

# Misure generali e trattamento dell'ipertensione endocranica nel paziente con trauma cranio-encefalico

*María Antonia Poca, Juan Sahuquillo, Marylin Riveiro, Francisco Martínez-Ricarte*

## ◎ OBIETTIVI

1. Descrivere l'approccio generale intraospedaliero al trattamento del grave traumatizzato cranio-encefalico (TCE) (stabilizzazione del respiro e del circolo, esame clinico, indagine TC, inquadramento in una classe Marshall).
2. Discutere le terapie generali utilizzate nel paziente con TCE: sedazione, analgesia, antiepilettici, antibiotici in via profilattica, corticosteroidi.
3. Presentare il trattamento specifico dell'ipertensione endocranica (indicazioni; monitoraggio; interventi farmacologici e non farmacologici di I e di II livello).
4. Descrivere i requisiti clinici necessari per poter iniziare la progressiva sospensione delle terapie.

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni le cifre di mortalità e la percentuale di esiti negativi nei pazienti che hanno subito un trauma cranio-encefalico grave (TCEG) si sono ridotte in maniera significativa. Nel 1991 le informazioni presenti nel *Traumatic Coma Data Bank* (TCDB) americano indicavano che le cifre di mortalità erano del 36% circa, con un percentuale complessiva di esiti negativi (morte, stato vegetativo persistente e grave disabilità neurologica) del 60% [1]. Indagini più recenti danno risultati più ottimistici, con una percentuale di esiti negativi del 40% nei centri specializzati nell'assistenza al TCEG [2]. La spiegazione di questi risultati positivi sono molte:

- una migliore conoscenza della fisiopatologia delle lesioni traumatiche cerebrali;
- il trattamento multidisciplinare di questi pazienti;

- la creazione di Unità di Neurotraumatologia, specializzate nel trattamento delle patologie craniche traumatiche;
- la pubblicazione di linee guida per il trattamento sistematico, secondo un preciso protocollo, dell'ipertensione endocranica [3, 4].

Esiste però ancora una grande variabilità di risultati tra centro e centro, che è in parte legata alla difficoltà che alcuni medici hanno nell'accettare il fatto che l'applicazione di protocolli di terapia standardizzati produce un beneficio non solo per il paziente, ma anche per la comunità tutta.

In questo capitolo verranno descritte le modalità di trattamento generale del paziente con TCEG e la terapia specifica dell'ipertensione endocranica. Il capitolo prende spunto dall'ultima edizione delle linee guida pubblicate nel 2007 dalla *Brain Trauma Foundation* (BTF), integrate da evidenze provenienti da altre fonti, come la Fondazione Cochrane.

## TRATTAMENTO OSPEDALIERO DEL PAZIENTE CON TRAUMA CRANIO-ENCEFALICO

Il trattamento del paziente con trauma cranio-encefalico deve iniziare fin dall'accoglimento nel Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA). La scelta della terapia, la natura e il numero delle indagini complementari da effettuare devono essere individualizzate. In linea generale, una volta stabilizzate le funzioni respiratoria e cardiocircolatoria, si procede alla valutazione della profondità del coma con la *Glasgow Coma Scale* (GCS), annotando se vi sono modificazioni tra la valutazione effettuata dopo la rianimazione e le precedenti valutazioni eseguite durante il trasporto o in altra sede ospedaliera di primo accoglimento. Assieme alla GCS si valuta il tipo di respiro, la dimensione e la forma delle pupille, la risposta alla luce e i riflessi corneali. Nei pazienti paralizzati e in ventilazione meccanica la valutazione preospedaliera della GCS servirà come guida per la condotta terapeutica. Nel caso questa valutazione non fosse affidabile e la TC non mostrasse lesioni evidenti, si consiglia di decurarizzare il paziente e di valutarlo nuovamente prima di sottoporlo a un monitoraggio e a un trattamento intensivo che potrebbero non essere giustificati.

È indispensabile verificare l'esistenza di lesioni sistemiche associate (polmonari, genito-urinarie, addominali ecc.) in modo da stabilire quali devono essere le priorità di trattamento. Prima di trasferire il paziente in neuroradiologia per l'esecuzione di una TC si dovrà anche accertare la presenza di lesioni esterne cranio-facciali (otorraggia, ferite lacerato-contuse ecc.), la presenza di lesioni della colonna cervicale e si dovranno garantire la pervietà delle vie aeree, una corretta ventilazione e il perfetto funzionamento di tutte le vie venose. Capita spesso che questi pazienti presentino un rapido peggioramento delle condizioni neurologiche mentre sono in attesa, nei corridoi dell'ospedale, di essere sottoposti alle indagini complementari previste.

Lo studio TC deve essere eseguito in maniera rapida e corretta, altrimenti questa prima valutazione non consentirà di confermare le lesioni cerebrali esistenti e di in-

cludere il paziente nei gruppi di patologia descritti da Marshall et al. [5]. La classificazione di Marshall distingue quattro tipi di lesioni diffuse e l'esistenza di lesioni focali intra- o extrassiali suscettibili di evacuazione chirurgica tenendo conto del volume della lesione, dello stato delle cisterne ventricolari e dell'eventuale spostamento della linea mediana. L'inclusione del paziente in una classe consente una prima valutazione prognostica, dal momento che con il progredire delle classi aumenta il rischio di ipertensione endocranica e peggiora la prognosi (Fig. 133.1) [6].

