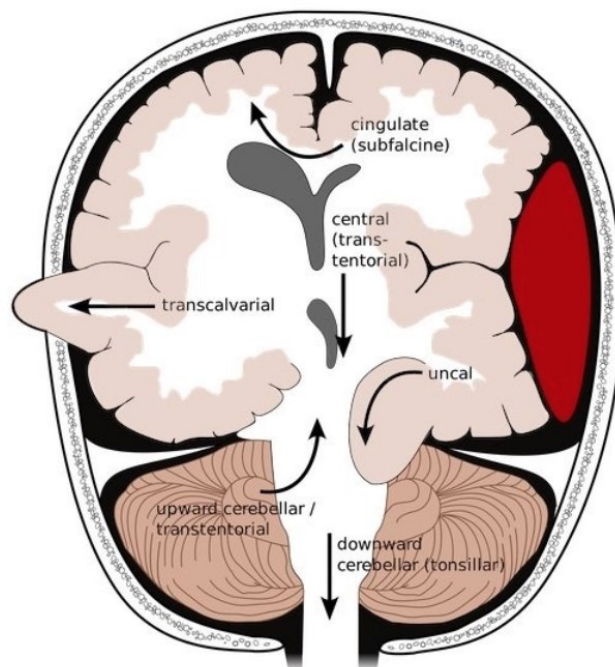
Le principali ernie cerebrali sono:

- ernia TRANSFALCALE: spostamento della circonvoluzione del cingolo al di sotto della falce, sotto la spinta degli emisferi cerebrali;
- ernia TRANSTENTORIALE (UNCALE): uncus temporale erniato attraverso il margine libero del tentorio (forame di Pacchioni), con compressione del III nervo cranico omolaterale ed eventualmente del tronco encefalico; la compressione del terzo nervo cranico determina clinicamente l'insorgenza di una anisocoria, ossia una dilatazione della pupilla. Tale segno, riveste una notevole importanza nella valutazione clinica di un paziente privo di

conoscenza in esiti di trauma cranico, nell'attesa dell'esame strumentale di I livello (TC encefalo).

- ernia TONSILLARE (TRANSFORAME MAGNO): erniazione delle tonsille cerebellari nel forame magno con compressione del tronco; può avvenire per aumento della PIC nel compartimento sottotentoriale, oppure derivare dalla spinta del diencefalo e del mesencefalo, derivante a sua volta da un aumento della PIC supratentoriale.

L'erniazione cerebrale è un evento che minaccia la vita del paziente e necessita di una gestione urgente; inoltre, l'aumento della PIC è stato correlato nel trauma cranico ad un esito clinico peggiore (61,62,63,64,65).



1.3 CLASSIFICAZIONE

Il trauma cranico analizzato sotto il punto di vista FISICO può essere diviso in: DIRETTO (la forza è applicata in maniera diretta sulla scatola cranica), INDIRETTO (trasmissione di forza da un sito lontano oppure meccanismo di accelerazione/decelerazione) oppure su 3 categorie: 1) chiuso o non penetrante, 2) aperto o penetrante, 3) da scoppio (15).

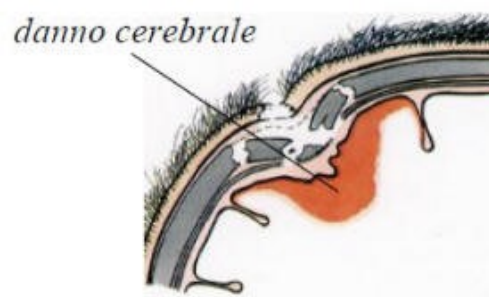
1.3.1 TRAUMA CRANICO CHIUSO (NON PENETRANTE)

Il trauma cranico chiuso è tipicamente causato da un impatto contusivo, avvenuto nella maggior parte dei casi durante un incidente stradale, una caduta o durante

un'attività sportiva. Il tasso di incidenza, derivante da questa forma di trauma cranico, è il più alto tra la popolazione civile. Il contatto con la forza di contusione e compressione comporta la disfunzione del tessuto cerebrale, sottostante il sito di impatto, provocando un danno immediato alla vascolarizzazione cerebrale e alle cellule neuronali. Il dislocamento cerebrale, dovuto alle vibrazioni e allo scuotimento che si generano durante l'impatto, può anch'esso determinare compressione del tessuto cerebrale e riduzione del flusso ematico a quel livello (15).

1.3.2 TRAUMA CRANICO APERTO (PENETRANTE)

Il trauma cranico penetrante è il risultato di un corpo esterno che attraversa il cranio, trapassando la dura madre fino al parenchima cerebrale. Analogamente al trauma cranico chiuso, la lacerazione del tessuto cerebrale causa primariamente un danno focale, l'emorragia intracranica, l'edema cerebrale e l'ischemia. L'invasione ad alta velocità, da parte di un proiettile ad esempio, può generare nel tessuto una cavitazione che successivamente può esacerbare il danno. La tipologia e la severità della lesione neurologica dipendono da: dimensione, velocità, traiettoria e forza del



corpo esterno penetrante il cervello. Questa tipologia di trauma cranico ha un'elevata possibilità che si verifichino infezioni, data l'esposizione di tessuto cerebrale all'ambiente esterno; non solo, rispetto al tipo chiuso, è anche associata a complicanze mediche acute come insufficienza respiratoria, polmonite, ipotonia e perdita di liquor (15,66).

1.3.3 IL TRAUMA CRANICO DA SCOPPIO

Il trauma cranico da scoppio è stato recentemente considerato una nuova categoria di trauma cranico, considerando l'alto numero di feriti in scenari di guerra (67). In questo contesto, a differenza del tipo chiuso e penetrante, il cervello è compromesso da una rapida onda pressoria, generata dall'esplosione, che trasmette una mole enorme di energia dalla scatola cranica al parenchima in essa racchiuso (68). Gli effetti dello scoppio possono essere divisi in diversi tipi: primari (il danno interno causato dall'onda d'urto), secondari (la penetrazione), terziari (i danni fisici causati dall'onda d'esplosione), quaternari (altri).

L'energia cinetica generata nello scoppio cagiona una deformazione al cervello, producendo un esteso danno diffuso sia nella sostanza grigia sia in quella bianca; questo comporta quindi morte neuronale, danno assonale, compromissione della barriera emato-encefalica (BEE), vasospasmo, formazione di pseudoaneurismi, iperemia, contusione ed edema cerebrale. In conclusione, il disturbo da stress post traumatico (PTSD, post-traumatic stress disorder) è frequentemente associato al trauma cranico da scoppio e, in generale, la ricerca ha dimostrato un alto tasso di incidenza in chi sopravvive a un trauma cranico (69,70).

1.3.4 IL TRAUMA CRANICO LIEVE, MODERATO, SEVERO

Il trauma cranico, analizzato sotto il punto di vista del DANNO CEREBRALE, può essere diviso in 3 categorie: lieve, moderato, severo (71,72); la sua eterogeneità può rendere difficile la categorizzazione e a tal fine viene impiegato maggiormente il test clinico "Glasgow coma scale" (GCS), che valuta il livello di coscienza (73).

Nella scala GCS si valutano le migliori risposte a tre tipi di stimoli: apertura degli occhi, risposta verbale, risposta motoria; a ognuna di queste è assegnato un punteggio e la somma dei tre punteggi determina la gravità del traumatizzato (60,73).

- Lieve: GCS 14-15;
- Moderato: 9-13;
- Severo: 3-8.

In conclusione, l'utilizzo della diagnostica per immagini (tomografia computerizzata e risonanza magnetica) e la diagnosi differenziale delle

comorbidità (patologie preesistenti rispetto al trauma come il diabete per fare un esempio) sono, allo stesso modo, importanti nel determinare la gravità del trauma (74).

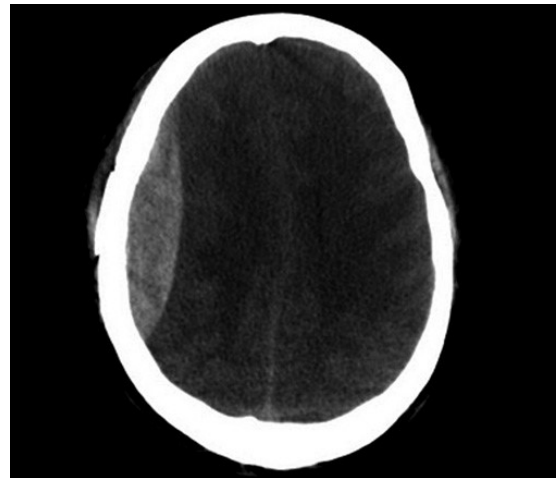
1.3.5 PATOLOGIA EMORRAGICA CONSEGUENTE AL TRAUMA CRANICO

1.3.5.1 EMATOMI EXTRA-ASSIALI

Gli ematomi extra-assiali comprendono gli ematomi epidurali (EDH epidural hematomas) e gli ematomi sottodurali (SDH subdural hematomas):

- EMATOMA EPIDURALE (EDH)

L'EDH classicamente deriva da un impatto diretto subíto in regione temporale, a volte causa di frattura cranica, con conseguente rottura dell'arteria meningea media; tuttavia negli EDH orientati posteriormente, si riscontrano lesioni venose come la rottura del



seno trasverso. Questo tipo di ematoma può crescere rapidamente di dimensioni, provocando un quadro clinico tipico: inizialmente il paziente presenta una normale attività mentale, seguita poi da un deterioramento delle condizioni quando la PIC raggiunge un livello critico (75,76,24);

- EMATOMA SOTTODURALE (SDH)

L'SDH, nell'ambito del trauma, spesso deriva da un meccanismo di accelerazione/decelerazione della superficie cerebrale contro il cranio; esso causa lesioni da stiramento e rottura delle vene a ponte. L'ematoma sottodurale acuto post traumatico è piuttosto pericoloso in quanto, rispetto all'EDH, comprende maggiori lesioni; se non trattato, l'edema cerebrale sottostante

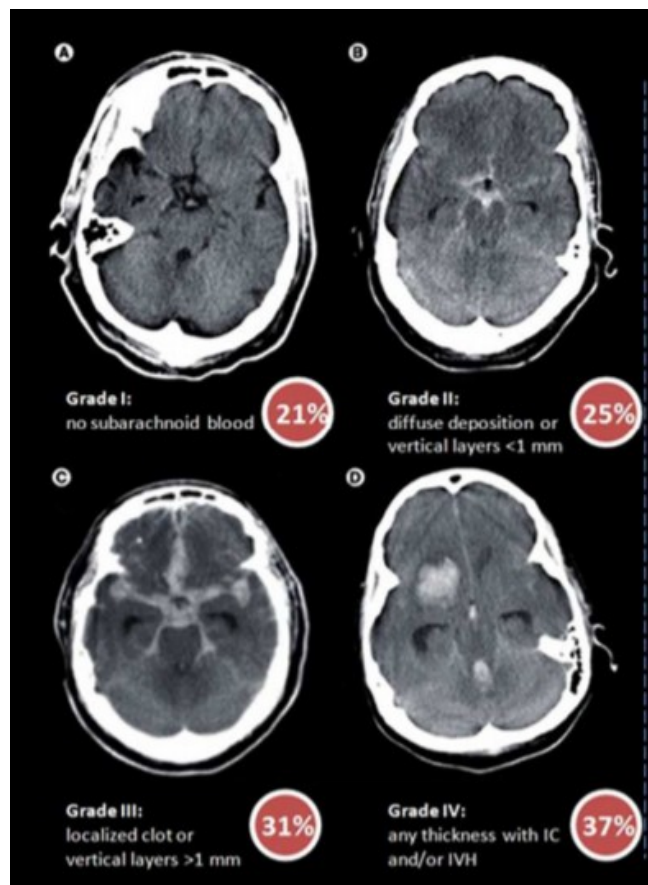


contribuisce allo spostamento delle strutture sulla linea mediana e alla progressione dell'erniazione. È possibile che alcuni tipi di SDH passino

inosservati al paziente un periodo di tempo: il sanguinamento acuto può andare incontro a liquefazione e comportare SDH subacuto e cronico, che non hanno la rapidità e la progressività della fase acuta. Tipicamente, l'SDH si presenta in pazienti anziani che assumono antiaggreganti o anticoagulanti; clinicamente più subdoli, gli SDH subacuto e cronico, presentano: cefalea, emiparesi, disartria e alterato stato mentale (75,77,24);

- **EMORRAGIA SUBARACNOIDEA (ESA)**

L'emorragia subaracnoidea è una lesione di comune riscontro e vede il trauma cranico come sua causa primaria; si verifica con lo stiramento dei piccoli capillari, che provoca lo stravasamento di sangue nello spazio subaracnoideo, con il passaggio diretto di sangue da una contusione cerebrale adiacente, con la dissezione arteriosa oppure con un incremento intravascolare pressorio improvviso, che porta alla rottura del vaso (vedi immagine accanto: ESA classificata secondo la Scala di Fisher). Tipicamente, si evidenzia a livello della scissura Silviana e delle cisterne basali e le complicanze principali sono: vasospasmo cerebrale ed idrocefalo comunicante. In generale, l'emorragia subaracnoidea post traumatica non è grave quanto quella derivante dalla rottura aneurismatica spontanea (con cui va in diagnosi differenziale) e rispetto ad essa ha una prognosi migliore (75,78,79,80,81,24).



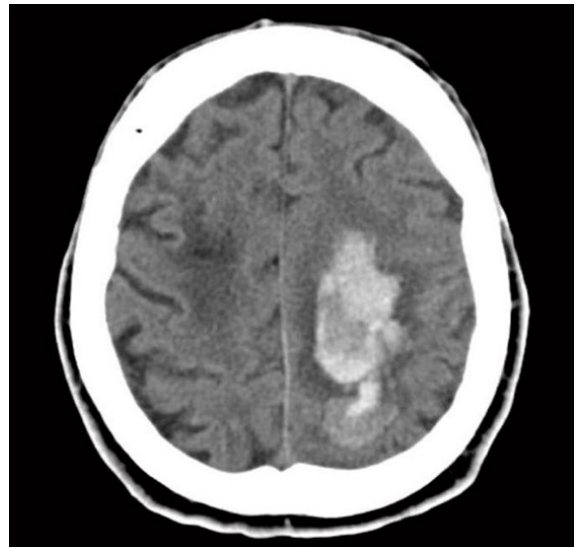
1.3.5.2 EMATOMI INTRA-ASSIALI

- EMATOMA INTRAPARENCHIMALE

L'emorragia intraparenchimale rappresenta una complicanza comune del trauma cranico; è difficilmente distinguibile da una contusione emorragica. Tale emorragia, insieme all'incremento volumetrico dell'emorragia

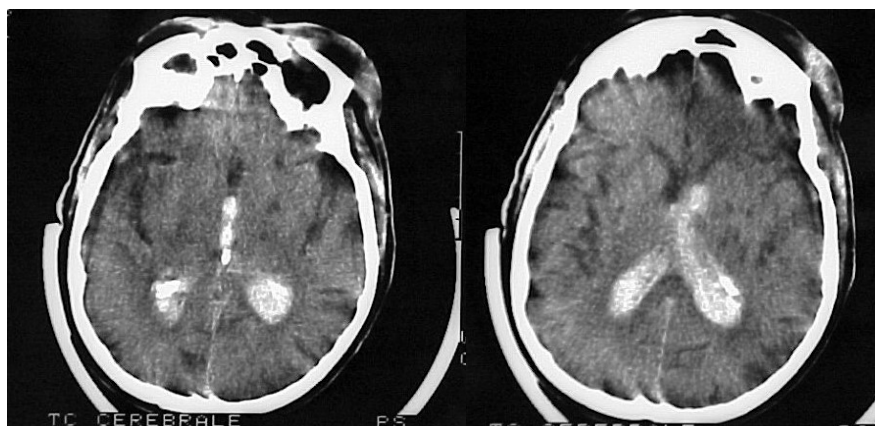
intraparenchimale (TICH-The

increase in the volume of a traumatic intracerebral hemorrhage), rappresenta un fenomeno direttamente correlato alla prognosi, agli esiti neurologici e alla mortalità del paziente; in modo particolare, nel trauma cranico severo un ematoma >50mL è associato a una più alta mortalità e quest'ultima appare ridotta nei pazienti sottoposti a chirurgia precoce (evacuazione dell'ematoma entro 12 ore). Infine, esiste una correlazione tra TICH e: emorragie intraparenchimale multiple, volume emorragico iniziale ridotto, ematoma sottodurale acuto, compressione cisternale, età avanzata, ipossia, cadute, craniectomia decompressiva (82,83,24);



- EMATOMA INTRAVENTRICOLARE

La maggior parte degli studi sull'emorragia intraventricolare (IVH Intraventricular Hemorrhage) è composta da piccoli numeri di pazienti (<25) e condotta in maniera retrospettiva; questo permette di ricavare solo un quantitativo minimo di informazioni sull'entità e sul significato clinico del fenomeno.



Fatta questa premessa, da uno studio emerge che l'IVH traumatica è

un'entità rara ed associata ad esiti negativi che sembrano derivare dalle lesioni associate (contusioni intraparenchimali, emorragia subdurale ed emorragia subaracnoidea ad es.) (84,85,24).

1.4 CLINICA

Le caratteristiche cliniche del trauma cranico in generale includono: ecchimosi, sanguinamento, cefalea, nausea, afasia, epilessia, amnesia, anomalie comportamentali come aggressività e ansia, disfunzione cerebrale, coma prolungato, morte; il tutto può presentarsi da secondi a minuti dopo l'evento traumatico e alcune di queste manifestazioni possono persistere per mesi e anni (86, 87, 71).

Dopo un trauma cranico, dal 30 all'80% dei pazienti vive sintomi post concussione; la maggior parte di loro recupera nel giro di ore o giorni, ma è possibile che impieghino un paio di settimane. Fattori come il sesso femminile, l'età avanzata, il basso livello socioeconomico e una storia di malattia mentale, rendono i pazienti più inclini a sviluppare sintomi post concussione cronici (73,88,89,90).

1.4.1 SINTOMI DEL TRAUMA CRANICO LIEVE:

SINTOMI FISICI

- Perdita di coscienza da pochi secondi a pochi minuti;
- Nessuna perdita di coscienza, ma senso di stordimento, confusione, disorientamento;
- Cefalea;
- Nausea o vomito;
- Stanchezza o sonnolenza;
- Problemi con l'eloquio;
- Difficoltà nell'addormentamento;
- Vertigini e perdita dell'equilibrio.

SINTOMI SENSORIALI

- Perdita dell'acuità visiva, acufene, anosmia, disgeusia;
- Fotofobia, iperacusia.

SINTOMI COGNITIVI E MENTALI

- Disturbi di memoria e concentrazione;
- Alterazione del tono dell'umore;
- Sensazione di depressione e ansia.

1.4.2 SINTOMI DEL TRAUMA CRANICO MODERATO E SEVERO:

I traumi cranici moderati e severi possono includere tutti i segni e sintomi del trauma cranico lieve; inoltre, possono presentarsi con i seguenti sintomi dalle prime ore fino a giorni a dopo il trauma:

SINTOMI FISICI

- Perdita di coscienza (minuti o ore);
- Cefalea persistente o ingravescente;
- Ripetuti episodi di vomito o nausea;
- Convulsioni o epilessia;
- Anisocoria;
- Rinorrea od otorrea;
- Impossibilità a svegliarsi;
- Debolezza o parestesie agli arti;
- Atassia.

SINTOMI COGNITIVI O MENTALI

- Profondo disorientamento o confusione;
- Agitazione, aggressività o comportamento insolito;
- Disartria;
- Coma e altri disturbi del livello di coscienza.

1.4.3 SINTOMI IN ETÀ PEDIATRICA:

Neonati e bambini piccoli con danni cerebrali potrebbero non essere in grado di comunicare cefalea, disturbi del sensorio, confusione ecc. Nel trauma cranico pediatrico si potrebbero piuttosto osservare:

- Cambiamento dell'abitudine alimentare/allattamento;
- Facile o inusuale irritabilità;
- Pianto inconsolabile;
- Cambiamento della capacità di porre attenzione;

- Cambiamento del sonno;
- Convulsioni;
- Tono dell'umore basso o depresso;
- Sonnolenza;
- Perdita dell'interesse verso giochi o attività in generale.

Nell'ambito dei sintomi fisici, la cefalea è il sintomo più comune ed è riportato dal 25-90% dei pazienti, dopo un trauma cranico lieve (63). Vertigini e nausea sono altrettanto comuni, insieme a stanchezza, disturbi del sonno, problemi uditivi e visivi. Infine, in seguito al danneggiamento dei lobi frontale e temporale, i pazienti dopo trauma cranico sono inclini a sviluppare convulsioni; esse possono rappresentare una sfida diagnostico-terapeutica (si pensi alla diagnosi differenziale tra trauma cranico ed epilessia) (73,88,91).

Per quanto riguarda i disordini cognitivi, essi includono primariamente il deficit d'attenzione, i disturbi della memoria e i disturbi delle funzioni esecutive. Il deficit di attenzione è molto comune e interferisce con altre funzioni, rendendo le attività di vita quotidiana (ADL da activities of daily life) più difficoltose rispetto a prima; la gravità di questi disturbi cognitivi è direttamente correlata alla severità della lesione. Ci sono diverse spiegazioni dei meccanismi sottostanti tale sintomatologia: il danno al lobo frontale e ai sistemi sottocorticali risultano in una perdita di funzione. La lesione della sostanza bianca e il danno assonale diffuso possono comportare l'interruzione e l'inefficienza del sistema di processazione delle informazioni, insieme ad una più lenta attività mentale (91,92,93).

A livello comportamentale, associato al trauma cranico, ritroviamo il cambiamento della personalità che include: irritabilità, cambiamento del tono dell'umore, aggressività, impulsività, comportamento egocentrico. Sempre in quest'ambito, abbiamo: depressione (tristezza, scarsa motivazione, disprezzo di sé, pessimismo), ansia, disturbo da stress post traumatico e infine, un aumentato rischio di sviluppare malattia di Parkinson, di Alzheimer e altre patologie neurodegenerative nel lungo termine. Questi sintomi comportamentali sono più comuni e di grave entità in: sesso femminile, adulti in età avanzata, basso stato socioeconomico e persone con storia di malattia mentale.

Tali comorbidità facilitano diagnosi e trattamento del trauma cranico, in modo particolare nella forma lieve (73,91,92,93,94,95).

Come precedentemente detto, il trauma cranico pone un rischio di epilessia che rende difficile la diagnosi differenziale e l'attribuzione dei sintomi; al di là di questo, ci sono forme epilettiche latenti che provocano un disturbo cognitivo e della sfera emotiva. Tale considerazione spiegherebbe i cosiddetti sintomi simil-epilessia parziale e l'orientamento della ricerca scientifica, verso la maggior comprensione dei meccanismi che generano tali sintomi, al fine di individuare specifiche indicazioni al trattamento con anticonvulsivanti (73,88).

1.5 DIAGNOSI

Il trauma cranico viene definito come un'alterazione della funzionalità cerebrale, oppure altra evidenza di una patologia cerebrale, causata da una forza esterna (96). Scomponendo la definizione abbiamo:

1.5.1 *Alterazione della funzionalità cerebrale*

L'alterazione della funzionalità cerebrale è definita con 1 dei seguenti segni:

- Un periodo qualsiasi di perdita di coscienza o coscienza ridotta;
- Una qualunque perdita di memoria di eventi immediatamente antecedenti (amnesia retrograda) o seguenti al trauma (amnesia post traumatica);
- Deficit neurologici (debolezza, perdita d'equilibrio, variazioni della vista, disprassia, paresi/plegia, perdita del sensorio, afasia ecc.);
- Qualunque alterazione dello stato mentale al momento della lesione (confusione, disorientamento, ragionamento lento, ecc.).

È importante riconoscere quei fattori, oltre al trauma cranico, che possono essere responsabili di alterazioni dello stato mentale al momento del danno (ad esempio: dolore, scuotimento/shock post traumatico, farmaci, intossicazione/abuso di alcol e/o droghe ad uso ricreazionale). In ogni caso, questi fattori confondenti possono essere associati ad un trauma cranico ben documentato e possono rappresentare una sfida diagnostica, in particolare nel trauma cranico lieve (dove le evidenze di trauma cranico possono non essere eclatanti); per questo, la presenza di tali fattori non dovrebbe precludere una diagnosi di trauma cranico e si impone la necessità di un'attenta valutazione clinica.

Deficit motori focali, causati da lesioni a livello dei nervi periferici, possono essere una causa, alternativa al trauma, del deficit neurologico focale; tale ipotesi, va esclusa prima di effettuare una diagnosi affidabile di lesione da trauma cranico. Tipicamente, la lesione da trauma cranico viene diagnosticata quando segni e sintomi sono vicini temporalmente al trauma stesso; tuttavia, bisogna riconoscere che le manifestazioni cliniche possono essere ritardate rispetto ad esso. Questo assunto assume particolare rilevanza per quanto riguarda le sequele neuropsichiatriche (depressione, impulsività, apatia, ecc.), che possono essere documentate solamente dopo del tempo dall'impatto con la forza esterna; inoltre, possono non essere conseguenza del trauma, ma di eziologie diverse. In questo contesto, una diagnosi di trauma cranico può essere elaborata con test diagnostici eseguibili tempo dopo l'evento acuto.

1.5.2 *Altra evidenza di una patologia cerebrale*

Un'altra evidenza di patologia cerebrale può includere una conferma visiva, neuroradiologica o di laboratorio del danno cerebrale.

Classicamente, la lesione da trauma cranico è stata definita da criteri clinici; tuttavia, le moderne tecniche di imaging o diagnostica per immagini (ad es: Risonanza Magnetica con tensore di diffusione-RM con DTI diffusion tensor imaging) possiedono una crescente sensibilità ed è possibile, quindi, che si sviluppino altri biomarcatori sensibili in futuro. Le suddette tecniche diagnostiche possono essere utilizzate nelle seguenti situazioni:

- Conseguenze cliniche subdole o differite;
- Diagnosi clinica confusa da un difficile contesto (territorio di guerra ad es.);
- Necessità di differenziare la clinica indotta dal trauma cranico da altre eziologie (guerra chimica ad es.).

1.5.3 *Causata da una forza esterna*

La forza esterna causa del trauma può derivare da qualunque dei seguenti eventi:

- Capo urtato da un oggetto;
- Il capo che urta un oggetto;
- Il cervello che va incontro ad accelerazione/decelerazione, senza il contatto esterno diretto con la testa
- Un corpo estraneo penetrante il cervello;

- Forze generate da un evento esplosivo;
- Altra forza ancora da definire.

1.5.4 TAPPE PRINCIPALI NELLA DIAGNOSI DI TRAUMA CRANICO

Per la diagnosi di trauma cranico, gli operatori sanitari si servono di esami, oltre che di un'attenta anamnesi, che permettono di stabilire i danni fisici e cerebrali, il funzionamento dei nervi e il livello di coscienza. Alcuni di questi sono:

- Glasgow Coma Scale (GCS);
- Misurazione del grado di severità del trauma cranico;
- Diagnostica per immagini e monitoraggio PIC (pressione intracranica);
- Valutazione logopedica;
- Esame cognitivo e neuropsicologico;
- Esami specifici per contesti militari (97,98).

1.5.4.1 GLASGOW COMA SCALE

Nella scala GCS, che valuta la gravità della depressione del livello di coscienza, si giudicano le risposte migliori della persona a tre categorie di stimoli: la risposta verbale, l'apertura degli occhi, la risposta motoria. Viene assegnato un punteggio ad ogni categoria e la somma produce un indice di gravità del soggetto traumatizzato. La scala GCS è stata pubblicata per la prima volta nel 1974, all'università di Glasgow, dai professori di neurochirurgia Graham Teasdale e Bryan Jennet (75) e viene utilizzata in tutti i contesti acuti (medici e traumatici) (60,97,99).

Il punteggio totale varia da 3 a 15 e viene calcolato secondo il seguente schema:

<i>Apertura degli occhi</i>	<i>Risposta verbale</i>	<i>Risposta motoria</i>
4 = spontanea	5 = appropriata e orientata	6 = obbedisce ai comandi
3 = alla chiamata	4 = confusa	5 = localizza lo stimolo doloroso
2 = allo stimolo doloroso	3 = parole inappropriate	4 = flette allo stimolo doloroso
1 = nessuna	2 = suoni incomprensibili	3 = flessione atipica allo stimolo doloroso
	1 = nessuna	2 = estende allo stimolo doloroso
		1 = nessuna

1.5.4.2 MISURAZIONE DEL GRADO DI SEVERITÀ DEL TRAUMA CRANICO

Gli operatori sanitari classificano il paziente in base a GCS, coscienza/non coscienza e perdita di memoria.

Si considera trauma cranico LIEVE il paziente con le seguenti caratteristiche:

- Cosciente oppure non cosciente per meno di 30 minuti;
- Perdita di memoria per meno di 24 ore;
- GCS tra 13 e 15.

Uno studio afferma che, nella pratica, i criteri del trauma cranico lieve potrebbero essere inadeguati; inoltre, si fondano maggioritariamente sui sintomi riportati dal paziente stesso (76).

Si considera trauma cranico MODERATO il paziente con le seguenti caratteristiche:

- Incosciente per più di 30 minuti e fino a 24 ore;
- Perdita di memoria da 24 ore a 7 giorni;
- GCS tra 9 e 12.

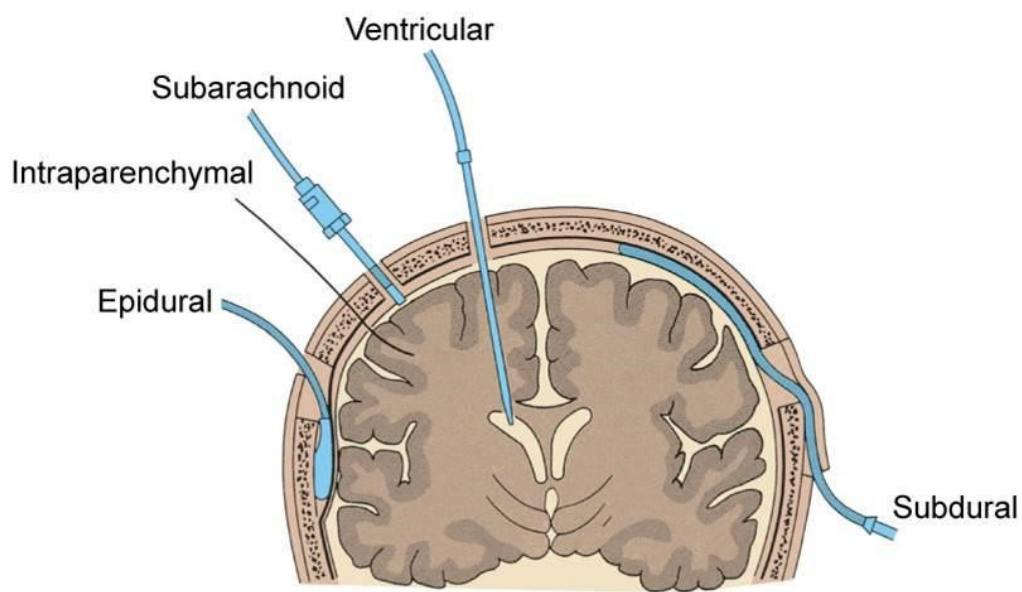
Si considera trauma cranico SEVERO il paziente con le seguenti caratteristiche:

- Incosciente per più di 24 ore;
- Perdita di memoria per più di 7 giorni;
- GCS 8 o minore (100).

1.5.4.3 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E MONITORAGGIO PIC (PRESSIONE INTRACRANICA)

Vengono utilizzate prevalentemente, ma non esclusivamente, le seguenti metodiche:

- TC (tomografia computerizzata): permette di verificare rapidamente la presenza di un sanguinamento o di altro danno cerebrale;
- RM (risonanza magnetica): fornisce immagini più dettagliate rispetto alla TC, ma viene utilizzata soprattutto negli esami di controllo; questo per via dei maggiori tempi di esecuzione, che non permettono di utilizzarla nell'inquadramento iniziale del trauma cranico (101);
- Monitoraggio PIC (pressione intracranica): È possibile che l'edema cerebrale incrementi la pressione intracranica; essa può causare un danno addizionale al cervello. Viene quindi a volte inserito un sensore attraverso la scatola cranica, che permetta di monitorare tale pressione; può rendersi necessario un drenaggio o una derivazione. Nell'immagine sottostante: i principali siti anatomici utilizzati attualmente per la misurazione della PIC (102,24).



From Clochesy JM et al: Critical care nursing, ed 2, Philadelphia, 1996, Saunders.

1.5.4.4 VALUTAZIONE LOGOPEDICA

Un logopedista completa la valutazione del linguaggio e della capacità del paziente di parlare tramite: valutazione della funzionalità motoria orale, valutazione della coordinazione e della forza dei muscoli fonatori e infine, verifica del livello di lettura e scrittura (103).

Le abilità comunicative vengono valutate con esami formali e scenari da interpretare, mentre la deglutizione è esaminata al fine di indicare eventuali trattamenti, che permettano una nutrizione sicura.

1.5.4.5 ESAME COGNITIVO E NEUROPSICOLOGICO

- A livello cognitivo vengono valutati: pensiero, ragionamento, risoluzione di problemi, elaborazione delle informazioni e memoria; la maggior parte dei pazienti con trauma cranico severo soffre di disfunzioni cognitive, incluse le funzioni mentali superiori;
- La sfera neuropsicologica viene indagata per ottenere informazioni riguardo alle capacità cognitive; vengono acquisite, da parte delle figure preposte, informazioni su: storia personale, anamnesi, istruzione, abitudini, stile di vita. Il tutto viene valutato al fine di verificare quale siano gli ambiti rimasti immutati, le aree cerebrali coinvolte dal danno, l'impatto sulla vita dell'individuo e la necessità di cure riabilitative (102,104).

1.6 TERAPIA: BREVE PANORAMICA SUI PRINCIPALI TRATTAMENTI

Una varietà di trattamenti può promuovere il recupero del paziente dalle problematiche fisiche, emotive e cognitive che il trauma cranico può arrecare. Il tipo e il livello di cure dipendono dalla severità del danno e dalla sua localizzazione (105).

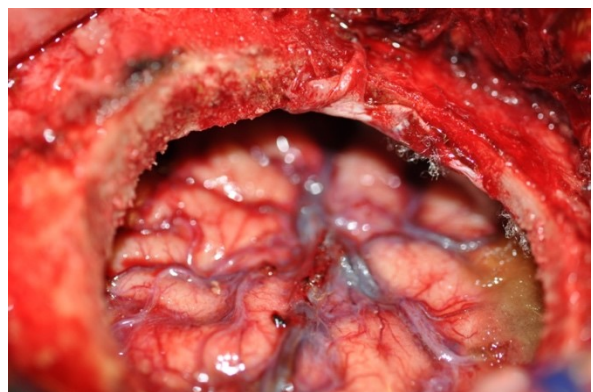
1.6.1 TRAUMA CRANICO LIEVE

Il trauma cranico lieve, associato a volte anche a concussione/commozione cerebrale, potrebbe non richiedere cure specifiche se non il riposo e il graduale ritorno alle attività quotidiane; quest'ultimo, se avviato precocemente, potrebbe vedere il ripresentarsi dei sintomi e richiedere un tempo di guarigione più lungo.

Alcune attività come lavorare al computer e concentrarsi a lungo possono provocare un affaticamento cerebrale, nonostante non richiedano sforzo fisico; potrebbe essere necessario quindi riposare tra un periodo e l'altro di svolgimento di determinate attività ed evitare alcol e droghe, dato che possono rallentare il recupero e aumentare la probabilità di infortunio (106). Ad esempio, bambini e adolescenti che si procurano una concussione durante l'attività sportiva dovrebbero interrompere quest'ultima immediatamente e tornare a svolgere sport solo dopo un consulto medico qualificato; si sottolinea come un infortunio durante la convalescenza possa rallentare la guarigione ed aumentare il rischio di complicanze a lungo termine. Sebbene raramente, stando al CDC (107), è possibile che una nuova commozione, prima della guarigione da un precedente trauma cranico, arrechi una lesione cerebrale permanente e addirittura comporti il decesso (105).

1.6.2 TRATTAMENTO D'EMERGENZA DEL TRAUMA CRANICO

Nella maggior parte dei casi, il trattamento d'emergenza mira a stabilizzare la condizione clinica del paziente e a promuoverne la sopravvivenza; le cure comprendono: stabilizzazione dei parametri vitali, assicurazione di un adeguato apporto di ossigeno al cervello, monitoraggio della pressione arteriosa e prevenzione di un ulteriore danno al capo o al rachide, posticipando tutti gli altri tipi di trattamento. La chirurgia può rientrare in quest'ambito di cure emergenziali (vedi immagine accanto: falda ematica sottodurale in alto; parenchima cerebrale dopo evacuazione dell'ematoma); il trattamento chirurgico viene effettuato per ridurre il verificarsi di un ulteriore danno cerebrale e può includere: evacuazione di ematoma, riparazione delle fratture craniche,



applicazione di derivazioni o drenaggi e altre metodiche utili a ridurre la pressione intracranica come la craniectomia decompressiva (105,108,109,110,111,24).

1.6.3 TERAPIA FARMACOLOGICA

I farmaci possono essere usati per trattare i sintomi del danno da trauma cranico e per diminuire le complicanze, ad esso associate; essi possono, non esclusivamente, includere:

- Ansiolitici/farmaci sedativo-ipnotici e/o oppioidi fino ai barbiturici;
- Terapia iperosmolare con mannitolo o soluzione ipertonica salina;
- Anticoagulanti, anticonvulsivanti, antidepressivi (60,101,105).

1.6.4 TERAPIA RIABILITATIVA

La terapia riabilitativa può aiutare qualche paziente con danno da trauma cranico, a riacquisire delle abilità perdute, come la capacità di prendersi cura di sé stessi; essa è indirizzata verso disturbi di tipo fisico, emotivo e cognitivo. In base alla lesione, si avrà necessità di tale trattamento per un periodo breve, continuativo o a vita dopo il trauma; la maggior parte dei pazienti con trauma cranico moderato o severo avrà bisogno di riabilitazione.

Ci sono vari tipi di terapia riabilitativa:

- Fisica: per ricostituire forza, coordinazione e flessibilità;
- Occupazionale: per reimparare le attività di vita quotidiana (ADL) come rassettersi, cucinare ecc;
- Logopedica: per migliorare la comunicazione verbale e non; si serve anche di strumenti di comunicazione aumentativa e alternativa. Infine, può includere anche la gestione della disfagia;
- Psicologica: in quest'ambito, può essere inserita un'attività di counseling;
- Lavorativa: per favorire il reintegro nel mondo professionale;
- Cognitiva: comprende attività di miglioramento mnemonico, di attenzione, percezione, apprendimento ecc. Per molti pazienti, è il tipo di terapia riabilitativa più comune (105,112,113,114,115).

1.7 FATTORI PROGNOSTICI E RIABILITAZIONE

Il danno da trauma cranico è complesso, improvviso e rappresenta una causa maggiore di morte e disabilità (116); stabilire una prognosi affidabile è difficile,

eppure i medici, proprio sulla valutazione prognostica, spesso prendono decisioni terapeutiche. L'80% dei medici crede che un'accurata stima della prognosi sia stata importante, durante il processo decisionale di terapie specifiche: utilizzo di iperventilazione, barbiturici o mannitolo solo per fare degli esempi. Valutare la prognosi potrebbe, inoltre, essere d'aiuto nella comunicazione col paziente e la famiglia (117).

Le più importanti variabili indipendenti sono: età, GCS componente motoria, risposta pupillare, scala Marshall TC e presenza di emorragia subaracnoidea traumatica; ipotensione, ipossia, glicemia, coagulopatia, emoglobina, caratteristiche TC, come spostamento della linea mediana, presenza di effetto massa e descrizione delle cisterne basali, sono altri fattori prognostici rilevanti. I suddetti elementi sono significativi, per l'esito in generale, ma in maniera più efficace a 6 mesi. In conclusione, esistono dei calcolatori online di prognosi, dopo trauma cranico, che possono aiutare nella gestione del paziente; si raccomanda però un utilizzo cauto ed adeguato di questi strumenti (116,118,119).

1.7.1 ETÀ

L'aumentare dell'età è stato associato, da alcuni studi, ad un peggioramento degli esiti, in modo particolare dopo i 40 anni e specialmente dopo i 60 anni (116,118,120,121,122); sotto ai 40 anni, la correlazione età - esito del trauma cranico non sussiste. Plausibili spiegazioni a questi dati potrebbero includere la presenza di comorbidità extracraniche, il cambiamento della plasticità cerebrale oppure una differente gestione clinica con l'incremento dell'età (116).

1.7.2 GCS

Stando alla letteratura scientifica, ci sono forti evidenze di un elevato valore prognostico per quanto riguarda il valore di GCS, al momento dell'accesso all'ospedale e in modo particolare della componente motoria GCS (116,118,120,122).

Un più basso livello di GCS d'ingresso e un più basso livello di GCS motorio sono associati a un peggior esito e, in generale, per questa scala si è dimostrata una relazione lineare con la mortalità (116,123,124).

1.7.3 RISPOSTA PUPILLARE

Esiste una relazione tra assenza o atipica risposta pupillare e peggior prognosi; più frequentemente, questa si riscontra in pazienti con effetto massa, cisterne compresse e classe TC III/IV (116,125).

1.7.4 CARATTERISTICHE TC, SCALA MARSHALL, CLASSIFICAZIONE DI ROTTERDAM

La tomografia computerizzata (TC) fornisce un dato oggettivo di danno strutturale al cervello ed è un affidabile parametro prognostico dopo trauma cranico. Il più comune sistema di classificazione radiologica, dopo trauma cranico, è quello di Marshall; esso è stato proposto nel 1991 da Marshall et al. (116,125,126).