Il trattamento chirurgico delle lesioni occupanti spazio fa parte del corretto trattamento del paziente con TCEG. Tutti i pazienti con lesioni occupanti spazio accessibili e di volume > 25 mL vengono sottoposti a evacuazione chirurgica. I livelli iniziali di pressione endocranica (ICP) costituiscono un criterio controverso, ma a nostro avviso utile, per decidere l'opportunità dell'intervento chirurgico nei casi dubbi. In generale, si può affermare che, indipendentemente dal livello di coscienza, quei pazienti che presentano lesioni focali e valori di ICP moderatamente elevati presentano un elevato rischio di peggioramento neurologico per l'aumento incontrollato della ICP [7, 8]. Questo giustifica un atteggiamento terapeutico aggressivo che ha lo scopo di prevenire questi esiti negativi. Un atteggiamento di attesa, soprattutto nei pazienti con contusione cerebrale, rischia di avere risultati catastrofici. Il tipo di lesione predominante dipende dal meccanismo del trauma, ma in generale si ritiene che il 25-45% dei pazienti con TCEG e il 3-12% di quelli con TCE moderato e 1 su 500 casi di TCE lieve presentino una lesione focale che dovrà essere trattata chirurgicamente.

## MONITORAGGIO MULTIMODALE DEL TRAUMATIZZATO CRANIO-ENCEFALICO GRAVE

Dopo l'esecuzione della TC e aver provveduto, se necessario, all'evacuazione chirurgica di eventuali lesioni occupanti spazio, il paziente viene trasferito in Terapia Intensiva

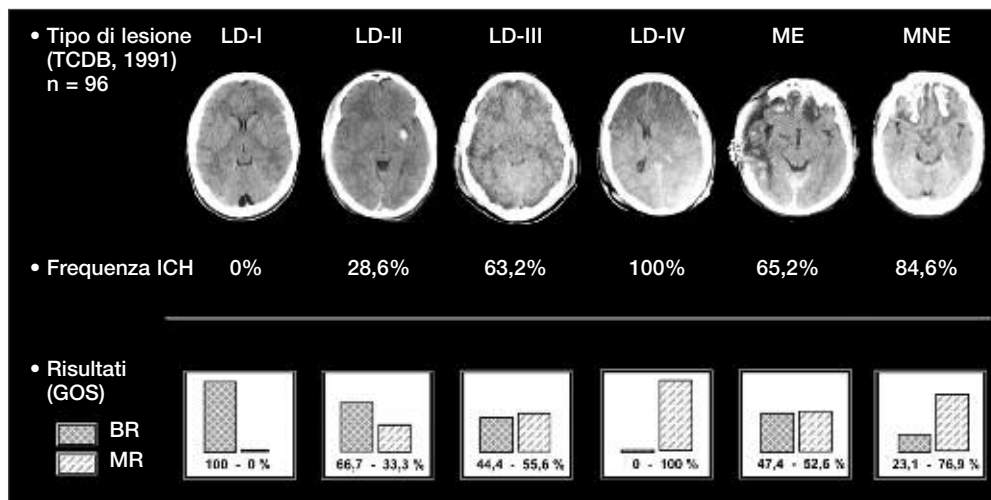


Fig. 133.1 Lesioni neurotraumatiche secondo la classificazione del *Traumatic Coma Data Bank* americano. (LD-I) lesione diffusa di tipo I (paziente in coma con TC normale); (LD-II) lesione diffusa di tipo II (cisterne permeabili, linea mediana centrale con piccole lesioni); (LD-III) lesione diffusa di tipo III (edema cerebrale bilaterale); (LD-IV) lesione diffusa di tipo IV (deviazione della linea media > 5 mm, in assenza di lesioni focali che giustificano la distorsione delle strutture cerebrali). MNE = qualunque lesione intra o extracerebrale con un volume > 25 mL, non evacuata. ME = qualunque lesione focale evacuata; TCDB = *Traumatic Coma Date*; ICH = *Intra Cranial Hypertension*. L'immagine mostra in quale percentuale l'ipertensione endocranica e l'esito neurologico compaiono nei 96 pazienti inclusi nello studio (da [6]).

(TI), dove la terapia sarà orientata a creare un terreno favorevole per il recupero delle lesioni primarie e per la prevenzione e il rapido trattamento delle lesioni secondarie.

La difficoltà di seguire questi pazienti obbliga a utilizzare dei protocolli rigorosi di monitoraggio della funzione neurologica e di altre funzioni fisiologiche importanti. Valori di GCS < 8 rappresentano un rischio di ipertensione endocranica (ICH). Negli studi presenti nel TCDB e risalenti agli anni Novanta, il 50-75% di questi pazienti presentava una ICH in un qualche momento del decorso clinico [9]. Attualmente si sa che questa percentuale dipende dal tipo di lesione cerebrale [6] e che si riduce drasticamente quando si interviene chirurgicamente per evacuare eventuali lesioni focali. L'elevato rischio che compaia ICH spiega perché il monitoraggio della ICP sia diventata una manovra di routine nel trattamento di questi pazienti, specialmente dopo la pubblicazione, nel 1995, di una Guida Pratica al trattamento del paziente con TCEG, a cura della BTF. Questa guida è stata aggiornata e convalidata dalla maggior parte delle Società scientifiche internazionali. L'ultima versione, pubblicata nel 2007, riafferma (con un livello II di evidenza) che il monitoraggio della ICP dovrebbe essere usato in tutti i pazienti con TCEG che abbiano una TC anormale all'ingresso [10]. L'impianto di un trasduttore per la misura della ICP si dovrebbe consigliare anche nei pazienti con TCEG e TC iniziale normale, se si conferma che il valore della GCS < 8, perché 1 su 3 di questi pazienti presenteranno delle lesioni ai successivi controlli TC [11].

Tuttavia negli ultimi anni si è constatato che il valore della ICP, da sola, è insufficiente a prendere delle decisioni nel paziente complesso. Oltre al sensore di ICP, nell'ultima edizione delle linee guida BTF si raccomanda di impiegare misure globali e regionali della disponibilità di ossigeno, come la saturazione in ossigeno del sangue venoso giugulare ( $SjO_2$ ) e la pressione parziale di ossigeno nei tessuti ( $PtiO_2$ ) [10].