Classe	Definizione
Lesione diffusa I	Nessuna patologia intracranica visualizzabile alla TAC
Lesione diffusa II	Cisterne visibili con spostamento della linee mediana (shift) di 0-5 mm e/o lesioni ad alta-media densità < 25 cm ³
Lesione diffusa III	Cisterne compresse od assenti con shift della linea mediana di 0-5 mm. Lesioni ad alta-media densità < 25 m ³
Lesione diffusa IV	Shift della linea mediana > di 5 mm. Lesioni ad alta-media densità < 25 m ³
Massa evacuata	Qualsiasi lesione chirurgicamente evacuata
Massa non evacuata	Lesioni ad alta-media densità > 25 cm ³ non evacuate chirurgicamente

Tabella V. Classificazione tomografica di trauma cranico chiuso (Classificazione di Marshall)

In figura: Classificazione di Marshall

Le classi III e IV soprattutto quelle legate alla mortalità, mentre le classi I e II sono più frequentemente correlate ad un esito favorevole (116,125). Forti evidenze di correlazione con prognosi peggiore sono state trovate con la deviazione della linea mediana e con l'aumento della dimensione di tale shift. La prognosi, tra i pazienti con effetto massa, è migliore in presenza di ematoma epidurale e peggiore nel caso di ematoma sottodurale acuto; quest'ultimo si è dimostrato un fattore prognostico significativo (116,125). La presenza di emorragia subaracnoidea traumatica, di occlusione della cisterna basale o del terzo ventricolo e l'ematoma non evacuato, sono stati associati ad una prognosi meno buona a 6 mesi (116,125).

1.7.4.1 CLASSIFICAZIONE DI ROTTERDAM

Nel 2005, Maas et al. hanno introdotto il RSS (Rotterdam Scoring System), dopo aver valutato il valore predittivo della classificazione di Marshall; si è visto infatti,

che l'aggiunta di nuove variabili (emorragia subaracnoidea ed emorragia intraventricolare) al modello originale lo migliorava. Inoltre, la classificazione di Rotterdam, a partire dal referto TC, utilizza lo spazio occupato dalle lesioni e lo stato delle cisterne basali come fattori prognostici (125,126,127,128).

Fattori prognostici		Punteggio
Cisterne basali	Normali	0
	Compromesse	1
	Assenti	2
Shift della linea mediana	Nessuna deviazione o < 5 mm	0
	Deviazione > 5 mm	1
Lesione della massa epidurale	Presente	0
	Assente	1
Sangue intraventricolare	Assente	0
	Presente	1
Gli autori hanno aggiunto un punto addizionale alla somma per renderla numericamente più simile alla componente motoria del GSC		+1

Tabella VII. Rotterdam score [32]

1.7.5 CALCOLATORI DI PROGNOSI

Emerge da uno studio la presenza, in Internet, di almeno 2 calcolatori di prognosi; essi si basano su modelli prognostici che combinano dati provenienti da sperimentazione clinica, ma devono essere utilizzati con cautela. Il primo, tra quelli considerati, può aiutare nella stima della mortalità a 14 giorni e della mortalità e disabilità severa a 6 mesi; inoltre, esso considera un modello basilare e un modello TC. Il secondo può aiutare nella determinazione degli esiti a 6 mesi e include 3 modelli di complessità crescente (116,117,129,130).

1.7.6 RIABILITAZIONE

Il danno da trauma cranico e le sue potenziali conseguenze a lungo termine sono un'importante questione di salute pubblica; non solo, la neuroriabilitazione degli individui da esso affetti ha delle specifiche diverse, rispetto a quella adottata per danni cerebrali di altra eziologia. In sintesi, nel trauma cranico severo il decorso clinico spesso segue un percorso tipico e in successione temporale: coma, alterazione dello stato di coscienza, agitazione e amnesia post traumatica e alla

fine recupero funzionale. Nelle diverse fasi della neuroriabilitazione, ci sono delle complicanze mediche tipiche: iperattività parossistica del sistema nervoso simpatico, idrocefalo post traumatico e disfunzioni neuroendocrine post traumatiche. La neuroriabilitazione nel trauma cranico spazia dalla precoce riabilitazione, nei soggetti con ridotto livello di coscienza, al supporto nel reintegro della persona nel contesto sociale e professionale; data la particolarità di questa popolazione di pazienti, è ragionevole fornire le cure in una struttura specializzata (131).

1.7.6.1 LESIONI E QUADRI CLINICI CORRELATI ALLA RIABILITAZIONE

La neuroriabilitazione non è sempre uguale indipendentemente dall'eziologia del danno cerebrale; inoltre, il danno arrecato dal trauma cranico spesso è sottostimato dalle scansioni di risonanza magnetica, nonostante la presenza di disfunzione cognitiva (131,132). Per fare un esempio, in uno studio norvegese, è emerso come la severità del danno assonale diffuso sia correlata ad un più basso punteggio della scala GOSE (Glasgow outcome scale extended - scala utilizzata per valutare gli esiti) ad un anno dal trauma (133); sempre in riferimento al danno assonale diffuso, esso è risultato spesso associato alla compromissione dello stato di coscienza nella fase acuta e alla disfunzione cognitiva nella fase subacuta e cronica (probabilmente per l'interruzione delle connessioni frontali e limbiche) (131,134).

1.7.6.2 ALTERAZIONE DELLO STATO DI COSCIENZA

Il trauma cranico severo può portare a periodi di incoscienza o coma post traumatico; possiamo avere vari livelli di stato di coscienza: dal paziente sveglio, vigile, consapevole al paziente in stato vegetativo, non vigile e non consapevole. Lo stato di coma post traumatico può evolvere in stato vegetativo (SV), sindrome di veglia aresponsiva (SVA) e in stato di minima coscienza (SMC); in tale contesto, la scala che spesso viene utilizzata per la valutazione clinica è la CRS-R (The Coma Recovery Scale Revised).

Per quanto riguarda il trattamento di tali alterazioni, la letteratura scientifica fornisce studi su piccoli gruppi di pazienti e le migliori evidenze derivano dalla sperimentazione con amantadina: i pazienti a cui è stata somministrata, hanno mostrato un recupero funzionale precoce rispetto a chi ha assunto placebo.

La stimolazione multisensoriale potrebbe essere un altro approccio promettente, possedendo un basso potenziale lesivo, insieme alla terapia farmacologica; al di là di quest'ultimi, la prevenzione e il trattamento delle tipiche complicanze rimangono spesso il principale obiettivo clinico, in questa situazione.

Prevenzione e trattamento delle tipiche complicanze comprendono: mantenimento dello stato nutrizionale e della massa muscolare, che prevengano spasticità, contratture e decondizionamento circolatorio (mantenuto ad esempio con regolari verticalizzazioni) (131,60,135,39,40).

1.7.6.3 AGITAZIONE POST TRAUMATICA

L'agitazione post traumatica, presente dal 35 al 96% dei casi, è un sottotipo di delirio e può essere una problematica di primo piano, nella gestione e neuroriabilitazione di un paziente con trauma cranico; essa è una diagnosi di esclusione e si manifesta con: comportamento aggressivo, disinibizione, labilità emotiva. Generalmente, si raccomanda: riduzione degli stimoli ambientali (rumore e numero di visitatori), stanze di ricovero silenziose, osservazione singola, rimozione degli stimoli dolorosi (cateteri ad es.) e comunicazione sintetica e chiara da parte della squadra riabilitativa. Solitamente c'è bisogno di terapia farmacologica, ma non emerge un trattamento predefinito; il propranololo può migliorare l'aggressività, la carbamazepina e il valproato sono raccomandate in prima linea per l'agitazione e neurolettici vengono utilizzati in situazioni di emergenza. È importante che si effettuino controlli clinici frequenti; le scale cliniche che possono essere d'aiuto sono la RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) e la ABS (Agitated Behaviour Scale), la prima utilizzata in terapia intensiva e la seconda specifica proprio per il trauma cranico (131,136,137,138).

1.7.6.4 CRITERI DI AMMISSIONE ALLA NEURORIABILITAZIONE

I tassi di ammissione alla neuroriabilitazione, nei sopravvissuti al trauma cranico, variano molto nei vari paesi considerati per differenti aspetti: popolosità, età media, fattori legati all'organizzazione sanitaria, linee guida nazionali e costi/rimborsi economici. In uno studio (139), basato sulla pratica clinica, sono emersi i seguenti criteri di ammissione alla neuroriabilitazione per il paziente post trauma cranico: 1) ha una disabilità acuta che gli impedisce di ritornare a casa per le cure domiciliari;

- 2) il quadro medico e chirurgico è stabile, abbastanza da permettergli di partecipare alle attività riabilitative;
- 3) dimostrata capacità di partecipare ad almeno 1 ora di terapia 2 volte/die;
- 4) dimostrato progresso con le terapie di fase acuta;
- 5) supporto sociale che gli permetta di tornare a casa, dopo un ragionevole recupero funzionale.

Sempre nello stesso ambito, emerge da linee guida canadesi del 2016 (140) la seguente indicazione: “I programmi di riabilitazione dovrebbero possedere dei criteri di ammissione chiari, che includano: diagnosi di danno da trauma cranico, stabilità della condizione clinica, capacità di recupero attraverso il processo riabilitativo, abilità di imparare e d’impegnarsi durante la riabilitazione e sufficiente tolleranza della durata terapeutica” (131,139,140).

1.7.6.5 CRITERI DI ESCLUSIONE DALLA NEURORIABILITAZIONE

Emerge da uno studio europeo (141), come i pazienti con trauma cranico più anziani siano spesso esclusi dalla riabilitazione specializzata; tuttavia, dalla letteratura scientifica, risulta che i suddetti soggetti hanno in realtà un potenziale di recupero significativo nel tempo, seppur minore rispetto ai più giovani (142). Da un punto di vista pratico, le ragioni dell’esclusione dei più anziani risiedono nelle patologie pregresse: esse sono associate a una profondamente diminuita capacità di partecipare alle attività riabilitative e a una peggior prognosi a lungo termine; basti pensare ad esempio, a quegli anziani che, già prima del danno da trauma cranico, erano non autosufficienti per via di demenza avanzata o cure palliative per un tumore in stadio avanzato (131).

1.7.6.6 TEMPISTICHE DELLA RIABILITAZIONE

La riabilitazione precoce può migliorare l’esito del danno da trauma cranico; recenti studi (143) dimostrano un miglior recupero funzionale in quei pazienti che iniziano una riabilitazione continuativa nella fase acuta, rispetto a quelli che iniziano la riabilitazione in fase subacuta; gli esiti sono stati valutati a distanza di 12 mesi dal trauma con le scale GOSE (glasgow outcome scale extended) e DRS (disability rating scale) e dimostrano risultati migliori nei pazienti andati incontro a riabilitazione precoce, piuttosto che posticipata. Dati ancora più recenti (144) suggeriscono che la neuroriabilitazione precoce, in un centro per il trauma

(trauma centre), e una neuroriabilitazione più intensiva, in fase post acuta, promuovano il recupero funzionale (131).

1.7.6.7 CONCLUSIONI RIGUARDANTI LA NEURORIABILITAZIONE

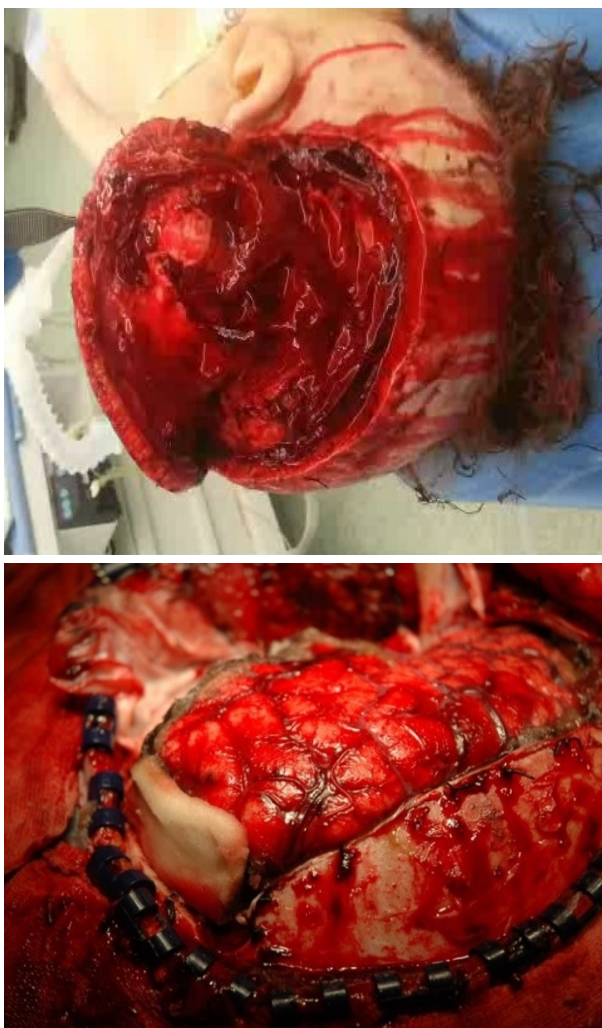
I neurologi e gli altri medici, coinvolti nella riabilitazione dopo trauma cranico, dovrebbero prestare attenzione alle particolarità riguardanti le lesioni, il quadro clinico e la tipica sequenza di recupero e di complicanze che si osserva durante la fase riabilitativa e che può complicarla. Secondo la letteratura scientifica e le linee guida (140,145,146), la riabilitazione va personalizzata ed incentrata sui deficit, tenendo in considerazione la ICF (international classification of functioning, disability and health) (131).

2. CRANIECTOMIE DECOMPRESSIVE

2.1 GENERALITÀ

La craniectomia decompressiva (DC decompressive craniectomy) è una pratica neurochirurgica, consiste nella rimozione di una sezione del cranio detta “lembo osseo” e nell’apertura della dura madre sottostante; viene permesso in tal modo il controllo dell’edema cerebrale e ridotta di conseguenza l’aumentata pressione intracranica, poiché si viene a creare uno spazio aggiuntivo per decomprimere il cervello (vedi immagine accanto: immagini intraoperatorie)

(147,148,149,150,24). Descritta più di 100 anni fa da Theodor Kocher (151), è stata sempre una tecnica dibattuta e controversa per via delle sue complicanze (convulsioni, igroma



subdurale, idrocefalo, infezioni, ematomi ecc.); dagli studi degli ultimi decenni, (147,152,153,154) emerge il suo indiscutibile ruolo nella riduzione della PIC (pressione intracranica oppure ICP intracranial pressure in inglese), ma rimane di non univoca interpretazione il suo effetto positivo sull'esito clinico complessivo; la riduzione della mortalità è un effetto chiaro in chi viene sottoposto a DC, ma questo maggior numero di sopravvissuti va a collocarsi maggiormente fra le persone con gravi disabilità. In base a questi ultimi risultati, nell'ambito del trauma cranico (TBI traumatic brain injury), la comunità scientifica, ad esso dedicata, sta dibattendo ulteriormente: la Brain Trauma Foundation ha emesso delle linee guida, dove viene chiaramente dichiarato che la scarsità di evidenza scientifica sul trauma cranico, per diversi motivi, da quelli etici a quelli metodologici, non consente linee guida precise, ma solo raccomandazioni; queste vanno comunque integrate nelle considerazioni della pratica clinica quotidiana e dei protocolli locali (147). Inoltre, vengono presi a riferimento le Consensus Conference (Conferenze di Consenso tra esperti), la Conferenza di Consenso internazionale sul ruolo della DC nella gestione del TBI, la Federazione Mondiale delle Società Neurochirurgiche (WFNS), l'AO/Global Neuro e il NIHR Global Health Research Group on Neurotrauma (147).

2.1.1 DC PRIMARIA

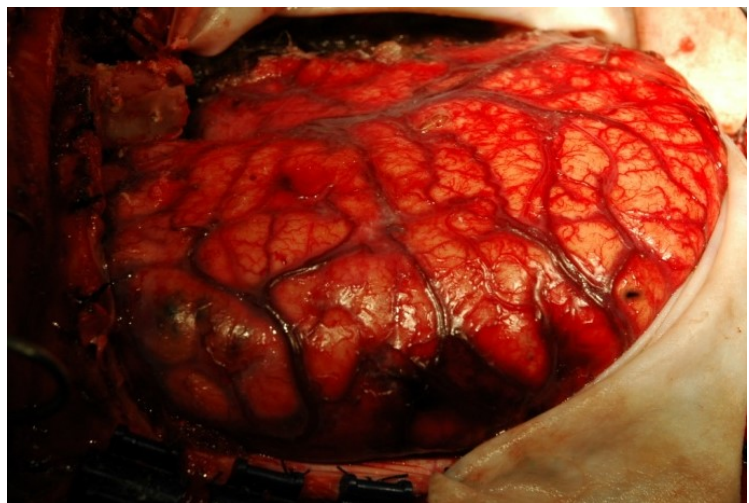
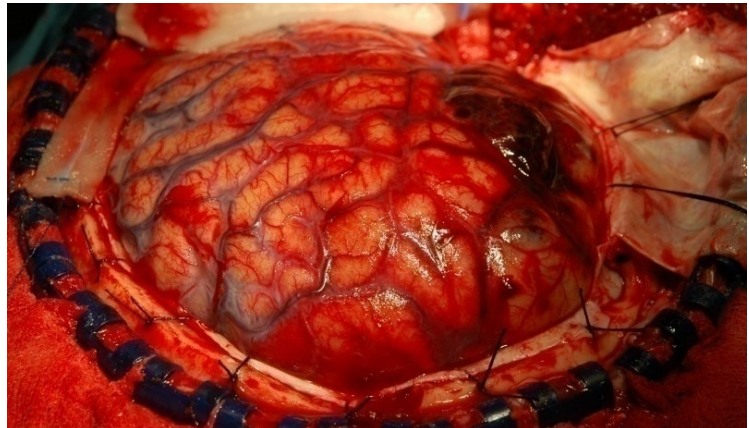
La DC primaria consiste nella rimozione del lembo osseo, successivamente all'evacuazione di un ematoma extradurale e/o subdurale e/o di una contusione intraparenchimale; è un approccio successivo alla craniotomia iniziale. Le suddette dichiarazioni di consenso riguardanti la DC primaria hanno evidenziato che:

- si può lasciare il lembo dell'osso o eseguire una DC dopo aver evacuato un ematoma sottodurale acuto (con generale accordo);
- le dimensioni della DC devono essere di almeno 12cm x 15cm (elevatissimo accordo);
- è possibile una DC nel paziente in cui non vengono evacuate le contusioni (discreto accordo);
- dovrebbe essere usato il giudizio del chirurgo per decidere se evacuare contusioni ben circoscritte, quando sono presenti degli ematomi intraparenchimali (elevato accordo);

- con un modesto accordo è impiegabile il monitoraggio della ICP dopo DC e con un più ampio accordo è utilizzabile il monitoraggio neuroradiologico (147).

2.1.2 DC SECONDARIA

Generalmente è impiegata all'interno di terapie a più livelli di invasività, utilizzate nelle terapie intensive, per controllare valori di PIC refrattari a manovre interventistiche; c'è un consenso quasi totale che tale procedura sia efficace nel ridurre la PIC, ma sono la patologia cerebrale sottostante e la patofisiologia a contribuire all'esito complessivo. L'indicazione chirurgica rimane indiscussamente frutto di: monitoraggio ICP, dato neuroradiologico e esame neurologico; con discreto accordo, la DC viene considerata



potenzialmente utile, ma da applicare in modo selettivo per via dell'incertezza riguardo i sottogruppi di pazienti con TBI severo che possano trarne effettivamente beneficio. L'intervento è associato a rischi significativi di complicanze e potenzialmente aumentato rischio di disabilità; con un elevato accordo infatti, vi è necessità nel processo decisionale di condurre discussioni franche con i familiari per quanto riguarda rischi, benefici, alternative e prognosi potenziale. Nell'immagine in alto: parenchima rigonfia e teso all'apertura durante DC; in basso: parenchima deteso e decompresso post DC (147,24).

2.1.3 TECNICA CHIRURGICA IN BREVE

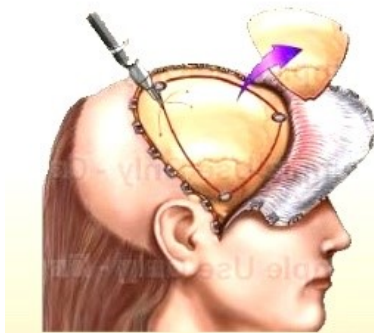


Nella DC secondaria c'è elevato accordo sulla tecnica chirurgica e gli approcci principali sono tre: bifrontale, frontotemporoparietale unilaterale e emicraniectomia bilaterale. Le aree di incertezza o disaccordo riguardano: materiali e sutura della plastica durale, ruolo della lobectomia e rimozione della contusione, metodo di conservazione del lembo osseo e rimozione dell'osso sovrastante il seno sagittale superiore durante DC bifrontale. Nell'immagine:

imaging post-DC (147,24).

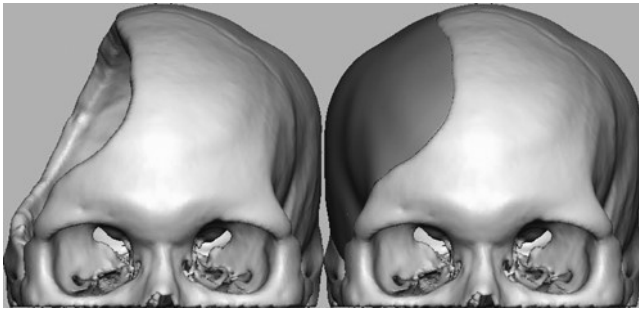
2.1.4 CRANIOPLASTICA IN BREVE

Con elevato accordo da parte delle Consensus Conference/Dichiarazioni di consenso, si è stabilito che:



la cranioplastica è necessaria per una protezione del cervello e per la ricostruzione del contorno cranico; quindi

non rappresenta solo una procedura a fini cosmetici e può eventualmente migliorare l'esito neurologico; i punti di discussione riguardano principalmente: tempistica della di cranioplastica (precoce vs tardiva) e il materiale ottimale (147,155). Nell'immagine: un opercolo osseo autologo.



Nell'immagine accanto: cranioplastica in materiale PEEK; PEEK implant with 3D modeling. This image demonstrates how 3D modeling can assist with PEEK implants. Department of Neurosurgery, Stanford University School of Medicine.

2.1.5 DC NEI PAESI A BASSO E MEDIO REDDITO (LMIC - Low and Middle income Countries)

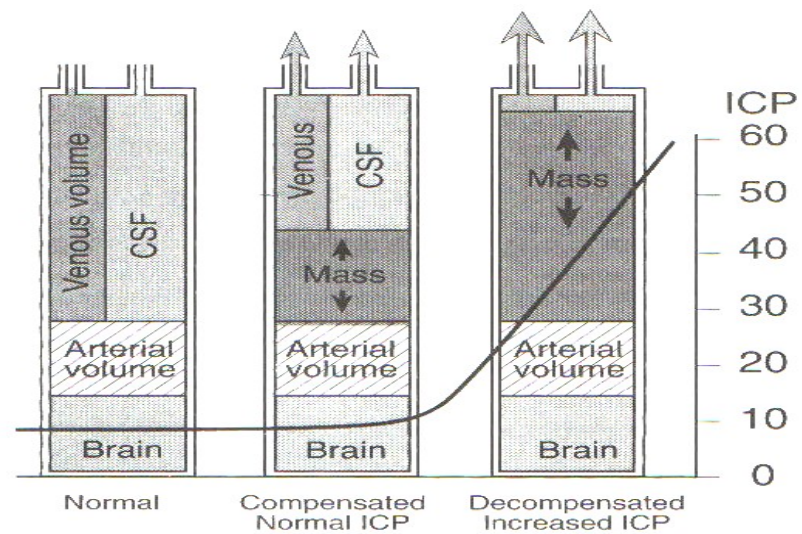
A livello epidemiologico, nel mondo il trauma è rappresentativo del 9% delle morti; il 90% di questi decessi avviene nei paesi LMIC. In quest'ultimi, protocolli e le linee guida di trattamento attuali, per il trauma cranico, potrebbero non essere applicabili; tutto il complesso di cure, che va dalla prevenzione alla riabilitazione, è complesso e costoso quindi i trattamenti vanno contestualizzati per: sistema sanitario pertinente e considerazioni sociali, culturali ed etiche (147,156).

2.1.6 CONCLUSIONI

Sul trauma cranico è ancora in corso un ampio dibattito e questo deriva dalla difficoltà di condurre studi clinici randomizzati prospettici, a sua volta derivante ad esempio da: numerosità del campione e particolarità della normativa correlata al paziente in coma, da includere negli studi clinici. Non essendoci un processo di randomizzazione, è difficile generalizzare i risultati ottenuti dagli studi per via della loro parzialità di selezione; le Consensus Conference Internazionali però possono fornire indicazioni, potenzialmente d'aiuto ai medici nel processo decisionale, senza dimenticare la necessità di ulteriori indagini per tutte quelle aree di incertezza rimaste (147).

2.2 INDICAZIONI

La PIC (o ICP intracranial pressure) normale negli adulti risulta essere <15 mmHg; se persiste sopra a 20 mmHg in pazienti con trauma cranico, è considerata patologica e risulta necessario



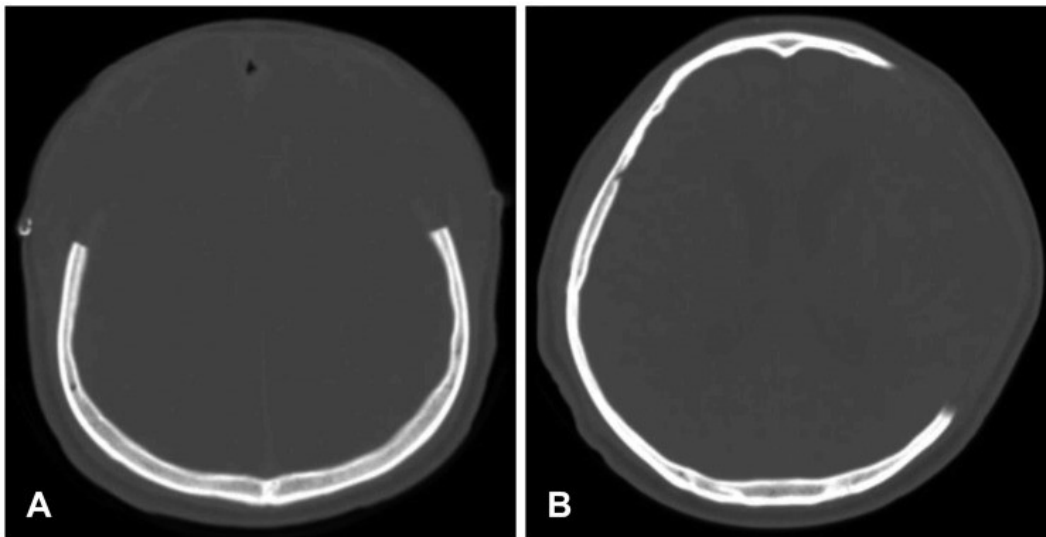
intervenire. Stando alla legge di Monro Kellie, “il volume all’interno del sistema cranio-spinale deve rimanere costante ($V = \text{tessuto cerebrale} + \text{liquor} + \text{sangue}$)”; per tale motivo e poiché la scatola cranica è incompressibile, l’aumento di volume di uno dei componenti deve essere compensato da una diminuzione del volume di un altro (157,158,159,160,24). Il volume di questi componenti è finemente regolato e il flusso ematico cerebrale (CBF cerebral blood flow) è mantenuto costante, tramite un meccanismo di autoregolazione; quando l’equilibrio fisiologico viene compromesso dall’incremento volumetrico del sistema, dei meccanismi compensatori entrano in gioco per mantenere la PIC costante (161). Nei pazienti con trauma cranico severo l’autoregolazione è impedita dal patologico aumento della PIC, può inficiare la pressione di perfusione cerebrale (CPP cerebral perfusion pressure) e portare a deterioramento neurologico e erniazione cerebrale fatale. Per controllare l’incremento della PIC sono disponibili trattamenti medici come: elevazione del capo, intubazione orotracheale per la ventilazione normocapnica, sedazione, terapia iperosmolare con mannitolo o soluzione salina ipertonica, ipocapnia indotta, ipotermia e soppressione metabolica tramite barbiturici; in alternativa, si hanno a disposizione trattamenti chirurgici come il drenaggio ventricolare di liquor e la craniectomia decompressiva (157,161). La DC nel tempo è stata utilizzata per il controllo dell’incremento della PIC, derivante da condizioni patologiche come la neoplasia intracranica, il trauma cranico, l’ischemia/infarto e l’edema diffuso post trauma cranico (157); il rationale del suo utilizzo si basa proprio sulla dottrina di Monro-Kellie. C’è una relazione esponenziale tra il volume intracranico e la PIC; essa può spiegare il

brusco deterioramento dello stato mentale post trauma cranico. Il cranio è una struttura rigida inestensibile e l'apertura della volta cranica, tramite DC, aumenta il volume disponibile per il contenuto intracranico; questo insieme all'evacuazione dell'ematoma riduce la PIC (162). Ci sono fattori meccanici e vascolari che provocano l'elevazione della PIC: a livello meccanico, quando si sviluppa una massa neoplastica si verifica un gradiente pressorio che causa dislocazione ed erniazione cerebrale; quest'ultima dovrebbe essere trattata immediatamente per prevenire un danno irreversibile e fatale al tronco encefalico. A livello vascolare, gli effetti dell'innalzamento della PIC sono causati dalla ridotta CPP, che è causata dalla riduzione della pressione arteriosa media (MAP mean arterial pressure) o dall'aumento della PIC; man mano che la CPP decresce, il CBF può divenire insufficiente per un'adeguata perfusione tissutale e ossigenazione (163,164). L'ischemia che si viene a creare indurrà edema citotossico e ulteriore crescita della PIC; valori tra 60 e 70 mmHg sono associati a diminuita ossigenazione e alterato metabolismo cerebrale (165). È risultato evidente che un paziente con emorragia intraparenchimale non trattata e aumentata PIC, dopo trauma cranico avrà un esito clinico più sfavorevole, mentre esso risulterà migliore con ridotti e migliori livelli di PIC (166,167,168); le attuali linee guida della Brain Trauma Foundation suggeriscono una $PIC \leq 20-25$ mmHg dopo trauma cranico, a rimarcare il fatto che i pazienti in cui si controlla la PIC, tenendola sotto soglia, avranno un risultato clinico migliore e che il trattamento della PIC aumentata è molto importante per la prognosi. Come già accennato, i trattamenti medici a disposizione sono diversi (analgesia, sedazione, elevazione del capo, drenaggio liquorale ecc.), rappresentano l'approccio iniziale e possono arrivare fino all'induzione del coma con barbiturici. Al fallimento dei suddetti trattamenti, nel normalizzare la PIC ci si affida alla DC; stando alla letteratura, la DC è uno dei trattamenti a disposizione nel trauma cranico, specialmente in presenza di ematoma intracranico (dove sembra essere più utile rispetto ai casi con diffuso edema cerebrale) e se usata precocemente dopo la lesione. Il principale scopo della DC nel trauma cranico è la riduzione della PIC e la prevenzione dell'ernia cerebrale, aggravata dall'ematoma e dall'edema; la DC dev'essere estesa in tutti i casi, poiché il beneficio è correlato alla tecnica chirurgica e al grado di decompressione raggiunto. Tuttavia, c'è bisogno di maggiore ricerca scientifica;

in generale, sebbene la mortalità con tale approccio diminuisca, non si sconfigge la disabilità severa o lo stato vegetativo (157).

2.3 TECNICA CHIRURGICA

Il principale scopo della DC nel trauma cranico è la riduzione della PIC e la prevenzione dell'ernia cerebrale, aggravata dall'ematoma e dall'edema; la DC dev'essere estesa in tutti i casi, poiché il beneficio è correlato alla tecnica chirurgica e al grado di decompressione raggiunto. Due tecniche di largo utilizzo per eseguire la DC nel contesto di un trauma cranico sono: la craniectomia unilaterale fronto-temporo-parietale e la craniectomia bifrontale (157).

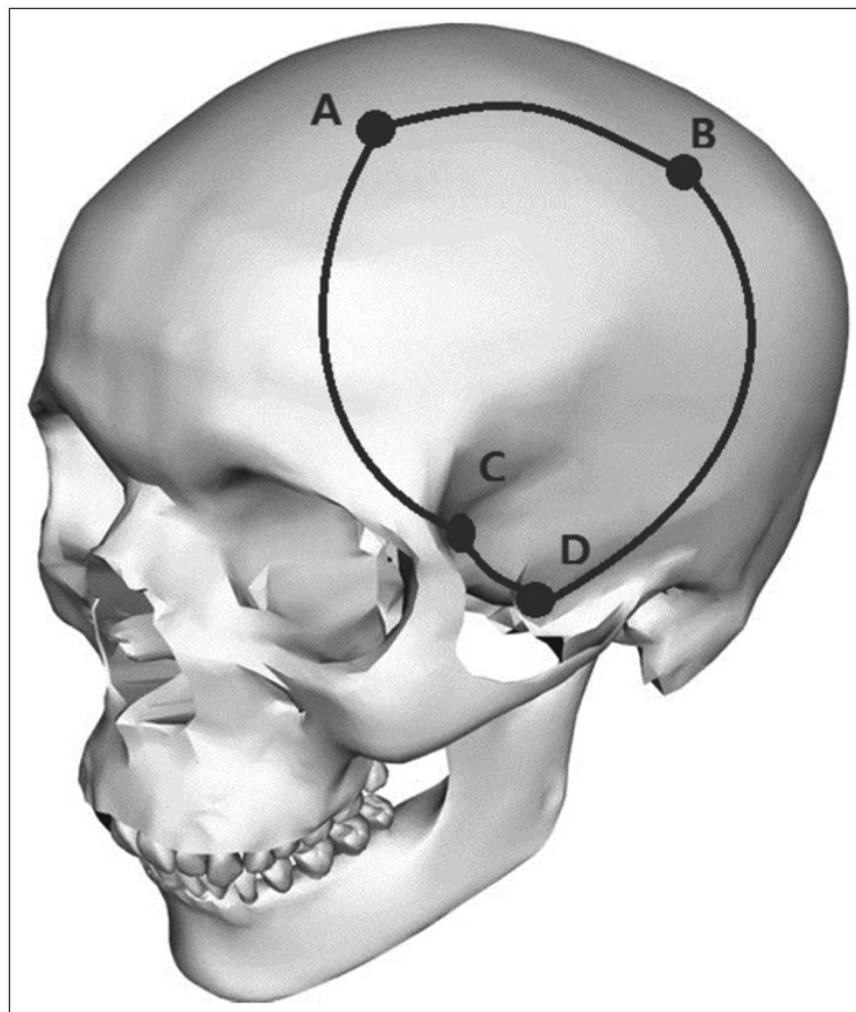


TC cerebrali a confronto tra craniectomia bifrontale (A) e craniectomia unilaterale fronto-temporo-parietale (B).

2.3.1 CRANIECTOMIA UNILATERALE FRONTO-TEMPORO-PARIETALE

La craniectomia unilaterale fronto-temporo-parietale è utile soprattutto per le lesioni localizzate unilaterali, comprendenti ematomi traumatici ed edema cerebrale da infarto dell'arteria cerebrale media (ACM o MCA middle cerebral artery) (157); il paziente viene posizionato supino, con il capo rivolto verso il lato controlaterale. L'angolo sagittale ideale fra la testa e il piano orizzontale varia da 0° a 15° (169) e l'ampia incisione è fatta a forma di punto interrogativo rovesciato; quest'ultima procede anteriormente dalla linea mediana alla sutura coronale, posteriormente dietro l'orecchio e infine alla radice dell'osso zigomatico. La linea mediana andrebbe demarcata chiaramente e l'incisione andrebbe effettuata circa 2 cm lateralmente ad essa per prevenire una lesione

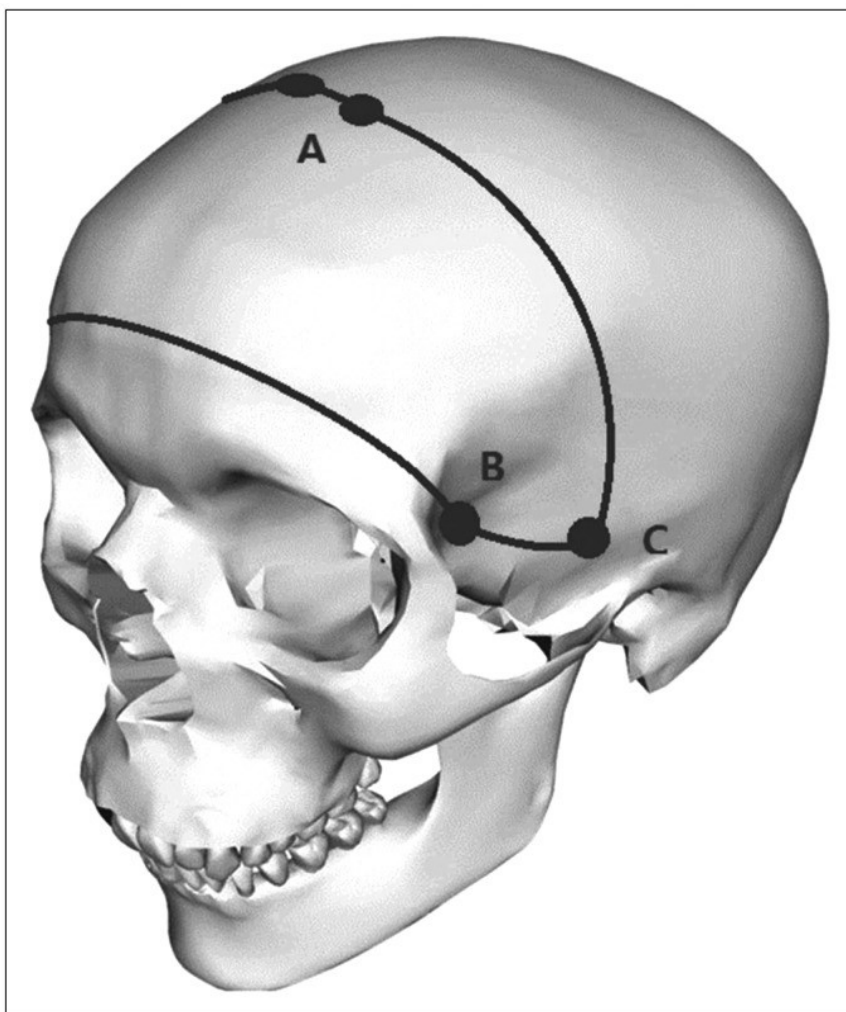
del seno sagittale superiore (SSS superior sagittal sinus); è importante procedere delicatamente, per non danneggiare l'arteria temporale superficiale localizzata a circa 1 cm dal trago. Il lembo osseo dovrebbe essere >15 cm anteroposteriormente ed estendersi fino al pavimento della fossa temporale, per garantire una decompressione adeguata (170); infatti, se di piccole dimensioni potrebbe causare ulteriore danno cerebrale andando a comprimere la corteccia cerebrale e le vene corticali, aumentando l'erniazione e il rischio di contusioni e di lesioni da stiramento assonale (171,172). La sede e il numero dei fori craniotomici dipendono dalle preferenze del chirurgo, ma sono tipicamente 4 quelli più utilizzati: A) area frontale, 2 cm davanti alla sutura coronale e vicino all'incisione cutanea; B) area parietale, appena posteriormente all'osso parietale e vicino all'incisione cutanea; C) squama temporale; D) area posteriore al processo zigomatico dell'osso frontale (vedi immagine sottostante) (157,169).



2.3.2 CRANIECTOMIA BIFRONTALE

La craniectomia bifrontale è indicata per le contusioni frontali del cervello ed è utile nei casi di edema cerebrale generalizzato, senza lesione localizzata; il paziente viene posizionato supino senza rotazione del capo. L'incisione si estende anteriormente al trago in senso bilaterale, procede curvando cranialmente per poi passare a circa 2/3 cm posteriormente alla sutura coronale (169); è importante procedere delicatamente, per non danneggiare l'arteria temporale superficiale. La profondità dell'incisione attraversa la galea aponeurotica e il muscolo temporale fino all'osso; il cuoio capelluto e il lembo muscolare vengono ribaltati in avanti, sopra al bordo orbitario e si espongono entrambi i nervi sovraorbitari, che non vanno lesionati. I fori craniotomici sono eseguiti secondo questo schema: A) 2 fori appena dietro alla sutura coronale, distanti 1 cm dalla linea mediana da entrambi i lati; B) 1 foro a livello dell'area posteriore al processo zigomatico dell'osso frontale, bilateralmente; C) 1 foro a livello della squama temporale, bilateralmente (vedi immagine sottostante) (157,169). Il SSS può essere dissezionato

dall'osso con un dissetto Penfield 3 tra i 2 fori craniotomici e la craniotomia sopra di esso; dovrebbe essere lasciata come un'ultima procedura. Dopo la rimozione del lembo osseo, il sanguinamento dell'SSS può essere controllato con degli agenti emostatici come Gelfoam o Surgicel, ricoperti con



cotonini chirurgici Cottonoid. Il punto fondamentale nella durotomia durante una craniectomia bifrontale è dividere la porzione anteriore del SSS e la falce sottostante; è necessario eseguire una legatura della porzione più anteriore del SSS ed eseguire eventualmente un taglio, altrimenti il cervello non si espande a sufficienza e può essere danneggiato dall'erniazione attraverso un margine durale stretto (157).