Nei pazienti con TCEG e lesioni cerebrali diffuse o nei pazienti nei quali si è proceduto a evacuazione chirurgica è utile inserire un trasduttore di pressione intraventricolare o intraparenchimale. In quest'ultimo caso si introduce nell'emisfero cerebrale che presenta maggiori lesioni [12]. Oltre al trasduttore per la misura della ICP, si introduce un catetere retrogrado in vena giugulare e un catetere per ossimetria tissutale nell'emisfero meno danneggiato. In casi particolari si collocano anche 1 o 2 cateteri per microdialisi cerebrale, attraverso i quali si possono ottenere informazioni sul flusso e sul metabolismo cerebrali. Il monitoraggio sistemico consiste nella misura continua della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa (il trasduttore viene collocato in corrispondenza del forame di Monro), della pressione venosa centrale e, se c'è instabilità emodinamica, delle pressioni polmonari.

## TRATTAMENTO GENERALE DEL PAZIENTE CON TRAUMA CRANIO-ENCEFALICO

Il traumatizzato grave ha spesso lesioni associate, cui non si farà cenno nelle pagine che seguono: si partirà dal presupposto che se queste lesioni esistono, esse sono tali (o

sono trattate in modo) da non influire sulla terapia che viene proposta nelle righe seguenti. Nel paziente con ICH l'obiettivo è ridurre la ICP e mantenere una pressione arteriosa sistemica media (MAP) tale da garantire una corretta pressione di perfusione cerebrale (CPP). Nei pazienti con TCEG, e indipendentemente dal valore iniziale della ICP, si deve innanzitutto assicurare un'emodinamica stabile, degli scambi gassosi corretti, una nutrizione sufficiente e si devono evitare tutte quelle situazioni che potrebbero aumentare la ICP. Tra questi ultimi vanno menzionati lo scarso adattamento alla ventilazione meccanica, la non corretta posizione del paziente sul letto, l'ipossimemia, l'ipercapnia, la febbre elevata, le crisi epilettiche, l'ipo- e l'ipertensione e l'iponatremia.

Il mantenimento della normovolemia e la scelta delle soluzioni da infondere giocano un ruolo essenziale in questi pazienti. La normovolemia, mantenendo valori normali di CPP, favorisce l'ossigenazione cerebrale. Importanti sono anche la riduzione del volume cerebrale interstiziale e una lieve iperosmolarità. Nel paziente con TCEG si devono utilizzare soluzioni isotoniche: il cristalloide di scelta è la soluzione fisiologica. L'albumina al 5% e l'amido idrossietilico a basso peso molecolare sono i colloidi preferiti. Non sono adatte le soluzioni contenenti glucosio (a meno che non vi sia un rischio di ipoglicemia), perché l'aumento della glicemia può aggravare il danno cerebrale. Inoltre il glucosio può contribuire alla formazione dell'edema cerebrale, per effetto osmotico.

La terapia generale del TCEG si propone i seguenti obiettivi:

- evacuare qualsiasi lesione cerebrale di volume > 25 mL;
- mantenere la normotermia, con temperature (rettale, esofagea o vescicale) < 37 °C;
- mantenere una ICP < 20 mmHg;
- mantenere una PAM > 90 mmHg, in modo da garantire una CPP ≥ 60 mmHg [10];
- mantenere una normale concentrazione emoglobinica e un normale valore di pressione parziale arteriosa di ossigeno ( $PaO_2$ ), tale da garantire l'apporto di sufficienti quantità di ossigeno al cervello ( $Hb > 10g/dL$  e  $PaO_2 = 100-110$  mmHg);
- mantenere valori di  $SjO_2 > 60%$  [13].

Accanto a queste misure si devono assicurare al paziente analgesia e sedazione. Sedativi e analgesici andrebbero somministrati insieme, in modo da ottenere risultati migliori con dosi inferiori di ciascuno. Il sedativo di elezione sembra essere il midazolam, la cui vita media è minore rispetto alle altre benzodiazepine; il propofol, un altro ottimo sedativo, ha lo svantaggio di provocare tendenzialmente ipotensione arteriosa. La morfina e il fentanyl sono analgesici adatti, perché non aumentano il flusso cerebrale né la ICP.

In alcuni pazienti può essere richiesto l'impiego di anti-epilettici e la somministrazione profilattica di antibiotici; l'uso di corticosteroidi non trova indicazione. Tutti

questi aspetti della terapia vengono affrontati nelle ultime linee guida della BTF nel modo seguente [10]:

- *anticomiziali*: nei primi 7 giorni di degenza è indicato l'uso della fenitoina (livello II di evidenza) quando i pazienti presentano alcuni dei seguenti segni (GCS < 10, contusione corticale, fratture craniche depresse, ferita penetrante, ematoma epidurale, sottodurale o intracerebrale o crisi epilettica nei primi 7 giorni di degenza);
- *profilassi antibiotica*: nel paziente intubato la profilassi antibiotica serve a prevenire la polmonite (livello II di evidenza), mentre l'impiego di un catetere per la misura della ICP non richiederebbe questo intervento (livello III di evidenza);
- *corticosteroidi*: le informazioni disponibili in letteratura (livello I di evidenza) non sono a favore dell'impiego di questi farmaci nel paziente con TCEG, dal momento che non cambia l'esito né viene ridotta la ICP in maniera significativa.

## TRATTAMENTO SPECIFICO DELL'IPERTENSIONE ENDOCRANICA

Quando la ICP > 20 mmHg (in mancanza di nuove lesioni che richiedano l'evacuazione chirurgica, e se le manovre di assistenza descritte sopra sono state eseguite correttamente) bisogna iniziare un trattamento progressivo della ICH. A partire dalla prima versione delle linee guida della BTF (1995) il trattamento dell'ICH è rimasto pressoché invariato, tranne in alcuni punti più

controversi: il minore impiego dei barbiturici (vedi oltre), l'impiego delle soluzioni saline ipertoniche e altri interventi specifici, sulla base di prove scientifiche provenienti da altre fonti.