2.4 COMPLICANZE

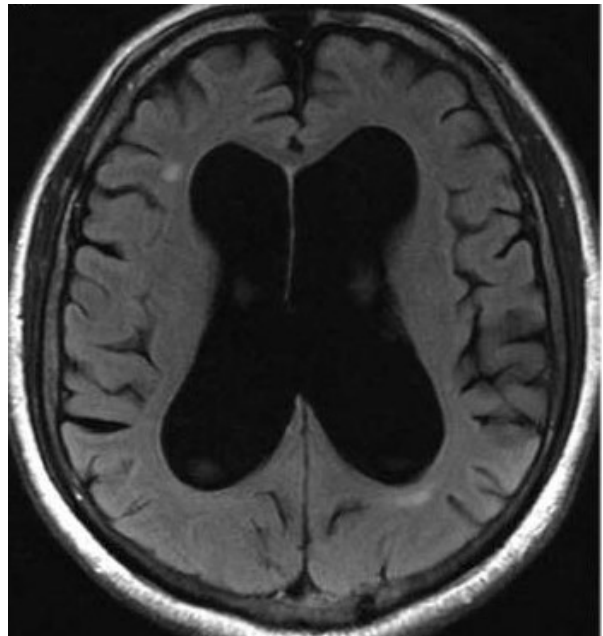
Premesso che la DC è un trattamento efficace e spesso salvavita nel trauma cranico, c'è una probabilità maggiore del 50 % di complicanze ad essa correlate (173); a tal riguardo, alcuni dei fattori di rischio sono l'età e lo stato neurologico iniziale (basso GCS) (165). Invece, il rischio infettivo risente di: invasione del tetto dell'orbita durante la DC, vicinanza ai seni facciali e presenza di ampie anomalie dei margini chirurgici, con corrispondenti spazi tissutali definiti spazi morti (dead spaces) (157,170); oltre all'infezione del sito chirurgico, altre potenziali complicanze della DC sono: disordini del riassorbimento di liquor (igroma sottodurale e idrocefalo), espansione dell'ematoma nel postoperatorio e la sindrome del trapanato cranico. Infine, è possibile sviluppare infezioni, edema cerebrale e riassorbimento osseo dopo la cranioplastica (157).

2.4.1 ESPANSIONE DELL'EMATOMA

L'espansione dell'ematoma è la complicanza più comune e fatale nei pazienti sottoposti a DC, dopo trauma cranico; stando al meccanismo dinamico del danno da trauma cranico, una nuova lesione o gli ematomi preesistenti possono espandersi dopo la chirurgia. Questo avviene specialmente in quei soggetti con CID (coagulazione intravascolare disseminata) o piastrinopatia, dovute ad un sanguinamento severo precedente; si spiega così, inoltre, l'effetto tamponante della PIC elevata e dell'edema cerebrale, che una volta risolti danno modo ad un nuovo ematoma di ripresentarsi. Un ematoma controlaterale si può sviluppare in circa il 7.4% dei casi; poiché compare precocemente nel periodo postoperatorio, è mandatorio eseguire una TC encefalo post-chirurgica (157,174,175).

2.4.2 COMPLICANZE CORRELATE AL LIQUOR (LCR-LIQUIDO CEFALORACHIDIANO O CSF - CEREBROSPINAL FLUID)

L'igroma sottodurale è una complicanza comune dopo la DC e si sviluppa da uno sbilanciamento tra produzione e riassorbimento di LCR; dopo l'intervento vengono a crearsi: rottura dell'aracnoide, che comporta una valvola unidirezionale per il flusso di liquor, un gradiente pressorio tra gli emisferi, dovuto alla riduzione della PIC e alterazione della forma cerebrale. Effettuare la duroplastica durante la DC può ridurre il verificarsi dell'igroma; quest'ultimo non provoca solitamente il peggioramento della sintomatologia e nella maggior parte dei casi si ha il riassorbimento spontaneo, ma qualora la sua espansione comportasse l'aggravamento dello stato neurologico va considerato l'intervento chirurgico (174). L'idrocefalo post craniectomia decompressiva si verifica tra il 2 e il 30% dei casi e può peggiorare la prognosi; può essere associato ad alterazioni circolatorie del LCR e solitamente trova beneficio nella cranioplastica, ma può comunque persistere a lungo. A volte, è necessario procedere all'intervento di derivazione ventricolo peritoneale (DVP); le indicazioni ad effettuare tale procedura sono: pressione del LCR lombare $>180\text{mmH}_2\text{O}$, sintomi tipici di idrocefalo normoteso e assenza di



controindicazioni a sottoporsi a chirurgia (176). La maggiore complicanza correlata al LCR è la perdita di liquor, che può portare a complicanze della ferita chirurgica e al prolungamento dei tempi di guarigione; una semplice fuoriuscita può essere trattata stringendo le suture e, se refrattaria, con la ventricolostomia, fino ad arrivare all'intervento di derivazione. Nell'immagine: idrocefalo (157,24).

2.4.3 COMPLICANZE DEL SITO CHIRURGICO

Problematiche nella guarigione cutanea si verificano con un'incidenza fino al 10%; eseguire una DC in urgenza può danneggiare l'arteria temporale superficiale, ridurre il flusso sanguigno al lembo cutaneo e causare la necrosi dei tessuti

circostanti. Inoltre, il seno frontale può essere accidentalmente perforato, soprattutto nella craniectomia bifrontale, contaminando il campo chirurgico; il tasso d'infezione della ferita chirurgica è diminuito per via della copertura antibiotica durante la chirurgia, ma permane al 7%. Infine, la sigillatura della dura madre previene le perdite di LCR e può ridurre le complicanze del sito chirurgico, ad esse associate (157).

2.4.4 SINDROME DEL TRAPANATO CRANICO (SYNDROME OF THE TREPHINED)

La sindrome del trapanato cranico o Trephined Syndrome comprende i seguenti sintomi: cefalea, vertigini, irritabilità, epilessia e sintomi psichiatrici, soprattutto correlati ad ampi difetti cranici (157,175,176). Il meccanismo alla base non è chiaro, ma la sindrome è stata associata ad anomalie del flusso del LCR, ad effetti diretti della pressione atmosferica sul cervello e al disturbo del CBF; effettuare una cranioplastica precoce prima dell'affossamento del lembo cutaneo può ridurre l'incidenza, ma non è raccomandata poiché può aumentare il rischio infettivo (176).

2.5 CRANIOPLASTICA

La cranioplastica è la riparazione chirurgica di un difetto osseo cranico (craniolacunia); quest'ultimo può derivare, ad esempio, da una DC e viene colmato con osso autologo opportunamente conservato e/o devitalizzato o con protesi in materiale biocompatibile. L'intervento chirurgico può potenzialmente: ridurre il verificarsi del danno cerebrale, garantire protezione, prevenire l'epilessia, alleviare la Trephined Syndrome, migliorare il flusso ematico e il metabolismo cerebrale, promuovere il recupero tissutale e, infine, trattare l'encefalocele da difetto cranico associato a disturbi neurologico/mentali (177,178).

2.5.1 INDICAZIONI E GENERALITÀ

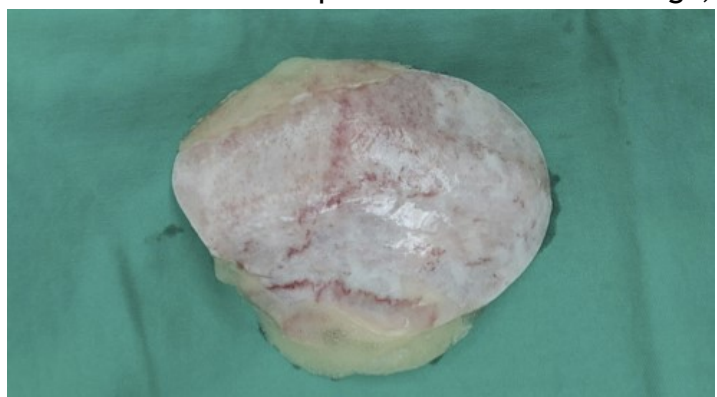
La protezione del cervello e la cosmesi sono le maggiori indicazioni ad eseguire l'intervento (179,180,181). Inoltre, da uno studio emerge che l'incidenza di epilessia decresce dopo cranioplastica (182) ed è dimostrato un miglioramento psicologico e delle prestazioni sociali; ricrea infine la dinamica di una cavità chiusa, che era stata turbata dalla pressione atmosferica, applicata in maniera

diretta vista l'assenza di una copertura ossea sovrastante, venendo potenzialmente indicata per la risoluzione della Trephined Syndrome o della Sinking skin flap syndrome (sindrome del lembo cutaneo affossato) (176,183,184,185). Infine, l'idrocefalo post craniectomia decompressiva si verifica tra il 2 e il 30% dei casi e può peggiorare la prognosi; può essere associato ad alterazioni circolatorie del LCR e solitamente trova beneficio nella cranioplastica, ma può comunque persistere a lungo (157,176). La procedura non è scevra da complicanze, infatti è possibile il verificarsi di infezioni, edema cerebrale e riassorbimento osseo dopo la cranioplastica (157); nella trephined syndrome, effettuare una cranioplastica precoce prima dell'affossamento del lembo cutaneo può ridurre l'incidenza, ma non è raccomandata poiché può aumentare il rischio infettivo (176). In conclusione, con elevato accordo da parte delle Consensus Conference/Dichiarazioni di consenso, si è stabilito che: la cranioplastica è necessaria per una protezione del cervello e la ricostruzione del contorno cranico e quindi non rappresenta solo una procedura a fini cosmetici; può eventualmente, ma non sicuramente migliorare l'esito neurologico; i punti di discussione riguardano principalmente: tempistica della di cranioplastica (precoce vs tardiva) e il materiale ottimale (147).

2.5.2 TECNICA CHIRURGICA

Ci sono diversi tipi di cranioplastica e l'innesto può essere fatto di molteplici materiali; fra i principali troviamo:

- **OSSO AUTOLOGO:** Il riposizionamento dell'opercolo di osso autologo, precedentemente
rimosso durante la
craniectomia ed
opportunamente
conservato in banche
apposite, è la tecnica
tradizionalmente

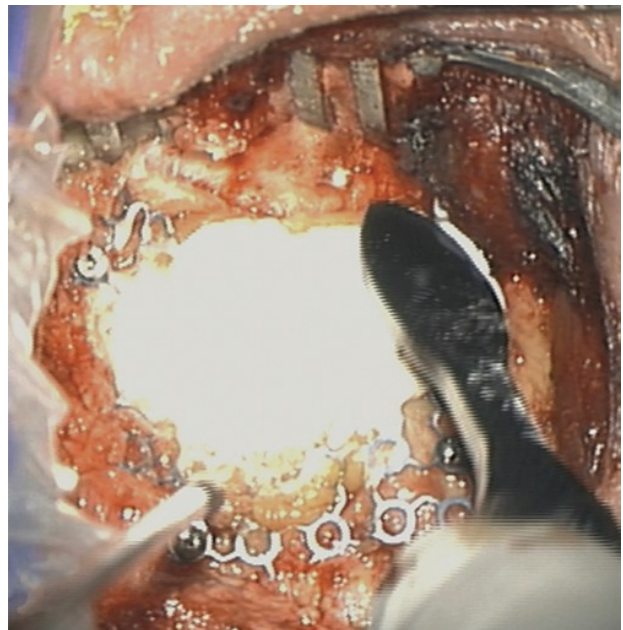


applicata; gli innesti ossei sono preferiti poiché riducono l'introduzione di corpi estranei nell'organismo, hanno rapido attecchimento e sono prontamente reintegrati nel cranio. Solitamente, l'opercolo osseo rimosso viene conservato in specifiche banche dell'osso. In passato era di frequente

utilizzo, in alcuni centri e in alcune situazioni, la conservazione sottocutanea addominale; può essere impossibile utilizzarlo e quindi rendersi necessario il ricorso ad altri materiali se: c'è un impedimento nel suo recupero, presenta troppe fratture, le dimensioni sono inadeguate oppure è già stato posizionato con sviluppo di infezioni e riassorbimento osseo (155).

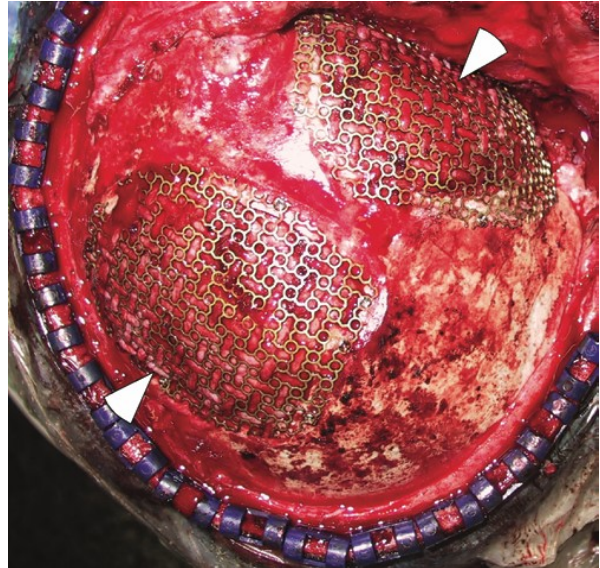
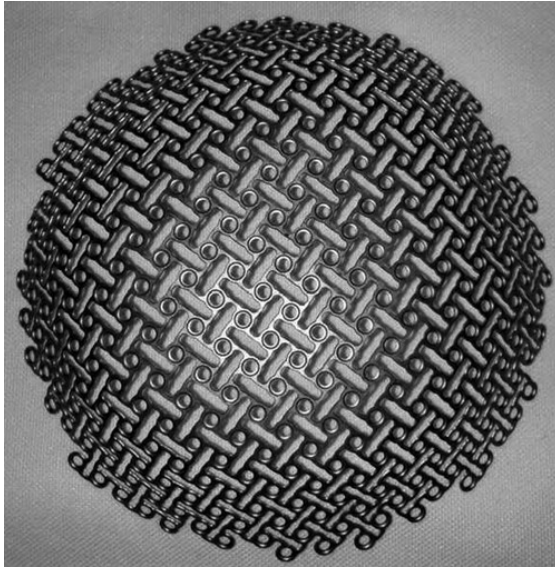
- IDROSSIAPATITE (HA-HYDROXYAPATITE): è un composto di fosfato di calcio, trovato naturalmente nella parte minerale dell'osso, ma che può essere prodotto sinteticamente come ceramica; inoltre, può essere utilizzato in aggiunta ad una maglia di rete (mesh) in titanio per ottenere una protesi più resistente e anche nel paziente pediatrico. Al di là dei vantaggi, ha un uso limitato per via della sua natura fragile, bassa resistenza alla trazione ed alta incidenza di infezioni (155).

Nell'immagine: Hydroxyapatite placement. Intraoperative photograph demon-



strating hydroxyapatite being placed over titanium mesh and contoured to the defect. *J Neurosurg* 119:113-120, 2013

- TITANIO (PIASTRA O RETE/MESH): la protesi in titanio può essere utilizzata da sola o in associazione ad altri materiali sintetici a scopo di rinforzo; è una lega metallica con: alta resistenza, malleabilità, proprietà non corrosive e antiinfiammatorie, basso rischio di infezioni e ottimi risultati estetici (155).



Nell'immagine: esempi di mesh in titanio. "Photograph of titanium mesh and Titanium mesh in vivo. Intraoperative image showing titanium mesh covering skull defects. The *left arrowhead* indicates a left parieto- occipital skull defect with overlying titanium mesh. The *right arrowhead* indicates a left retrosigmoid skull defect with overlying titanium mesh. Re- printed from Mislow JM, Proctor MR, McNeely PD, Greene AK, Rogers GF" (155).

- PEEK (POLIETERE ETERE CHETONE): è un polimero semicristallino radiotrasparente, chimicamente inerte e sterilizzabile a vapore o raggi gamma; tali protesi possiedono resistenza, spessore ed elasticità comparabili alla corticale dell'osso. Le protesi in PEEK rientrano fra le tecnologie moderne, comunemente utilizzate al giorno d'oggi; la loro diffusione si deve alla possibilità di utilizzare stampanti 3D, per progettarle in modo specifico rispetto al difetto osseo del paziente (155).
- RESINA ACRILICA: è un materiale robusto, resistente al calore, radiotrasparente ed inerte; per questo può essere preferito ai metalli (155).

2.5.3 CONCLUSIONI

In conclusione, l'intervento di riposizionamento dell'opercolo con osso autologo permane la scelta preferita; i suoi punti di forza sono: la riduzione dell'ingresso di corpi estranei, il rapido attecchimento e la pronta integrazione nel cranio. Tuttavia, il rischio di infezioni, il riassorbimento osseo e la ridotta resistenza hanno spostato la ricerca e l'attenzione verso i materiali sintetici; in generale infatti, non esiste un materiale ideale per la cranioplastica e tutti quei materiali dotati di robustezza, resistenza alle infezioni, economicità, radiotrasparenza, malleabilità e buon reintegro nel difetto osseo post DC

possono offrire benefici al paziente (172). Altro aspetto importante e dibattuto è il tempo tra la DC e la cranioplastica, anche noto come TIMING; comunemente viene raccomandata a 3 mesi dalla craniectomia, procrastinabile a 6 se in anamnesi ci sono infezioni intracraniche o lesione craniocerebrali aperte (171). Alcuni autori hanno avanzato l'ipotesi che la cranioplastica precoce dopo DC possa alleviare le complicanze della craniectomia; essa, applicata prima della formazione di una cicatrice massiva, riduce i tempi operatori facilitando la dissezione tissutale. (177,186,187,188,189)

TABLE 1: Analysis of the advantages and disadvantages of common cranioplasty materials

Material	Advantages	Disadvantages
autologous bone	accepted by host, low rate of fracture	bone resorption, infection
MMA	strong, heat resistant, inert, low cost, ease of use	infection, fracture, exothermic burn reaction, inflammation, lack of incorporation
hydroxyapatite	noninflammatory, decent chemical bonding to bone, excellent cosmesis & contouring ability	low tensile strength, brittle, infection, fragmentation, lack of osteointegration
titanium mesh	noninflammatory, noncorrosive, strong, malleability, low infection rate, good cosmesis	expensive, image artifact on imaging
alumina ceramics	hard, chemically stable, tissue compatible, low infection rate	expensive, prone to shatter
PEEK implant	radiolucent, chemically inert, strong, elastic, does not create artifacts on imaging, comfortable, does not conduct temperature	cost, need for additional 3D planning & imaging, difficult to bond to other materials, infection

Riepilogo dei materiali: vantaggi e svantaggi (155).

3. OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO

La craniectomia decompressiva (DC) con successivo intervento di riposizionamento dell'osso autologo/cranioplastica, oggetto del nostro studio, è uno degli interventi neurochirurgici più comuni. Le indicazioni all'intervento possono essere varie (trauma, emorragia, ischemia, tumori), ma l'obiettivo è sempre lo stesso: trasformare il sistema intracranico da chiuso ad aperto, per favorire l'espansione esterna del parenchima cerebrale; questo permette di ridurre la pressione intracranica (PIC), prevenire le ernie e il rigonfiamento cerebrali, evitare un ulteriore danno parenchimale spesso irreversibile. La cranioplastica viene eseguita in seguito alla DC, preferibilmente tramite il riposizionamento dell'opercolo autologo; in ogni caso, viene sempre presa in considerazione la necessità di ricorrere a materiale eterologo. Lo scopo del nostro studio era quello di analizzare quali variabili, nell'intervento di craniectomia decompressiva post traumatica con successiva cranioplastica, avessero un ruolo prognostico o rilevanza clinica, al fine di proporre al singolo paziente il miglior iter terapeutico.

Volendo sintetizzare gli obiettivi dello studio:

- Analisi delle variabili prognosticamente significative;
- Determinazione dei fattori di rischio;
- Comprensione ed approfondimento del timing chirurgico.

4. MATERIALI E METODI

Il presente studio ha preso in considerazione una serie di pazienti, sottoposta ad intervento di craniectomia decompressiva post-traumatica nell'intervallo di tempo tra gennaio 2008 e dicembre 2018, presso la Clinica di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria - Ospedali Riuniti di Ancona. Tutti i pazienti dello studio sono stati poi sottoposti, in un secondo tempo, a riposizionamento dell'opercolo cranico. Sono stati inclusi 75 pazienti dei quali si disponeva della seguente documentazione clinico strumentale: cartella clinica, lettera di dimissione, diagnostica per immagini, dati di laboratorio e dettagli tecnici operatori. Tali informazioni sono state completate mediante l'ausilio di interviste telefoniche, svolte durante il mese di Aprile 2020, previa autorizzazione da parte del responsabile della Clinica suddetta e nel pieno rispetto della privacy, del segreto professionale e del codice deontologico medico.

4.1 MATERIALE CLINICO

Dalla documentazione clinica sono stati ricavati: dati anagrafici, dati clinici, dinamica del trauma (incidente stradale, precipitazione, incidente sul lavoro, caduta in ambito domestico), eventuali comorbidità (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete) e GCS all'ingresso; per quanto riguarda l'ulteriore valutazione neurologica, è stata applicata la scala GOS (Glasgow Outcome Scale), calcolata ad 1 mese dall'intervento, a 3 mesi dall'intervento e dopo il riposizionamento dell'opercolo/cranioplastica. La scala GOS è stata pubblicata nel 1975 da Bryan Jennet e Michael Bond, insieme alla sua successiva revisione GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended), è la più utilizzata in letteratura per quanto riguarda la descrizione del danno cerebrale (190). Il suo successo trova spiegazione nella sua: semplicità di utilizzo, versatilità (utilizzabile sia visitando il paziente sia intervistandolo telefonicamente) e accessibilità. Questo strumento è articolato su cinque gradi di compromissione:

- 1 = Morte;
- 2 = Stato vegetativo persistente (prolungato stato di non-responsività e mancanza di evidenti funzioni corticali);
- 3 = Grave disabilità (cosciente, ma disabile), dipendenza permanente nella vita quotidiana;

- 4 = Moderata disabilità, il paziente è indipendente nelle attività della vita quotidiana, ma potrebbe richiedere accortezze particolari per essere impiegato lavorativamente;
- 5 = Buon recupero, ripresa delle attività abituali con possibili deficit neurologici o psicologici minori.

4.2 MATERIALE NEURORADIOLOGICO

Sono state rivisitate retrospettivamente le immagini TC encefalo, dal software ospedaliero di archiviazione della diagnostica per immagini; per classificare le lesioni è stata applicata la scala ROTTERDAM SCORE. In questo ambito, sono stati analizzati il lato e le seguenti tipologie di lesioni intracraniche: ematoma sottodurale acuto, focolai lacero-contusivi intraparenchimali, ematoma extradurale acuto e edema cerebrale diffuso.

4.3 MATERIALE EMATOCHIMICO

I parametri ematochimici sono stati valutati al momento dell'ingresso del paziente presso la struttura ospedaliera, ossia prima dell'intervento neurochirurgico e sono: NLR (rapporto neutrofili-linfociti), linfociti, neutrofili, calcemia, creatininemia, glicemia considerati rispetto al valore soglia del laboratorio ospedaliero.

4.4 MATERIALE CHIRURGICO

Le informazioni chirurgiche prese in analisi sono: durata intervento, presenza di complicanze post DC richiedenti nuovo intervento, tempo tra il trauma e il riposizionamento dell'opercolo/cranioplastica e presenza di riassorbimento della cranioplastica.

4.5 ANALISI STATISTICA

Lo studio statistico è stato condotto tramite il software STATA; il razionale era determinare l'effetto sull'esito clinico GOS delle diverse variabili. Sono state condotte prima l'analisi univariata e poi quella multivariata, considerando come significativo un valore di P value <0.05.

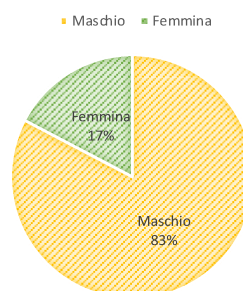
5. RISULTATI

5.1 MATERIALE CLINICO

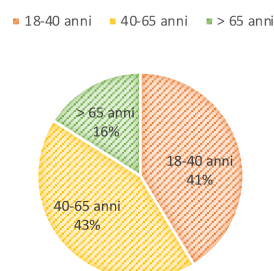
Il nostro campione di 75 pazienti è composto da 62 uomini (82.6%) e 13 donne (17.3%), con un'età compresa tra 18 e 87 anni ed un'età media di 47 anni; di questi, al momento del trauma 31 pazienti (41.3%) avevano 18-40 aa, 32 pazienti (42.6%) avevano 40-65 aa e 12 pazienti (16%) avevano più di 65 aa. Il sesso (P value 0.97) e l'età >65 anni (P value 0.76) non risultano statisticamente significativi. A 12 mesi dall'intervento, termine del periodo di osservazione, 2 pazienti risultano deceduti.

La dinamica del trauma non è stata statisticamente significativa con P value 0.92. Nello specifico, 35 pazienti avevano avuto incidente stradale (46.6%), 28 pazienti (37.3%) caduta accidentale domestica, 9 pazienti (12%) incidente sul lavoro e 3 pazienti (4%) precipitazione. 40 pazienti (53.3%) non avevano comorbidità al momento del trauma, presenti invece nei restanti 35 (46.6 %); è risultato un P value di 0.805, il dato non è statisticamente significativo.

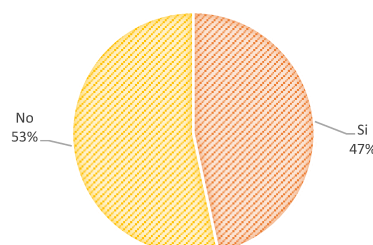
SESSO



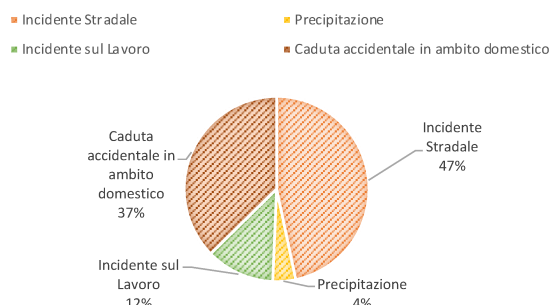
ETÀ AL MOMENTO DEL TRAUMA



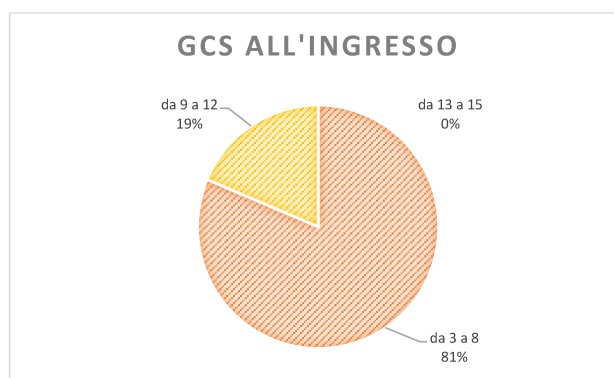
COMORBIDITÀ



DINAMICA DEL TRAUMA



Il GCS all'ingresso variava da 3 a 8 nell'81.3% dei casi (61 pazienti), da 9 a 12 nel restante 18.6% (14 pazienti); nessun paziente si è presentato con GCS > 13. Tale dato (P value 0.001) è risultato statisticamente significativo.

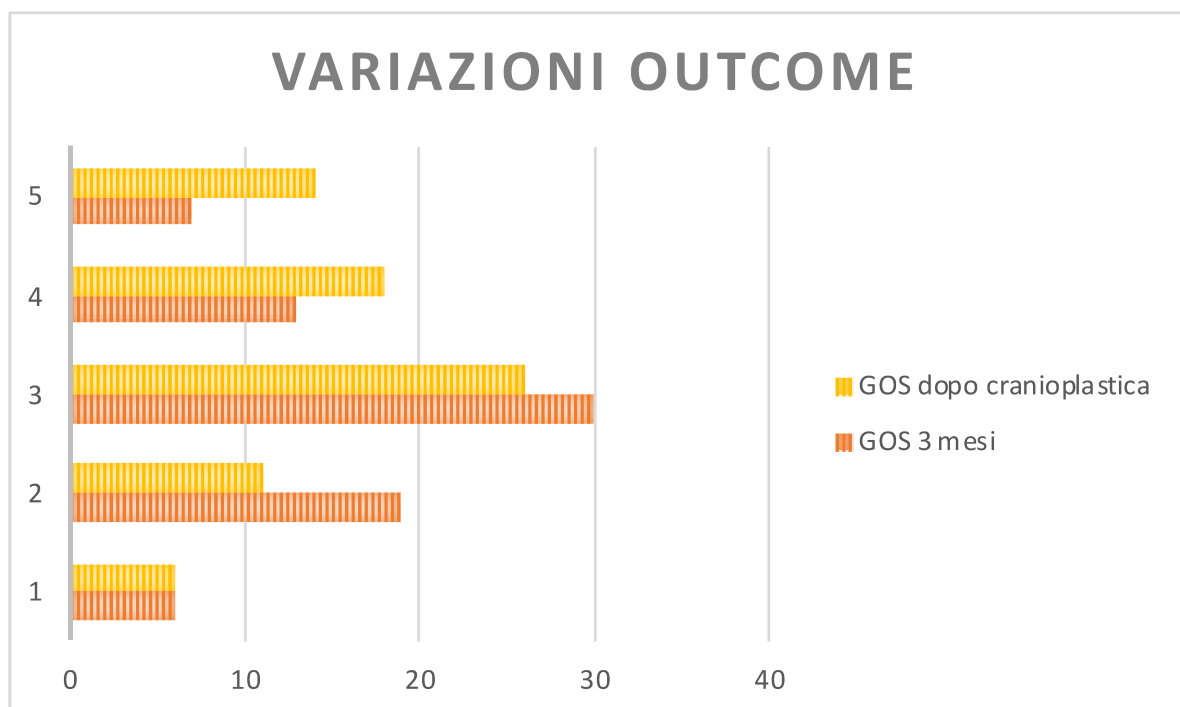


Per quanto riguarda il GOS, considerato il principale risultato dello studio, è stato calcolato a 1 mese, a 3 mesi e dopo la cranioplastica, con i seguenti risultati (vedi tabella sottostante):

OUTCOME	N° PAZIENTI	%
GOS 1 mese		
1	1	1,33333333
2	25	33,3333333
3	34	45,3333333
4	10	13,3333333
5	5	6,66666667
GOS 3 mesi		
1	6	8
2	19	25,3333333
3	30	40
4	13	17,3333333
5	7	9,33333333
GOS dopo Cranioplastica		
1	6	8
2	11	14,66666667
3	26	34,66666667
4	18	24
5	14	18,66666667

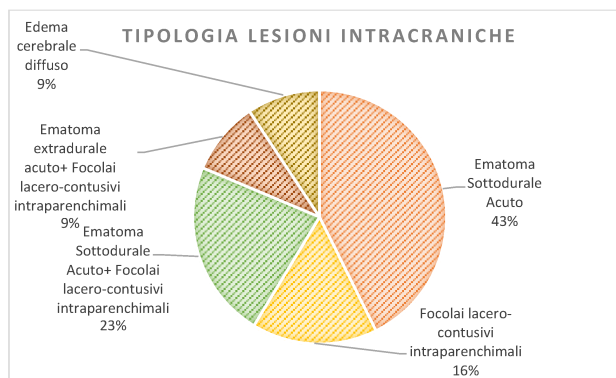
Considerando un punteggio GOS di 4-5 come outcome FAVOREVOLE e GOS da 1 a 3 come NON FAVOREVOLE, dall'analisi statistica emerge che il posizionamento della cranioplastica è associata a un miglior esito clinico; tale risultato è confermato con P value di 0.04 ed è statisticamente significativo. La tabella e il grafico sottostanti riassumono il dato:

	Outcome favorevole (GOS 4-5)	Outcome non - favorevole (GOS 1-3)
GOS 3 mesi	20	55
GOS dopo cranioplastica	32	43

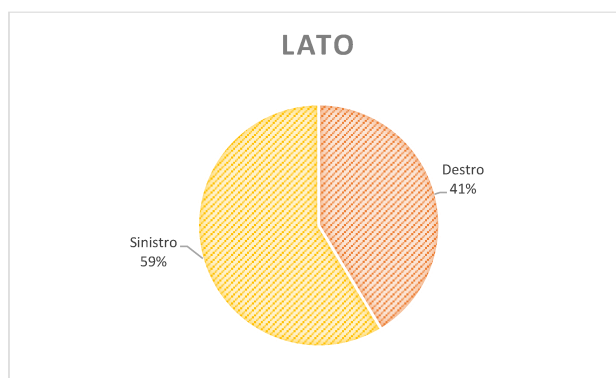


5.2 MATERIALE NEURORADIOLOGICO

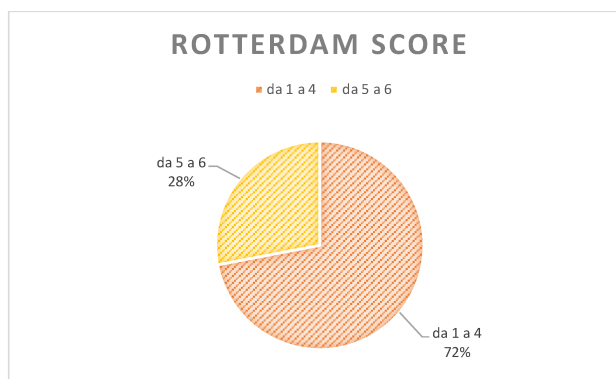
Tra le tipologie di lesioni intracraniche, prevale la presenza dell'ematoma sottodurale acuto (32 pazienti = 42.6% del totale); 17 pazienti (22.6%) presentavano ematoma sottodurale acuto associato a focolai lacero-contusivi intraparenchimali, 12 pazienti (16%) focolai lacero-contusivi intraparenchimali, 7 pazienti (9,3%) ematoma extradurale acuto associato a focolai lacero-contusivi intraparenchimali e 7 pazienti (9.3%) edema cerebrale diffuso. La tipologia di lesione (P value 0.84) non risulta un dato statisticamente significativo.



In 44 pazienti (58,6 %) era coinvolto il lato sinistro, in 31 (41.3%) il destro; è risultato un P value di 0.78, il lato non è un dato non è statisticamente significativo.



Il Rotterdam score in 54 pazienti (72%) variava da 1 a 4, in 21 (28%) da 5 a 6; è risultato un P value di 0.186, il dato non è statisticamente significativo.



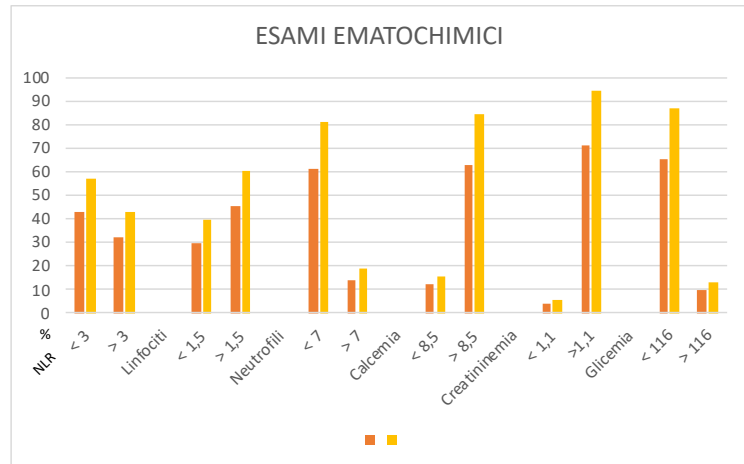
5.3 MATERIALE EMATOCHIMICO

Considerato 3 come valore soglia, il rapporto NLR è risultato minore in 43 pazienti (57.3%) e maggiore in 32 (42.6%); è risultato un P value di 0.049, il dato non è statisticamente significativo. I linfociti risultavano $<1.5 \times 10^9$ L in 30 pazienti (40%) e $>1.5 \times 10^9$ L nei rimanenti 45 (60%); è risultato un P value di 0.35, il dato non è statisticamente significativo.

I neutrofili erano $<7 \times 10^9/L$ in 61 pazienti (81.3%) e $>7 \times 10^9/L$ nei rimanenti 14 (18.6%); è risultato un P value di 0.67, il dato non è statisticamente

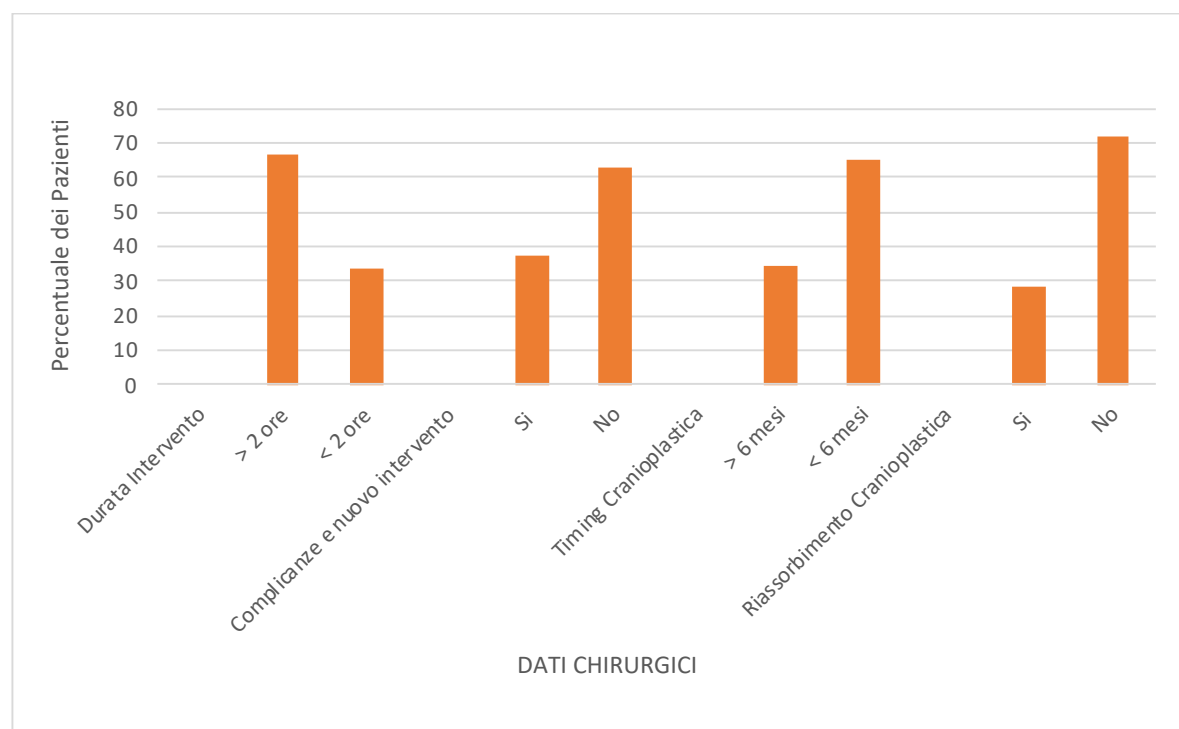
significativo. La calcemia aveva un valore $<8.5 \text{ mg/dl}$ in 12 pazienti (16%) e >8.5

mg/dl nei rimanenti 63 (84%); è risultato un P value di 0.59, il dato non è statisticamente significativo. La creatininemia risultava $<1.1 \text{ mg/dl}$ in 4 pazienti (5.3%), a fronte di 71 pazienti (94.6%) in cui era $>1.1 \text{ mg/dl}$; è risultato un P value di 0.91, il dato non è statisticamente significativo. Infine, per quanto riguarda gli esami ematochimici, la glicemia era $<116 \text{ mg/dl}$ in 65 pazienti (86.6%) e $>116 \text{ mg/dl}$ nei restanti 10 (13.3%); è risultato un P value di 0.97, il dato non è statisticamente significativo.



5.4 MATERIALE CHIRURGICO

Nell'ambito dei dettagli chirurgici, la durata dell'intervento è stata maggiore alle 2 ore in 50 pazienti (66.6%) e minore in 25 (33.3%); il P value è risultato 0.57, il dato non è statisticamente significativo. 28 pazienti (37.3%) hanno riscontrato



complicanze post DC tali da richiedere un nuovo intervento, i restanti 47 (62.6%) non hanno avuto tale problematica. Tale dato (P value 0.021) è statisticamente significativo.

La cranioplastica è stata eseguita entro 6 mesi dall'intervento in 49 pazienti (65.3%), dopo 6 mesi in 26 (34.6%); la CP entro 6 mesi (P value 0.001) è un dato statisticamente significativo. Il riassorbimento della CP è avvenuto in 21 pazienti (28%), nei restanti 54 (72%) non si è verificato; è risultato un P value di 0.86, il dato non è statisticamente significativo.

5.5 ANALISI STATISTICA UNIVARIATA E MULTIVARIATA

Infine, si riportano i risultati dell'analisi uni e multivariata:

VARIABILE	ANALISI UNIVARIATA	ANALISI MULTIVARIATA
	P Value	P Value
Sesso	0,97	/
Età > 65 anni	0,76	/
Dinamica del Trauma	0,92	/
Comorbidità	0,805	/
Tipologia lesioni intracraniche	0,84	/
Lato	0,78	/
Rotterdam Score	0,186	/
GCS all'ingresso	< 0,0001	0,001
NLR	0,049	0,38
Linfociti	0,35	/
Neutrofili	0,67	/
Calcemia	0,59	/
Creatininemia	0,91	/
Glicemia	0,97	/
Durata Intervento	0,57	/
Complicanze post-decompressiva che hanno richiesto un nuovo intervento	0,001	0,021
Cranioplastica Precoce (entro 6 mesi)	< 0,0001	0,001
Riassorbimento Cranioplastica	0,86	/

In conclusione, hanno mantenuto la significatività statistica, sia all'analisi univariata sia a quella multivariata, esclusivamente i seguenti parametri: il GCS all'ingresso (P value <0.001), la presenza di complicanze post DC richiedenti nuovo intervento (P value <0.021) e l'effettuazione di una CP precoce entro 6 mesi (P value <0.001). Dalle nostre analisi inoltre, risulta che l'esecuzione della cranioplastica, in generale, è associata ad un miglior esito clinico (P value 0.04); il dato è statisticamente significativo.