Nei pazienti con ICH persistente (escluso l'intervento di fattori correggibili: sedazione, analgesia ecc.) si interviene con terapie di primo livello, rispettando l'ordine seguente: rilasciamento muscolare, aspirazione di liquor cefalorachidiano (CSF) (quando l'ICP viene misurata con catetere ventricolare), soluzioni iperosmolari e iperventilazione (livelli II e III di evidenza) (Tab. 133.1). Se questi interventi non danno esito positivo e la ICP rimane elevata, la BTF consiglia di somministrare dei barbiturici: anche se è opinione degli Autori che questa forma di terapia non debba essere applicata sistematicamente, considerati i dubbi espressi dalla Fondazione Cochrane sull'utilità reale di questi farmaci [14].

## Terapie di primo livello dell'ipertensione endocranica

### RILASCIAMENTO MUSCOLARE

Benché esistano dubbi sull'opportunità di ricorrere ai miorilassanti nei pazienti con TCEG [15-18], si continua a pensare che il primo intervento per abbassare la ICP debba essere la paralisi muscolare. L'aspirazione tracheale, necessaria in questi pazienti, comporta sensibili aumenti della ICP e la necessità di aumentare le dosi di sedativi e analgesici. Nei pazienti nei quali i miorilassanti vengono somministrati in maniera continua, le alterazioni della ICP si riducono in maniera significativa, an-

**Tabella 133.1** Raccomandazioni e livello di evidenza delle terapie dell'ipertensione endocranica nel paziente con trauma cranio-encefalico grave (da [10])

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza
<b>Miorilassanti</b>	Non esistono raccomandazioni specifiche	-
<b>Aspirazione di CSF</b>	Non esistono raccomandazioni specifiche	-
<b>Mannitolo</b>	In assenza di monitoraggio della ICP, il mannitolo viene somministrato se compaiono segni di erniazione transtentoriale o progressivo peggioramento neurologico	III
	Il mannitolo è efficace per il controllo della ICH quando si somministra in dosi di 0,25-1 g/kg. Si deve evitare che in corso di terapia osmotica la pressione arteriosa sistolica scenda al di sotto di 90 mmHg	II
<b>Soluzioni saline ipertoniche</b>	Non esistono raccomandazioni specifiche	-
<b>Iperventilazione (HV)</b>	Non va iniziata una HV profilattica ( $\text{PaCO}_2 \leq 25$ mmHg)	II
	La HV deve essere utilizzata in forma intermittente	III
	Evitare la HV nelle prime 24 ore dal trauma, perché in questa fase il flusso cerebrale può essere ridotto	III
	Quando si impiega la HV, è indispensabile monitorizzare la disponibilità di ossigeno cerebrale con la $\text{SjO}_2$ o la $\text{PtiO}_2$	III
<b>Barbiturici</b>	Non è indicato l'impiego profilattico del coma barbiturico	II
	L'induzione di un coma barbiturico viene riservato a quei pazienti nei quali si manifesta ICH refrattaria a un trattamento medico massimale, non esiste una lesione occupante spazio e l'emodinamica è stabile	II

CBF = flusso sanguigno cerebrale; ICH = ipertensione endocranica; CSF = liquido cefalorachidiano;  $\text{PaCO}_2$  = pressione parziale arteriosa dell'anidride carbonica; ICP = pressione endocranica;  $\text{PtiO}_2$  = pressione di ossigeno tissutale cerebrale;  $\text{SjO}_2$  = saturazione di ossigeno nella vena giugulare.



**Tabella 133.2** Monitoraggio dell'efficacia dei miorilassanti mediante tecnica del *Train-Of-Four* (TOF)

Risposta <sup>a</sup>	Causa	Raccomandazioni
TOF = 0	Paralisi muscolare eccessiva	Diminuire la dose di curaro o sospenderne momentaneamente la somministrazione
TOF = 1	Blocco muscolare adeguato	Nessuna
TOF = 2-4	Blocco neuromuscolare insufficiente o assente	Aumentare la dose di farmaco

<sup>a</sup> TOF = 0: non esiste risposta muscolare allo stimolo elettrico; TOF = 1: il paziente presenta una sola contrazione muscolare dopo stimolo; TOF = 2-4: compaiono 2-4 contrazioni muscolari dopo lo stimolo.

che durante le normali manovre infermieristiche (igiene giornaliera, cambiamenti posturali, *clapping* ecc.): i miorilassanti facilitano, ovviamente, la ventilazione meccanica. Benché le linee guida della BTF non includano un capitolo specifico sull'impiego dei miorilassanti, tuttavia nelle prime edizioni gli esperti riconoscevano il vantaggio di questi farmaci nel permettere il controllo della ventilazione meccanica e della ICP [19]. Per il bambino non esistono indicazioni specifiche in proposito [20].

Nessuno mette in dubbio l'utilità dei miorilassanti nella fase preospedaliera [21] e nel paziente sottoposto a ipotermia; tuttavia l'uso dei miorilassanti nel corso della degenza ospedaliera aumenta la durata della degenza in TI e della ventilazione meccanica, fatti che ambedue aumentano il rischio di complicazioni settiche [15, 22].

L'uso dei miorilassanti per infusione continua impedisce una valutazione neurologica adeguata e facilita la comparsa di una miopatia secondaria [23], soprattutto se si associano gli aminoglicosidi e i corticosteroidi [23]. Nonostante questi inconvenienti, gli studi recenti non sembrano dimostrare una relazione tra uso di rilassanti muscolari e peggiore prognosi di questi pazienti [21].