6. DISCUSSIONE

Considerando un punteggio GOS di 4-5 come outcome FAVOREVOLE e GOS da 1 a 3 come NON FAVOREVOLE, dall'analisi statistica emerge che il posizionamento della cranioplastica è associato a un miglior esito clinico; tale risultato, statisticamente significativo, è confermato con P value di 0.04 e trova abbondante riscontro in letteratura (177,180,181,182,183,184,185,191). In modo particolare, la cranioplastica precoce entro 6 mesi (P value 0.001), dai nostri dati, confermati sia all'analisi univariata che multivariata, mostra una correlazione con un miglior outcome clinico.

Il precoce posizionamento della cranioplastica assume infatti un ruolo fondamentale, nei pazienti operati di craniectomia decompressiva, per svariati motivi:

- **ANATOMICO: RICOSTRUZIONE DELLA TECA CRANICA**
con elevato accordo da parte delle Consensus Conference/Dichiarazioni di consenso, si è stabilito che la cranioplastica è necessaria per la ricostruzione del contorno cranico. Inoltre, è importante per la protezione del cervello e quindi non rappresenta solo una procedura a fini cosmetici e può eventualmente migliorare l'esito neurologico (147).
- **ESTETICO-PSICOLOGICO: RICOSTRUZIONE DELLA PROPRIA IMMAGINE**
la protezione del cervello e la cosmesi sono le maggiori indicazioni ad eseguire l'intervento (177,180,181). Inoltre, dopo cranioplastica è dimostrato un miglioramento psicologico e delle prestazioni sociali (182); il paziente ritrova il suo aspetto originale e si sente a suo agio nel contesto sociale.
- **FISIOLOGICO: RIPRISTINO PIC E CIRCOLAZIONE LIQUOR**
si ricrea la dinamica di una cavità chiusa, che era stata turbata dalla pressione atmosferica applicata in maniera diretta, vista l'assenza di una copertura ossea sovrastante. Con questa premessa, la cranioplastica viene indicata per la risoluzione della Trephined Syndrome o della Sinking Skin Flap Syndrome (sindrome del lembo cutaneo affossato) (167,175,176,177). Infine, nell'ambito delle complicanze post DC, l'idrocefalo post craniectomia decompressiva si verifica tra il 2 e il 30% dei casi e può peggiorare la prognosi del paziente; può essere associato ad alterazioni

circolatorie del liquido cefalorachidiano e solitamente trova beneficio nella cranioplastica (157,176).

Il GCS all'ingresso, dalle nostre analisi (P value 0.001), si è rivelato essere un fattore prognostico statisticamente significativo. Come confermato dalla letteratura infatti, ci sono forti evidenze di un elevato valore prognostico per quanto riguarda il valore di GCS al momento dell'accesso all'ospedale e, in modo particolare, della componente motoria GCS (14,116,118,120,122). Un più basso livello di GCS d'ingresso e un più basso livello di GCS motorio sono associati a un peggior esito; in generale, per questa scala si è dimostrata una relazione lineare con la mortalità (116,123,124).

I pazienti che presentano all'ingresso presso l'ospedale una peggiore presentazione clinica, tendono ad avere una prognosi, valutata mediante GOS, peggiore.

Nei pazienti che hanno avuto complicanze e che si sono dovuti sottoporre a nuovi interventi chirurgici, oltre quello di DC con riposizionamento dell'opercolo/cranioplastica, si associa una prognosi meno favorevole; tale dato (P value 0.021) viene confermato sia all'analisi univariata che multivariata ed è in accordo con la letteratura scientifica (192,193,194,195). Premesso che la DC è un trattamento efficace e spesso salvavita nel trauma cranico, c'è una probabilità maggiore del 50 % di complicanze ad essa correlate (173); a tal riguardo, alcuni dei fattori di rischio sono l'età e lo stato neurologico iniziale (basso GCS) (174). Oltre all'infezione del sito chirurgico, altre potenziali complicanze della DC sono: disordini della dinamica liquorale (igroma sottodurale e idrocefalo), espansione dell'ematoma nel postoperatorio e la Trephined Syndrome (sindrome del trapanato cranico). Infine, è possibile sviluppare infezioni, edema cerebrale e riassorbimento osseo dopo la cranioplastica (157).

Dei 18 parametri analizzati statisticamente, 15 sono risultati non significativi; ciò potrebbe essere imputabile, seppur non esclusivamente, all'esiguità del campione analizzato e all'assenza di pazienti con età inferiore a 18 anni.

7. CONCLUSIONI

In conclusione, l'intervento di craniectomia decompressiva si conferma salvavita e quello di cranioplastica riveste un ruolo fondamentale, in termini di prognosi, per l'outcome del paziente operato di craniectomia decompressiva post-traumatica.

Dal nostro studio, emerge che essa è associata ad un miglior outcome clinico, in modo particolare se eseguita precocemente entro i 6 mesi dal trauma. Dalla nostra analisi inoltre, emerge come alcuni parametri clinici e la presenza di complicanze post-operatorie possano avere un valore prognostico.

Alla luce di questi risultati, ne deriva come una maggiore conoscenza dell'impatto di questi fattori potrebbe influenzare le scelte terapeutiche, rendendole specifiche per il singolo paziente.

Tuttavia, considerata l'esiguità del campione analizzato, la natura retrospettiva dello studio, l'assenza di pazienti con età inferiore a 18 anni, ulteriori analisi saranno necessarie per confermare questi risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Jack Jallo, Christopher M. Loftus-Neurotrauma and Critical Care of the Brain. Thieme Medical Publisher 2018. EAN:9781626233362
2. Linee guida nazionali di riferimento trattamento trauma cranico minore e severo Sinch
3. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI; Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health (2010) Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 91:1637-1640
4. Cole TB (2004) Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually. *JAMA* 291:2531-2532
5. Ghajar J (2000) Traumatic brain injury. *Lancet* 356:923-929
6. Wouter Peeters, Ruben van den Brande, Suzanne Polinder, Alexandra Brazinova, Ewout W. Steyerberg, Hester F. Lingsma, Andrew I. R. Maas; Epidemiology of traumatic brain injury in Europe (2015) *Acta Neurochir* (2015) 157:1683-1696 DOI 10.1007/s00701-015-2512-7
7. Centers for Disease Control and Prevention (2019). Surveillance Report of Traumatic Brain Injury-related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths—United States, 2014. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services.
8. What Happens to the Brain During Injury and in the Early Stages of Recovery from Brain Injury? Thomas Novack, PhD and Tamara Bushnik, PhD. *Brainline*.
9. Servadei F, Verlicchi A, Soldano F, Zanotti B, Piffer S (2002) Descriptive epidemiology of head injury in Romagna and Trentino. Comparison between two geographically different Italian regions. *Neuroepidemiology* 21:297-304
10. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J (2006) A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 148:255-268, discussion 268
11. <https://medlineplus.gov/traumaticbraininjury.html>
12. Centers for Disease Control and Prevention (2019). Surveillance Report of Traumatic Brain Injury-related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths—United States, 2014. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services.

13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Injury Prevention and Control. Report to Congress on mild traumatic brain injury in the United States: steps to prevent a serious public health problem. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2003.
14. Gerritsen H, Samim M, Peters H, et al Incidence, course and risk factors of head injury: a retrospective cohort study BMJ Open 2018;8:e020364. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020364
15. Ng SY and Lee AYW (2019) Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. Front. Cell. Neurosci. 13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528
16. Skandsen, Toril, et al. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome. Journal of neurosurgery, 2010, 113.3: 556-563.
17. Schmidt, Oliver I., et al. The role of neuroinflammation in traumatic brain injury. European Journal of Trauma, 2004, 30.3: 135-149.
18. Smith, Douglas H.; MEANEY, David F.; SHULL, William H. Diffuse axonal injury in head trauma. The Journal of head trauma rehabilitation, 2003, 18.4: 307-316.
19. Saatman, Kathryn E., et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. Journal of neurotrauma, 2008, 25.7: 719-738.
20. Mesfin FB, Gupta N, Hays Shapshak A, et al. Diffuse Axonal Injury (DAI) [Updated 2020 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448102/>
21. Vieira RC, Paiva WS, de Oliveira DV, Teixeira MJ, de Andrade AF, de Sousa RM. Diffuse Axonal Injury: Epidemiology, Outcome and Associated Risk Factors. Front Neurol. 2016;7:178.
22. Clinical outcomes of diffuse axonal injury according to radiological grade Hak-Jae Lee, M.D. et al. Division of Acute Care Surgery, Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea DOI: <https://doi.org/10.20408/jti.2018.31.2.51>
23. Ray, s. k.; Dixon, c. e.; Banik, n. l. molecular mechanisms in the pathogenesis of traumatic brain injury. Histology and histopathology, 2002.

24. Archivio digitale immagini della Clinica di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria - Ospedali Riuniti di Ancona (Italia)
25. Faden, Alan I., et al. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science*, 1989, 244.4906: 798-800.
26. Chamoun, Roukoz, et al. Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*, 2010, 113.3: 564-570.
27. Raghavendra Rao, Vemuganti L., et al. Traumatic brain injury down-regulates glial glutamate transporter (GLT-1 and GLAST) proteins in rat brain. *Journal of neurochemistry*, 1998, 70.5: 2020-2027.
28. Landeghem, Frank KH Van, et al. Decreased expression of glutamate transporters in astrocytes after human traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 2006, 23.10: 1518-1528.
29. Deshpande, L. S., Sun, D. A., Sombati, S., Baranova, A., Wilson, M. S., Attkisson, E., et al. (2008). Alterations in neuronal calcium levels are associated with cognitive deficits after traumatic brain injury. *Neurosci. Lett.* 441, 115-119. doi: 10.1016/j.neulet.2008.05.113
30. Xiong, Y., Gu, Q., Peterson, P. L., Muizelaar, J. P., and Lee, C. P. (1997). Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 14, 23-34. doi: 10.1089/neu.1997.14.23
31. Sullivan, P. G., Keller, J. N., Bussen, W. L., and Scheff, S. W. (2002). Cytochrome c release and caspase activation after traumatic brain injury. *Brain Res.* 949, 88-96. doi: 10.1016/s0006-8993(02)02968-2
32. Singh, I. N., Sullivan, P. G., Deng, Y., Mbye, L. H., and Hall, E. D. (2006). Time course of post-traumatic mitochondrial oxidative damage and dysfunction in a mouse model of focal traumatic brain injury: implications for neuroprotective therapy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 26, 1407-1418. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600297
33. Shohami, E., and Kohen, R. (2011). "The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of traumatic brain injury," in *Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology*, eds N. Gadoth, and H. H. Göbel (Humana Press), 99-118.
34. Ansari, M. A., Roberts, K. N., and Scheff, S. W. (2008a). Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain

- p>injury. Free Radic. Biol. Med. 45, 443-452. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.04.038
35. Lotocki, G., de Rivero Vaccari, J. P., Perez, E. R., Sanchez-Molano, J., Furones-Alonso, O., Bramlett, H. M., et al. (2009). Alterations in blood-brain barrier permeability to large and small molecules and leukocyte accumulation after traumatic brain injury: effects of post-traumatic hypothermia. *J. Neurotrauma* 26, 1123-1134. doi: 10.1089/neu.2008.0802
 36. Gentleman, S. M., Leclercq, P. D., Moyes, L., Graham, D. I., Smith, C., Griffin, W. S. T., et al. (2004). Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. *Forensic Sci. Int.* 146, 97-104. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.06.027
 37. Johnson, V. E., Stewart, J. E., Begbie, F. D., Trojanowski, J. Q., Smith, D. H., and Stewart, W. (2013). Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain* 136, 28-42. doi: 10.1093/brain/aws322
 38. Tang-Schomer, M. D., Patel, A. R., Baas, P. W., and Smith, D. H. (2010). Mechanical breaking of microtubules in axons during dynamic stretch injury underlies delayed elasticity, microtubule disassembly and axon degeneration. *FASEB J.* 24, 1401-1410. doi: 10.1096/fj.09-142844
 39. Hellewell, S. C., Yan, E. B., Agyapomaa, D. A., Bye, N., and Morganti-Kossmann, M. C. (2010). Post-traumatic hypoxia exacerbates brain tissue damage: analysis of axonal injury and glial responses. *J. Neurotrauma* 27, 1997-2010. doi: 10.1089/neu.2009.1245
 40. Beer, R., Franz, G., Srinivasan, A., Hayes, R. L., Pike, B. R., Newcomb, J. K., et al. (2000). Temporal profile and cell subtype distribution of activated caspase-3 following experimental traumatic brain injury. *J. Neurochem.* 75, 1264-1273. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0751264.x
 41. Grady, M. S., Charleston, J. S., Maris, D., Witgen, B. M., and Lifshitz, J. (2003). Neuronal and glial cell number in the hippocampus after experimental traumatic brain injury: analysis by stereological estimation. *J. Neurotrauma* 20, 929-941. doi: 10.1089/089771503770195786
 42. Smith, D. H., Chen, X. H., Pierce, J. E., Wolf, J. A., Trojanowski, J. Q., Graham, D. I., et al. (1997). Progressive atrophy and neuron death for one

- year following brain trauma in the rat. *J. Neurotrauma* 14, 715-727. doi: 10.1089/neu.1997.14.715
43. Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M., and Klionsky, D. J. (2008). Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 451, 1069-1075. doi: 10.1038/nature06639
 44. Maiuri, M. C., Zalckvar, E., Kimchi, A., and Kroemer, G. (2007). Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 741-752. doi: 10.1038/nrm2239
 45. Mizushima, N. (2007). Autophagy: process and function. *Genes Dev.* 21, 2861-2873. doi: 10.1101/gad.1599207
 46. Diskin, T., Tal-Or, P., Erlich, S., Mizrachi, L., Alexandrovich, A., Shohami, E., et al. (2005). Closed head injury induces upregulation of Beclin 1 at the cortical site of injury. *J. Neurotrauma* 22, 750-762. doi: 10.1089/neu.2005.22.750
 47. Clark, R. S., Bayir, H., Chu, C. T., Alber, S. M., Kochanek, P. M., and Watkins, S. C. (2008). Autophagy is increased in mice after traumatic brain injury and is detectable in human brain after trauma and critical illness. *Autophagy* 4, 88-90. doi: 10.4161/auto.5173
 48. Sakai, K., Fukuda, T., and Iwadate, K. (2014). Immunohistochemical analysis of the ubiquitin proteasome system and autophagy lysosome system induced after traumatic intracranial injury: association with time between the injury and death. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 35, 38-44. doi: 10.1097/paf.0000000000000067
 49. Au, A. K., Aneja, R. K., Bayir, H., Bell, M. J., Janesko-Feldman, K., Kochanek, P. M., et al. (2017). Autophagy biomarkers beclin 1 and p62 are increased in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury. *Neurocrit. Care* 26, 348-355. doi: 10.1007/s12028-016-0351-x
 50. Erlich, S., Alexandrovich, A., Shohami, E., and Pinkas-Kramarski, R. (2007). Rapamycin is a neuroprotective treatment for traumatic brain injury. *Neurobiol. Dis.* 26, 86-93. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.003
 51. Zhang, Y. B., Li, S. X., Chen, X. P., Yang, L., Zhang, Y. G., Liu, R., et al. (2008). Autophagy is activated and might protect neurons from degeneration after traumatic brain injury. *Neurosci. Bull.* 24, 143-149. doi: 10.1007/s12264-008-1108-0

52. Ding, K., Xu, J., Wang, H., Zhang, L., Wu, Y., and Li, T. (2015). Melatonin protects the brain from apoptosis by enhancement of autophagy after traumatic brain injury in mice. *Neurochem. Int.* 91, 46-54. doi: 10.1016/j.neuint.2015.10.008
53. Gao, Y., Zhuang, Z., Gao, S., Li, X., Zhang, Z., Ye, Z., et al. (2017). Tetrahydrocurcumin reduces oxidative stress-induced apoptosis via the mitochondrial apoptotic pathway by modulating autophagy in rats after traumatic brain injury. *Am. J. Transl. Res.* 9, 887-899.
54. Zhang, L., Wang, H., Fan, Y., Gao, Y., Li, X., Hu, Z., et al. (2017). Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2-autophagy pathways. *Sci. Rep.* 7:46763. doi: 10.1038/srep46763
55. Sarkar, C., Zhao, Z., Aungst, S., Sabirzhanov, B., Faden, A. I., and Lipinski, M. M. (2014). Impaired autophagy flux is associated with neuronal cell death after traumatic brain injury. *Autophagy* 10, 2208-2222. doi: 10.4161/15548627.2014.981787
56. Moon JW, Hyun DK. Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury: A Review Article. *Korean J Neurotrauma.* 2017;13(1):1-8. doi:10.13004/kjnt.2017.13.1.1
57. An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two of Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of the 3d, and Whose Bodies Were Discovered in the Vicinity of Leith on the Morning of the 4th, November 1821; with Some Reflections on the Pathology of the Brain: Part I. Kellie G *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1824; 1():84-122.
58. Monro A. Observations on the structure and functions of the nervous system. Edinburgh, UK: William Creech, Joseph Johnson; 1783.
59. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. Wilson MH *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Aug; 36(8):1338-50.
60. Dionigi, *Chirurgia basi teoriche e chirurgia generale* sesta edizione (2017)
61. Munakomi S, M Das J. Brain Herniation. [Updated 2020 Mar 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542246/>

62. Munakomi S, M Das J. Brain Herniation. [Updated 2020 Mar 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542246/>
63. Adams CA, Stein DM, Morrison JJ, Scalea TM. Does intracranial pressure management hurt more than it helps in traumatic brain injury? *Trauma Surg Acute Care Open*. 2018;3(1):e000142
64. Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation. *Neurocrit Care*. 2015 Dec;23 Suppl 2:S76-82.
65. <https://emergencymedicinecases.com/pediatric-cerebral-herniation/>
66. Black, Kertia L., et al. Blunt versus penetrating violent traumatic brain injury: frequency and factors associated with secondary conditions and complications. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 2002, 17.6: 489-496.
67. Warden, Deborah. Military TBI during the Iraq and Afghanistan wars. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 2006, 21.5: 398-402.
68. LING, Geoffrey SF; ECKLUND, James M. Traumatic brain injury in modern war. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2011, 24.2: 124-130.
69. CERNAK, Ibolja; NOBLE-HAEUSSLEIN, Linda J. Traumatic brain injury: an overview of pathobiology with emphasis on military populations. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2010, 30.2: 255-266.
70. RISDALL, Jane E.; MENON, David K. Traumatic brain injury. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2011, 366.1562: 241-250.
71. Severity of controlled cortical impact traumatic brain injury in rats and mice dictates degree of behavioral deficits. Yu S, Kaneko Y, Bae E, Stahl CE, Wang Y, van Loveren H, Sanberg PR, Borlongan CV *Brain Res*. 2009 Sep 1; 1287():157-63.
72. Group-based trajectory analysis applications for prognostic biomarker model development in severe TBI: a practical example. Niyonkuru C, Wagner AK, Ozawa H, Amin K, Goyal A, Fabio A J *Neurotrauma*. 2013 Jun 1; 30(11):938-45.
73. Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic

- opportunities. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:97-106. Published 2015 Jan 8. doi:10.2147/NDT.S65815
74. Parikh S, Koch M, Narayan RK *Int Anesthesiol Clin*. 2007 Summer; 45(3):119-35.
 75. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao LR. Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors. *Cell Transplant*. 2017;26(7):1118-1130. doi:10.1177/0963689717714102
 76. Surgical management of acute epidural hematomas. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger JE, Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. *Neurosurgery*. 2006 Mar; 58(3 Suppl):S7-15; discussion Si-iv.
 77. Traumatic injuries: imaging of head injuries. Besenski N *Eur Radiol*. 2002 Jun; 12(6):1237-52.
 78. Comprehensive assessment of isolated traumatic subarachnoid hemorrhage. Lee JJ, Segar DJ, Asaad WF *J Neurotrauma*. 2014 Apr 1; 31(7):595-609.
 79. 1. Wu Z, Li S, Lei J et-al. Evaluation of traumatic subarachnoid hemorrhage using susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31 (7): 1302-10. doi:10.3174/ajnr.A2022
 80. Yee-Chiung Gan, Munchi Soli Choksey, Rebleed in traumatic subarachnoid haemorrhage, *Injury Extra*, Volume 37, Issue 12, December 2006, Pages 484-486, ISSN 1572-3461, <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2006.07.045>.
 81. <https://radiopaedia.org/articles/traumatic-subarachnoid-haemorrhage-1>
 82. Neurology Medlink Traumatic intracerebral hemorrhage Ravindra Kumar Garg MD (Dr. Garg of King George's Medical University in Lucknow, India.) Steven R Levine MD, editor. (Dr. Levine of the SUNY Health Science Center at Brooklyn.) Originally released August 28, 1996; last updated April 6, 2020 https://www.medlink.com/article/traumatic_intracerebral_hemorrhage
 83. Traumatic Intracerebral Hemorrhage: Risk Factors Associated with Progression. Cepeda S et al. *J Neurotrauma*. 2015 Aug 15;32(16):1246-53. doi: 10.1089/neu.2014.3808. Epub 2015 Apr 15.
 84. Prevalence and prognosis of traumatic intraventricular hemorrhage in patients with blunt head trauma. Atzema C. et al. *J Trauma*. 2006 May;60(5):1010-7; discussion 1017