Le indicazioni odierne sono che i miorilassanti devono sempre essere accompagnati dall'impiego di sedativi e analgesici. La dose deve essere la minima indispensabile a ottenere i risultati desiderati; la somministrazione va monitorata con la tecnica del *Train-Of-Four* (TOF) (Tab. 133.2) e deve essere sospesa quanto prima possibile [19]. Il farmaco consigliato è il vecuronio alla dose di 0,01-0,05 mg/kg/h, che non comporta alcuna conseguenza emodinamica [13]. Farmaci alternativi sono il pancuronio e il cisatracurio. Se non esistono controindicazioni, è consigliabile la profilassi della trombosi venosa profonda e delle ulcere da decubito [19].

#### ASPIRAZIONE DI LIQUIDO CEFALORACHIDIANO

In condizioni fisiologiche, l'aumento della ICP viene compensato dallo spostamento del CSF dalla cavità cranica all'interno del canale spinale, fino a che non aumenta il riassorbimento attraverso il sistema venoso. Si tratta di un fondamentale meccanismo di compenso, indispensabile in un sistema chiuso come la cavità cranica, quando si accumula nuovo liquido: la produzione di CSF rimane infatti costante, tranne a livelli molto elevati di ICP. Dal punto di vista terapeutico, nel paziente con TCEG si può potenziare questo meccanismo fisiologico

deviando il CSF all'esterno, attraverso un catetere ventricolare o subaracnoideo. L'inserimento di un catetere ventricolare è una manovra abituale in neurotraumatologia; il catetere subaracnoideo va riservato a casi specifici, e mai nella fase iniziale del trauma.

Il monitoraggio della ICP mediante catetere ventricolare consente, oltre all'aspirazione di CFS, di ottenere campioni di liquor e di somministrare farmaci. L'aspirazione deve essere intermittente, di 2-5 mL per volta: non si devono in ogni caso superare i 20 mL/h [13]. Il *reservoir* del catetere deve essere posto 20 cm al di sopra del canale uditivo esterno (CUE), che indica la posizione del *foramen* di Monro: in questo modo il liquido viene drenato contro una pressione di 20 cmH<sub>2</sub>O (15 mmHg). Se fosse necessario evacuare più di 20 mL/h di CSF si dovrebbero prendere in considerazione manovre aggiuntive, come il ricorso alle soluzioni iperosmolari e l'iperventilazione. Dato che il trattamento dell'ICH è aggiuntivo, e non sostitutivo, non si dovrebbe a priori astenersi dal drenaggio a meno che i ventricoli cerebrali non siano collassati.

Il sistema di drenaggio del liquor non deve restare costantemente aperto, perché questo pregiudicherebbe una lettura corretta della ICP [24] ed esporrebbe il paziente a rischi aggiuntivi. L'unica eccezione è rappresentata dalla dilatazione ventricolare (idrocefalo) in seguito al trauma; in questo caso la ICP dovrebbe essere misurata con sistemi alternativi al catetere ventricolare.

L'inserimento di un catetere ventricolare è una manovra relativamente semplice, con poche complicazioni anche quando si inserisce in un paziente con TCEG e ventricoli di dimensioni normali o addirittura ridotte [25]. Nonostante i vantaggi offerti dai nuovi sistemi intraparenchimali, la BTF continua a consigliare l'impiego del catetere ventricolare per la misura della ICP perché offre degli indubbi vantaggi terapeutici (aspirazione di CSF) e perché ha un basso rapporto costo/beneficio [10]. È ovvio che la presenza di un catetere ventricolare aumenta il carico di lavoro infermieristico ed espone il paziente a rischi aggiuntivi (infezioni, ostruzione del catetere, migrazione del catetere, perdite di CSF anche dopo che il catetere è stato rimosso, iperdrenaggio da errori di trattamento). Queste complicazioni sono tutte descritte in letteratura con frequenza differente, ma possono essere ridotte con l'esperienza e con l'applicazione di protocolli rigorosi (Tab. 133.3). Nei pazienti con ventricoli cerebrali collassati fin dall'inizio o nei quali esiste una deviazione



**Tabella 133.3** Raccomandazioni per l'inserimento e il mantenimento di un catetere endoventricolare cerebrale

<p><b>A) Inserimento del catetere</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Evitare l'iperestensione cervicale per periodi prolungati</li> <li>– Evitare le perdite brusche di grandi volumi di CSF</li> <li>– Se si utilizza un sistema di monitoraggio a colonna liquida, il catetere endoventricolare va tunnelizzato nel tessuto cranico sottocutaneo (questo si può evitare introducendo il catetere attraverso una vite filettata inserita nella calotta cranica)</li> <li>– Posizione iniziale del <i>reservoir</i> a 20 cm al di sopra dell'orifizio di Monro (CUE)</li> </ul>
<p><b>B) Mantenimento del catetere</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Proteggere l'accesso diretto al catetere (tappo di silicone)</li> <li>– Proteggere ed evitare manipolazione dei rubinetti a 3-vie</li> <li>– Analisi biochimica e microbiologica del CSF ogni 48-72 ore</li> <li>– Apertura intermittente del sistema mediante pinza</li> <li>– Controllo periodico del volume di liquor drenato</li> </ul>
<p><b>C) Ritiro del catetere</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sutura del punto di ingresso del catetere per evitare perdite di CSF</li> <li>– Inviare la punta del catetere appena estratto al laboratorio di Microbiologia</li> </ul>

CSF = liquido cefalorachidiano; CUE = canale uditivo esterno.

della linea mediana il catetere ventricolare per la misura della ICP non è indicato. In questi pazienti si consiglia l'uso di cateteri intraparenchimali e il trattamento della ICH deve cominciare con la somministrazione di soluzioni iperosmolari e con l'iperventilazione.

### SOLUZIONI IPEROSMOLARI

Da oltre 30 anni le soluzioni iperosmolari svolgono un ruolo determinante nel trattamento dell'ICH. Il mannitolo è senza dubbio la sostanza di più largo, se non esclusivo, impiego. Il mannitolo è al momento l'unica soluzione iperosmolare consigliata dalle linee guida BTF per il trattamento dell'ICH [10]. Esiste tuttavia ampia documentazione che le soluzioni saline ipertoniche sono altrettanto utili in alcuni pazienti con TCEG e ICH.

All'inizio si riteneva che la riduzione della ICP provocata dalle sostanze iperosmolari dipendesse esclusivamente dalla disidratazione del tessuto cerebrale. Studi sperimentali hanno confermato che il volume cerebrale è ridotto, ma solo nelle zone sane che possiedono una barriera emato-encefalica (BEE) intatta. L'effetto sulla ICP è prolungato ed è presente anche quando la concentrazione della sostanza iperosmolare nel plasma è scesa al di sotto dei livelli considerati terapeutici: devono esistere dunque meccanismi diversi dalla semplice disidratazione.

Al momento attuale si conoscono due meccanismi con cui agisce il mannitolo: l'effetto reologico e quello osmotico [26]. Il mannitolo dato in bolo provoca un aumento della volemia, una riduzione dell'ematocrito e della vi-

scosità ematica (emodiluizione), e un aumento del flusso sanguigno cerebrale (CBF) [27]. A seguito di ciò, si verificherebbe una vasocostrizione riflessa dei vasi cerebrali, con riduzione del volume cerebrale e conseguente riduzione della ICP [28]. Questo meccanismo d'azione spiegherebbe l'effetto rapido del mannitolo (pochi minuti), i cui risultati sono particolarmente buoni nei soggetti con CPP < 70 mmHg.

Il meccanismo d'azione più conosciuto del mannitolo è certamente il suo effetto osmotico. Si manifesta entro 15-30 minuti dalla sua somministrazione endovenosa, quando cioè si è stabilito un gradiente osmotico tra plasma e cellula [27]. Nel cervello il mannitolo non supera la BEE normale, ma rimane confinato all'interno del sistema vascolare: questo provoca un drenaggio di acqua dal compartimento interstiziale cerebrale verso quello intravascolare. Ma quando la BEE è alterata, il mannitolo penetra nell'interstizio cerebrale e peggiora l'edema cerebrale. Si dice che il mannitolo sia in grado di ridurre la produzione di CSF e di ridurre la rigidità dei globuli rossi e che questo faciliterebbe il flusso sanguigno nei piccoli vasi delle zone cerebrali danneggiate.

Si è oggi dimostrato che l'effetto del mannitolo dipende dal tipo di lesione cerebrale, dal valore della ICP e dalle condizioni dell'autoregolazione cerebrale [28, 29]. Muizelaar et al. [28] hanno dimostrato che il mannitolo riduce del 27% la ICP nei pazienti con TCEG e autoregolazione intatta, senza che sia modificato il CBF. Al contrario, quando l'autoregolazione era alterata, l'ICP diminuiva del 4,7% soltanto e il CBF aumentava. Il che suggerisce che la risposta al mannitolo è individuale. Il trattamento della ICH con mannitolo deve essere riservato ai pazienti con CBF normale o ridotto.

A dispetto dei numerosi studi esistenti in letteratura, i protocolli attuali non dicono come debba essere somministrato il mannitolo [30]. Le opinioni degli Autori circa la dose di mannitolo sono variabili; anche la velocità di infusione sarebbe importante per gli effetti sulla ICP. Aumentando la velocità di infusione, l'effetto sulla ICP aumenta ma è minore la durata [31]. Di solito si raccomanda una dose di 0,5 mg/kg infusa nell'arco di 60 minuti in situazioni non urgenti, o quando si prevede che il trattamento sia prolungato. In situazioni di urgenza si consiglia una dose di 1 g/kg infusa nell'arco di 30 minuti. La riduzione della ICP inizia dopo 5-10 minuti, con effetto massimo dopo 60 minuti, e una durata di 3-4 ore.

È stato suggerito di utilizzare assieme al mannitolo la furosemide, perché in questo modo si prolungherebbe il gradiente osmotico indotto dal mannitolo [32]. La furosemide inibirebbe il riassorbimento dell'acqua e degli elettroliti nella porzione ascendente dell'ansa di Henle, ritardando il ristabilimento di un normale gradiente osmotico attraverso la BEE [32]. Per altri Autori, invece, non esistono prove che l'associazione mannitolo/furosemide sia più efficace del solo mannitolo: l'associazione potrebbe però essere utile nei pazienti in scompenso cardiaco.

In corso di terapia con mannitolo bisogna fare attenzione a non provocare disidratazione, ipovolemia ed emocoagulazione, tutti fattori che aumentano il rischio di



bassa perfusione cerebrale. La reintegrazione di liquidi (ed elettroliti) deve porsi come obiettivo quello di mantenere l'osmolalità plasmatica  $< 320$  mOsm/kg, con una volemia e una portata cardiaca normali. Non si deve superare la dose massima di 6 g/kg di mannitolo, che potrebbe comportare il rischio di iperosmolalità.

Gli effetti collaterali del mannitolo sono rappresentati dal sovraccarico volemico acuto, seguito da disidratazione, con effetto *rebound* sulla ICP, dall'iperosmolalità e dalle alterazioni elettrolitiche (iponatriemia, ipokaliemia e ipocalcemia). L'impiego del mannitolo sarebbe controindicato nella disidratazione grave, nell'insufficienza renale anurica, nello scompenso cardiaco, nell'insufficienza epatica grave e nelle situazioni di iperosmolalità ( $> 320$  mOsm/kg).