85. Posttraumatic isolated intraventricular hemorrhage a rare entity: Case series
Ravi Karla, Reddy Musali Siddartha, Gollapudi Prakash Rao, Mohammed Imran,
Manne Srikrishnaditya, Beniwal Hemant Kumar. Asian Journal of Neurosurgery
Year : 2019 | Volume: 14 | Issue Number: 1 | Page: 162-165
86. BRUNS JR, John; HAUSER, W. Allen. The epidemiology of traumatic brain
injury: a review. *Epilepsia*, 2003, 44: 2-10.
87. ANDRIESEN, Teuntje MJC; JACOBS, Bram; VOS, Pieter E. Clinical
characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse
traumatic brain injury. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2010,
14.10: 2381-2392.
88. Riggio S. Traumatic brain injury and its neurobehavioral sequelae. *Psychiatr
Clin North Am.* 2010;33(4):807-819.
89. Mott TF, McConnon ML, Rieger BP. Subacute to chronic mild traumatic brain
injury. *Am Fam Physician.* 2012;86(11):1045-1051.
90. [https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/traumatic-brain-
injury/symptoms-causes/syc-20378557](https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/traumatic-brain-injury/symptoms-causes/syc-20378557)
91. Bryan CJ. Multiple traumatic brain injury and concussive symptoms among
deployed military personnel. *Brain Inj.* 2013;27(12):1333-1337.
92. Tramontana MG, Cowan RL, Zald D, Prokop JW, Guillaumondegui O. Traumatic
brain injury-related attention deficits: treatment outcomes with
lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse) *Brain Inj.* 2014;28(11):1461-1472.
93. Siopi E, Llufríu-Dabén G, Fanucchi F, Plotkine M, Marchand-Leroux C, Jafarian-
Tehrani M. Evaluation of late cognitive impairment and anxiety states
following traumatic brain injury in mice: the effect of minocycline. *Neurosci
Lett.* 2012;511(2):110-115.
94. Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect
Med.* 2012;2(2):a009399.
95. Franzblau M, Gonzales-Portillo C, Gonzales-Portillo GS, et al. Vascular damage:
a persisting pathology common to Alzheimer's disease and traumatic brain
injury. *Med Hypotheses.* 2013;81(5):842-845.
96. Special communication volume 91 issue 11, P1637-1640, November 01, 2010
Position statement: definition of Traumatic Brain Injury David K. Menon et Al
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017>
97. <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/tbi/conditioninfo/diagnose>

98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542595/> - Evaluation of the Disability Determination Process for Traumatic Brain Injury in Veterans. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Committee on the Review of the Department of Veterans Affairs Examinations for Traumatic Brain Injury. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019 Apr 10.
99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/> - Glasgow Coma Scale Shobhit Jain; Lindsay M. Iverson. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-
100. Centers for Disease Control and Prevention. Glasgow Coma Scale. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. Retrieved on May 4, 2018, from <https://www.cdc.gov/masstrauma/resources/gcs.pdf> (PDF - 74.5 KB)
101. Brain Injury Association of America. Diagnosing brain injury. Retrieved June 13, 2012, from <http://www.biausa.org/brain-injury-diagnosis.htm>
102. Brain Injury Association of America. About brain injury. Retrieved June 13, 2012, from <http://www.biausa.org/about-brain-injury.htm>
103. American Speech-Language-Hearing Association. Traumatic brain injury. Retrieved May 4, 2018, from <https://www.asha.org/public/speech/disorders/Traumatic-Brain-Injury/>
104. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2017). Traumatic brain injury: Hope through research. Retrieved April 9, 2018, from <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Traumatic-Brain-Injury-Hope-Through>
105. <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/tbi/conditioninfo/treatment#1>
106. Centers for Disease Control and Prevention. (2016). What can I do to help feel better after a mild traumatic brain injury? Retrieved April 6, 2018, from <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/recovery.html>
107. Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Responding to a concussion and action plan for coaches. Retrieved April 6, 2018, from https://www.cdc.gov/headsup/basics/concussion_respondingto.html
108. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2017). Traumatic brain injury: Hope through research. Retrieved April 9, 2018,

- from <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Traumatic-Brain-Injury-Hope-Through>
109. Kolias AG, Viaroli E, Rubiano AM, et al. The current status of decompressive craniectomy in traumatic brain injury. *Curr Trauma Rep.* 2018;4(4):326-332.doi:10.1007/s40719-018-0147x
 110. American Association of Neurological Surgeons. (2011). Traumatic brain injury. Retrieved June 13, 2012, from <http://www.aans.org/PatientInformation/ConditionsandTreatments/TraumaticBrainInjury.aspx> 
 111. MedlinePlus. (2010). Subdural hematoma. Retrieved June 13, 2012, from <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000713.htm>
 112. National Institutes of Health. (1999). NIH consensus development conference statement: Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. Retrieved May 24, 2012, from http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/TBI_1999/Pages/NIH_Consensus_Statement.aspx
 113. Mayo Clinic. (2010). Traumatic brain injury. Retrieved May 24, 2012, from <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/traumatic-brain-injury/basics/definition/con-20029302> 
 114. American Academy of Family Physicians. (2010). Traumatic brain injury: Treatment. Retrieved May 24, 2012, from <http://familydoctor.org/familydoctor/en/diseases-conditions/traumatic-brain-injury/treatment.html> 
 115. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. (2010). Brain Injury Awareness Month: NICHD research on traumatic brain injury (TBI). Retrieved May 24, 2012, <http://www.nichd.nih.gov/news/resources/spotlight/Pages/031510-TBI.aspx>
 116. Kulesza B, Nogalski A, Kulesza T, Prystupa A. Prognostic factors in traumatic brain injury and their association with outcome. *J Pre-Clin Clin Res.* 2015; 9(2): 163-166. doi: 10.5604/18982395.1186499
 117. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ.* 2008; 336(7641): 425-429.

118. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24(2): 329-337.
119. Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, Dammers R, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic Value of Computerized Tomography Scan Characteristics in Traumatic Brain Injury: Results from the IMPACT Study. *J Neurotrauma*. 2007; 24(2): 303-314.
120. Husson EC, Ribbers GM, Willemse-van Son AH, Verhagen AP, Stam HJ. Prognosis of six-month functioning after moderate to severe traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *J Rehabil Med*. 2010; 42(5): 425-436.
121. Mushkudiani NA, Engel DC, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24(2): 259-269.
122. Hebb MO, McArthur DL, Alger J, Etchepare M, Glenn TC, Bergsneider M, et al. Impaired percent alpha variability on continuous electroencephalography is associated with thalamic injury and predicts poor long-term outcome after human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24(4): 579-590.
123. Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh GS, Murray GD, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *J Neurotrauma*. 2007; 24(2): 270-280.
124. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, Stein SC, Vandelli A. Early predictors of unfavourable outcome in subjects with moderate head injury in the emergency department. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79(5): 567-573.
125. Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, Dammers R, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic Value of Computerized Tomography Scan Characteristics in Traumatic Brain Injury: Results from the IMPACT Study. *J Neurotrauma*. 2007;24(2): 303-314.
126. Valutazione e gestione della lesione cerebrale traumatica al pronto soccorso- G.R.Piñero et al. *Reviews in Health Care* 2014; 5(3): 117-133 <http://dx.doi.org/10.7175/rhc.v5i3.933>
127. Charry JD, Falla JD, Ochoa JD, et al. External Validation of the Rotterdam Computed Tomography Score in the Prediction of Mortality in Severe

- Traumatic Brain Injury. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;8(Suppl 1):S23-S26. doi:10.4103/jnpr.jnpr_434_16
128. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW *Neurosurgery.* 2005 Dec; 57(6):1173-82; discussion 1173-82.
 129. Traumatic Brain Injury (TBI) Prognosis <http://lifeinthefastlane.com/cc/traumatic-brain-injury-tbi-prognosis>
 130. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008; 5(8): e165; discussion e165.
 131. Oberholzer M, Müri RM. Neurorehabilitation of Traumatic Brain Injury (TBI): A Clinical Review. *Med Sci (Basel).* 2019;7(3):47. Published 2019 Mar 18. doi:10.3390/medsci7030047
 132. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, Leech R, Hawkins PC, Bonnelle V, Patel MC, Counsell SJ, Sharp DJ *Brain.* 2011 Feb; 134(Pt 2):449-63.
 133. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome. Skandsen T, Kvistad KA, Solheim O, Strand IH, Folvik M, Vik A *J Neurosurg.* 2010 Sep; 113(3):556-63.
 134. Network dysfunction after traumatic brain injury. Sharp DJ, Scott G, Leech R *Nat Rev Neurol.* 2014 Mar; 10(3):156-66.
 135. Lamberti et al. La sindrome di veglia arepsonsiva *Recenti Prog Med* 2017;108(5):232-238 - DOI 10.1701/2695.27560
 136. Rehabilitation of moderate-to-severe traumatic brain injury. Eapen BC, Allred DB, O'Rourke J, Cifu DX *Semin Neurol.* 2015 Feb; 35(1):e1-3.
 137. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 15; 166(10):1338-44.

138. Rating scale analysis of the Agitated Behavior Scale. Bogner JA, Corrigan JD, Bode RK, Heinemann AW J Head Trauma Rehabil. 2000 Feb; 15(1):656-69.
139. Neurorehabilitation in traumatic brain injury: does it make a difference? Greenwald BD, Rigg JL Mt Sinai J Med. 2009 Apr; 76(2):182-9.
140. Lamontagne M.-E., Truchon C., Kagan C., Bayley M., Swaine B., Marshall S., Kua A., Allaire A.-S., Marier Deschenes P., Gargaro J. INESSS-ONF Clinical Practice Guidelines for the Rehabilitation of Adults Having Sustained a Moderate-To-Severe TBI. Taylor & Francis Inc.; Philadelphia, PA, USA: 2016
141. Rehabilitation after traumatic brain injury: A survey in 70 European neurotrauma centres participating in the CENTER-TBI study. Cnossen MC, Lingsma HF, Tenovuo O, Maas AIR, Menon D, Steyerberg EW, Ribbers GM, Polinder S J Rehabil Med. 2017 May 16; 49(5):395-401.
142. Integrated Health Care Management of Moderate to Severe TBI in Older Patients-A Narrative Review. Schumacher R, Müri RM, Walder B Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 Oct 7; 17(12):92.
143. Does an early onset and continuous chain of rehabilitation improve the long-term functional outcome of patients with severe traumatic brain injury? Andelic N, Bautz-Holter E, Ronning P, Olafsen K, Sigurdardottir S, Schanke AK, Sveen U, Tornas S, Sandhaug M, Roe C J Neurotrauma. 2012 Jan 1; 29(1):66-74.
144. Effects of Timing and Intensity of Neurorehabilitation on Functional Outcome After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Königs M, Beurskens EA, Snoep L, Scherder EJ, Oosterlaan J Arch Phys Med Rehabil. 2018 Jun; 99(6):1149-1159.e1.
145. INCOG guidelines for cognitive rehabilitation following traumatic brain injury: methods and overview. Bayley MT, Tate R, Douglas JM, Turkstra LS, Ponsford J, Stergiou-Kita M, Kua A, Bragge P, INCOG Expert Panel. J Head Trauma Rehabil. 2014 Jul-Aug; 29(4):290-306.
146. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Brain Injury Rehabilitation in Adults: A National Clinical Guideline. SIGN; Edinburgh, UK: 2013. SIGN Publication No. 130
147. Kolias AG, Viaroli E, Rubiano AM, et al. The current status of decompressive craniectomy in traumatic brain injury. Curr Trauma Rep. 2018;4(4):326-332. doi:10.1007/s40719-018-0147x

148. <http://www.sinch.it/news/parola-all-esperto-8/la-craniotomia-decompressiva-nel-trauma-cranico-120>
149. Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG, Amorim RL, Teixeira MJ, Valbuza JS, de Oliveira MM, R P (2012) Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 117:589-596
150. Timofeev I, Czosnyka M, Nortje J, Smielewski P, Kirkpatrick P, Gupta A et al (2008) Effect of decompressive craniectomy on intracranial pressure and cerebrospinal compensation following traumatic brain injury. *J Neurosurg* 108:66-73
151. Kocher, T. (1901) in Verlag Holder Hirnerschutterung, Hirndruck Und Chirurgische Eingriffe Bei Hirnkrankheiten 262-266
152. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, DECRA trial investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society clinical trials group et al (2011) Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 364:1493-1502
153. Hutchinson PJ, KoliasAG, Timofeev I, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy I, et al (2016) Trial of decompressive Craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 375:1119-1130
154. ChesnutRM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. for the G. N. R. G (2012) a trial of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* 367, 2471-2481
155. Materials used in cranioplasty: a history and analysis Aatman M. Shah, B.S. Henry Jung, M.D. and Stephen Skirboll, M.D *Neurosurg Focus* 36 (4):E19, 2014 ©AANS, 2014
156. Smart LR, Mangat HS, Issarow B, McClelland P, Mayaya G, Kanumba E et al (2017) Severe traumatic brain injury at a tertiary referral Center in Tanzania: epidemiology and adherence to brain Trauma Foundation guidelines. *World Neurosurg* 105:238-248
157. Moon JW, Hyun DK. Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury: A Review Article. *Korean J Neurotrauma.* 2017;13(1):1-8. doi:10.13004/kjnt.2017.13.1.1
158. An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two of Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of the 3d, and Whose

- Bodies Were Discovered in the Vicinity of Leith on the Morning of the 4th, November 1821; with Some Reflections on the Pathology of the Brain: Part I. Kellie G *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1824; 1():84-122.
159. Monro A. Observations on the structure and functions of the nervous system. Edinburgh, UK: William Creech, Joseph Johnson; 1783.
 160. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. Wilson MH *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Aug; 36(8):1338-50.
 161. Traumatic intracranial hypertension. Stocchetti N, Maas AI *N Engl J Med.* 2014 May 29; 370(22):2121-30.
 162. Addition of Resection of Temporal Muscle and Fascia in Decompressive Craniectomy in the Treatment of Traumatic Brain Injury. Yu SH, Kim BC, Choi JY, Lee JI, Cho WH, Choi HJ *Korean J Neurotrauma.* 2016 Oct; 12(2):84-88.
 163. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Feldman Z, Narayan RK, Grossman RG *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Jun; 57(6):717-23.
 164. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. Nordström CH, Reinstrup P, Xu W, Gärdenfors A, Ungerstedt U *Anesthesiology.* 2003 Apr; 98(4):809-14.
 165. Microenvironment changes in mild traumatic brain injury. Kan EM, Ling EA, Lu J *Brain Res Bull.* 2012 Mar 10; 87(4-5):359-72.
 166. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. Brain Trauma Foundation., American Association of Neurological Surgeons., Congress of Neurological Surgeons., Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS., Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW *J Neurotrauma.* 2007; 24 Suppl 1():S37-44.
 167. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, Petroni G, Lujan S, Pridgeon J, Barber J, Machamer J, Chaddock K, Celix JM, Cherner M,

- Hendrix T, Global Neurotrauma Research Group. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27; 367(26):2471-81.
168. Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS *Crit Care Med*. 2002 Apr; 30(4):739-45.
 169. Quinn TM, Taylor JJ, Magarik JA, Vought E, Kindy MS, Ellegala DB. Decompressive craniectomy: technical note. *Acta Neurol Scand*. 2011;123:239-244.
 170. Aarabi B, Hesdorffer DC, Ahn ES, Aresco C, Scalea TM, Eisenberg HM. Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. *J Neurosurg*. 2006;104:469-479.
 171. Li X, von Holst H, Kleiven S. Decompressive craniectomy causes a significant strain increase in axonal fiber tracts. *J Clin Neurosci*. 2013;20:509-513.
 172. von Holst H, Li X, Kleiven S. Increased strain levels and water content in brain tissue after decompressive craniotomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:1583-1593.
 173. Jiang JY, Xu W, Li WP, Xu WH, Zhang J, Bao YH, et al. Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. *J Neurotrauma*. 2005;22:623-628.
 174. Santana-Cabrera L, Pérez-Acosta G, Rodríguez-Escot C, Lorenzo-Torrent R, Sánchez-Palacios M. Complications of post-injury decompressive craniectomy. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2012;2:186-188.
 175. Alvis-Miranda H, Castellar-Leones SM, Moscote-Salazar LR. Decompressive craniectomy and traumatic brain injury: a review. *Bull Emerg Trauma*. 2013;1:60-68.
 176. Yang XF, Wen L, Shen F, Li G, Lou R, Liu WG, et al. Surgical complications secondary to decompressive craniectomy in patients with a head injury: a series of 108 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150:1241-1247.
 177. Andrabi, SyedM & Sarmast, Arif Hussain & Kirmani, AltafR & Bhat, AbdulR. (2017). Cranioplasty: Indications, procedures, and outcome - An institutional experience. *Surgical Neurology International*. 8. 91. 10.4103/sni.sni_45_17.
 178. Donald JP. Cranial defect & cranioplasty. *Clin Neurosurg* 1996;275:2783-95.

179. Andrabi, SyedM & Sarmast, Arif Hussain & Kirmani, AltafR & Bhat, AbdulR. (2017). Cranioplasty: Indications, procedures, and outcome - An institutional experience. *Surgical Neurology International*. 8. 91. 10.4103/sni.sni_45_17.
180. Materials used in cranioplasty: a history and analysis Aatman M. Shah, B.S. Henry Jung, M.D. and Stephen Skirboll, M.D *Neurosurg Focus* 36 (4):E19, 2014 ©AANS, 2014
181. Moin H, Mohagheghzadeh P, Darbansheikh A. The use of frozen autogenous bone flap for cranioplasty. *JRMS* 2005;10:395-7.
182. Rish BL, Dillon JD, Meirowsky AM, Caveness WF, Mohr JP, Kistler JP, et al. Cranioplasty: A review of 1030 cases of penetrating head injury. *Neurosurgery* 1979;4:381-5.
183. Bhat AR, Kirmani AR, Nizami F, Kumar A, Wani MA. Sunken brain and scalp flap” syndrome following decompressive “extra-craniectomy. *Indian J Neurotrauma* 2011;8:105-8.
184. Donald JP. Cranial defect & cranioplasty. *Clin Neurosurg* 1996;275:2783-95.
185. Sinking skin flap syndrome with delayed dysautonomic syndrome: An atypical presentation. Romero, Flávio Ramalho, et al. s.l. : Elsevier, September 2013, *International Journal of Surgery Case Reports*. 10.1016/j.ijscr.2013.08.013.
186. Chang V, Hartzfeld P, Langlois M, Mahmood A, Seyfried D. Outcomes of cranial repair after craniectomy. Clinical article. *J Neurosurg* 2010;112:1120-4
187. Chun HJ, Yi HJ: Efficacy and safety of early cranioplasty, at least within 1 month. *J Craniofac Surg* 2011;22:203-7.
188. Liang W, Xiaofeng Y, Weiguo L, Gang S, Xuesheng Z, Fei C, et al. Cranioplasty of large cranial defect at an early stage after decompressive craniectomy performed for severe head trauma. *J Craniofac Surg* 2007;18:526-32.
189. Zhang GL, Yang WZ, Jiang YW, Zeng T. Extensive duraplasty with autologous graft in decompressive craniectomy and subsequent early cranioplasty for severe head trauma. *Chin J Traumatol* 2010;13:259-64.
190. McMillan, T., Wilson, L., Ponsford, J. et al. The Glasgow Outcome Scale — 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol* 12, 477-485 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.89>

191. Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury: The Role of Cranioplasty and Hydrocephalus on Outcome. Davide Nasi, Mauro Dobran, Alessandro Di Rienzo, Lucia di Somma, Maurizio Gladi, Elisa Moriconi, Massimo Scerrati, Maurizio Iacoangeli. Department of Neurosurgery, Umberto I General Hospital, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy. *World Neurosurgery*, Volume 116, August 2018, Pages e543-e549 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.028>
192. Khalili H, Ghaffarpasand F, Niakan A, et al. Determinants of reoperation after decompressive craniectomy in patients with traumatic brain injury: A comparative study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 181:1-6. doi:10.1016/j.clineuro.2019.03.030
193. Singh S, Singh R, Jain K, Walia B. Cranioplasty following decompressive craniectomy - Analysis of complication rates and neurological outcomes: A single center study. *Surg Neurol Int*. 2019;10:142. Published 2019 Jul 19. doi:10.25259/SNI_29_2019
194. Gooch, M & Gin, Greg & Kenning, Tyler & German, John. (2009). Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: Analysis of 62 cases. *Neurosurgical focus*. 26. E9. 10.3171/2009.3.FOCUS0962.
195. Bjornson, A., Tajsic, T., Kolias, A.G. et al. A case series of early and late cranioplasty—comparison of surgical outcomes. *Acta Neurochir* 161, 467-472 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03820-9>

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Professor Mauro Dobran, il Professor Marco Bartolini, il dottor Denis Aiudi e i professionisti della Clinica di Neurochirurgia, per l'opportunità e il supporto nella realizzazione del progetto; essi sono per me un esempio da seguire.

Ringrazio i miei affetti e dedico a loro, presenza essenziale, questo elaborato che conclude un lungo percorso.