Molti Autori hanno dimostrato l'utilità delle soluzioni saline ipertoniche (HSS) quale alternativa terapeutica al mannitolo nei pazienti con TCEG e ICH. Viallet ha posto a confronto il mannitolo 20% con l'HSS 7,5% in pazienti con TCEG e ICH nonostante la sedazione, il drenaggio liquorale e il trattamento generale ottimale [33]. Scopo della terapia era di ridurre la ICP al di sotto di 25 mmHg o di aumentare la CPP al di sopra di 70 mmHg. L'Autore ha notato un aumento di mortalità nel gruppo trattato con mannitolo. Tuttavia questo studio non ha utilizzato dosi equimolari dei farmaci e non aveva lo scopo di mostrare gli effetti dell'agente osmotico sulla mortalità e sull'esito funzionale dei pazienti [33].

La somministrazione di HSS aumenta rapidamente il volume intravascolare, grazie all'elevato gradiente osmotico che si crea rispetto allo spazio extravascolare [34]. L'espansione del volume dipende dalla concentrazione del sodio nella soluzione infusa. Queste soluzioni sono utili nel paziente ipovolemico, perché con l'infusione di piccoli volumi si ottiene rapidamente la stabilizzazione emodinamica. Inoltre si osserva una riduzione delle resistenze vascolari periferiche con netto miglioramento del flusso d'organo. Le HSS migliorano la contrattilità miocardica e, nei pazienti in shock, favoriscono la funzione renale e quella polmonare. Quando la BEE è intatta, l'infusione di HSS crea un gradiente osmotico che riduce l'edema cerebrale. Nel TCEG queste soluzioni si sono rivelate particolarmente utili nei pazienti che non rispondevano al mannitolo e alla furosemide.

L'azione delle HSS è breve, ma viene prolungata dall'aggiunta di un agente iperoncotico come il destrano 70 al 6%. L'uso protratto di queste sostanze impone il monitoraggio emodinamico, dell'osmolalità e degli elettroliti. L'iperosmolalità grave e l'ipernatriemia sono complicazioni possibili dell'impiego delle HSS, come del resto l'ipokaliemia e le aritmie. L'alto contenuto di cloro può provocare acidosi metabolica ipercloremica [35]. In un ampio studio prospettico (106 pazienti) che aveva lo scopo di verificare i rischi potenziali della somministrazione di NaCl al 7,5% non si sono dimostrati effetti collaterali significativi [35]. Nei pazienti ipervolemici, cardiopatici, con malattie epatiche o renali, e nelle condizioni di iperosmolalità e ipernatriemia queste soluzioni sono controindicate.

In accordo con le ultime revisioni delle linee guida della BTF, non esistono al momento dimostrazioni tali da poter consigliare l'impiego di queste sostanze nei pazienti con TCEG (v. Tab. 133.1). La pratica corrente prevede l'impiego del mannitolo. Nelle situazioni di iponatriemia ( $\text{Na}^+ < 135$  mEq/L), quando la CPP  $< 60$  mmHg o vi è instabilità emodinamica, si ricorre all'impiego di HSS al 7,2%.

## IPERVENTILAZIONE

Per anni l'iperventilazione (HV) moderata ( $\text{PaCO}_2 = 31-35$  mmHg) o spinta ( $\text{PaCO}_2 \leq 30$  mmHg) ha rappresentato uno dei pilastri fondamentali del trattamento della ICH. L'intervento è semplice e riduce rapidamente la ICP (Fig. 33.2). Benché il meccanismo con cui agisce l'iperventilazione non sia ben conosciuto, si pensa che la riduzione della  $\text{PaCO}_2$  abbassi la concentrazione degli  $\text{H}^+$  nell'ambiente extracellulare e che questo provochi una vasocostrizione, cui seguirebbe riduzione del flusso e del volume cerebrali e, in definitiva, della pressione endocranica. Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti con TCEG conserva la reattività cerebrale alla  $\text{CO}_2$  anche nella fasi molto avanzate del danno neurologico, il che consente di utilizzare l'iperventilazione in tutte le fasi evolutive del paziente con TCEG. Tuttavia l'effetto vasocostrittore indotto dall'HV, oltre a ridurre l'ICP, contribuisce alla comparsa o all'aggravamento di zone ischemiche (evento frequente nell'evoluzione di questi pazienti), il che ha sollevato negli ultimi anni numerosi dubbi sull'opportunità di ricorrere a questa tecnica nel TCEG. Numerosi Autori hanno dimostrato che, in generale, nella fase acuta del TCEG il flusso cerebrale è ridotto [36, 37]. In alcuni pazienti il CBF è inferiore al livello di ischemia reversibile e alla soglia di infarto [38]. Nei pazienti con lesioni focali l'HV provoca situazioni di precarietà metabolica che interessano in modo particolare le zone cerebrali danneggiate e quelle immediatamente adiacenti (*penombra traumatica*) [39]. Questi fatti dimostrano che l'impiego indiscriminato dell'HV potrebbe provocare o aggravare il danno ischemico sottostante [40] e dunque l'HV sarebbe controindicata.

Ulteriori difficoltà all'impiego di questa tecnica derivano dal fatto che il pH interstiziale tende ad autocorreggersi con il passare del tempo, per cui l'HV perderebbe rapidamente la sua efficacia [41]. Nei volontari sani Raichle et al. hanno dimostrato che la massima riduzione di CBF (40%) compariva dopo 30 minuti dall'inizio dell'iperventilazione; trascorse 4 ore, il flusso cerebrale ritornava al 90% del suo valore iniziale [42]. Quando veniva ripristinato il normale valore di  $\text{PaCO}_2$ , il CBF aumentava del 30% rispetto al suo valore iniziale [42]. La Figura 133.2 mostra l'effetto *rebound* che si osserva quando la  $\text{PaCO}_2$  viene riportata ai valori normali, a dispetto di un marcato periodo di HV. Inoltre, Muizelaar, in uno studio prospettico randomizzato, ha dimostrato che l'impiego profilattico dell'HV dei pazienti con TCEG peggiorava l'esito neurologico a distanza di 3-6 mesi dal trauma [43].



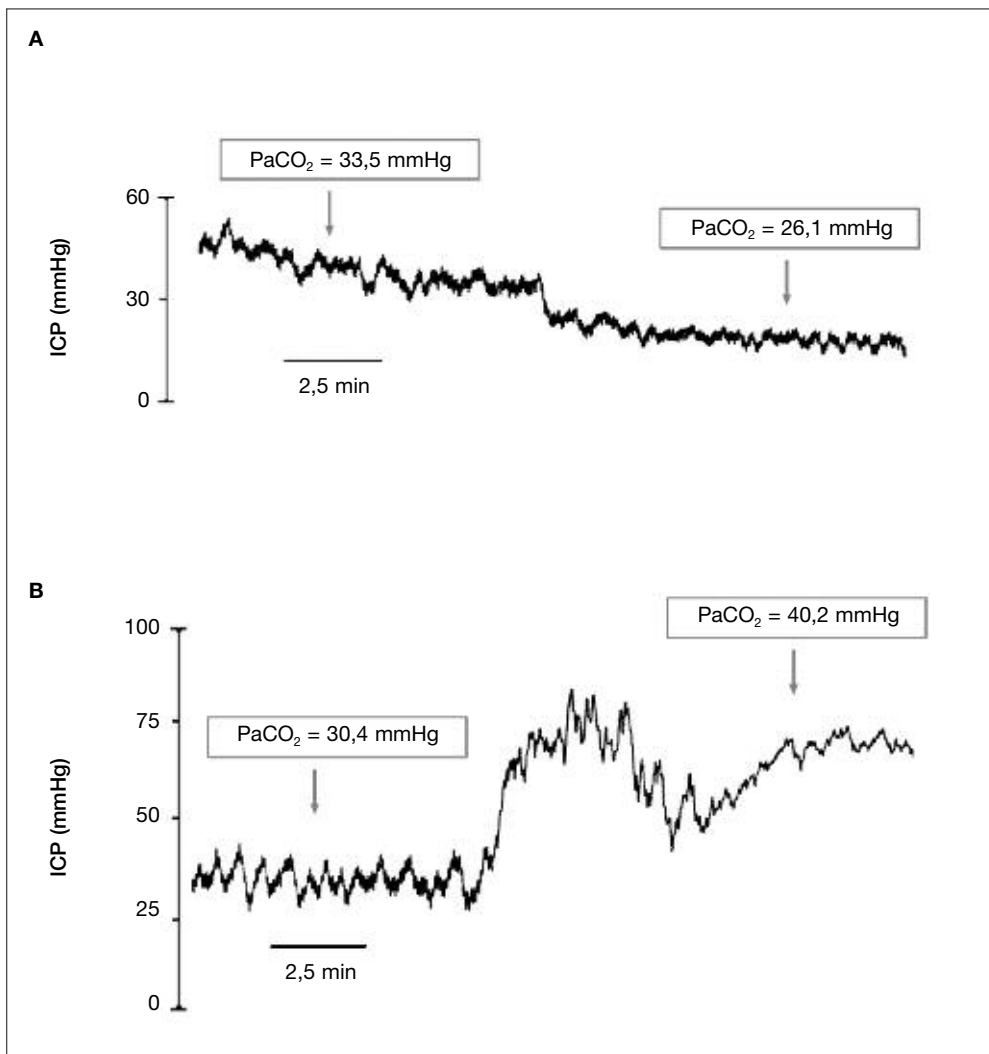


Fig. 133.2 Effetto dell'iperventilazione (riduzione di PaCO<sub>2</sub>) sulla pressione endocranica (ICP) (A). Nell'immagine inferiore (B) viene mostrato il rebound della ICP quando i valori di CO<sub>2</sub> ritornano normali, a dispetto della modificazione dei parametri di ventilazione.

Considerati questi effetti collaterali negativi, le raccomandazioni della BTF dell'anno 2000 indicavano chiaramente (livello I di evidenza) che l'HV doveva essere evitata nelle prime 24 ore dal trauma e non doveva essere utilizzata in via profilattica (livello II di evidenza). Qualora il controllo della ICP richieda l'impiego di livelli di PaCO<sub>2</sub> < 30 mmHg (HV spinta) è indispensabile il monitoraggio del flusso cerebrale e della disponibilità di ossigeno cerebrale (livello III di evidenza) [44]. Nella versione più recente delle linee guida della BTF (2007) tutte queste raccomandazioni vengono ribadite, anche se con livelli di evidenza inferiori (v. Tab. 133.1), per mancanza di studi randomizzati che dimostrino l'esistenza di un rapporto tra iperventilazione per il controllo della ICH ed esito neurologico finale [10]. In quest'ultima edizione delle linee guida BTF [10] si raccomanda l'impiego della S<sub>j</sub>O<sub>2</sub> o della P<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> come strumenti di monitoraggio dell'ossimetria cerebrale, allo scopo di rivelare la presenza di potenziali effetti avversi dell'HV e di sospendere la terapia se i valori dovessero scendere, rispettivamente, al di sotto del 50% e di 15 mmHg (cosiddetta *iperventilazione ottimizzata*, secondo la definizione di J. Cruz nel 1992 [45]).

Nonostante gli effetti avversi menzionati e il fatto che esistono raccomandazioni specifiche riguardo a questa tecnica terapeutica già dall'anno 2000, l'HV viene adottata in maniera alquanto liberale e senza alcun rispetto delle raccomandazioni della BTF. In un recente studio, Neumann et al. [46] hanno rilevato che in 22 centri europei membri del BrainIT ([www.brainit.org](http://www.brainit.org)), classificati come ospedali di III livello e quindi con ampia esperienza nel trattamento di pazienti con TCEG, l'iperventilazione veniva utilizzata sistematicamente. Le informazioni riguardanti l'impiego dell'HV in 202 pazienti con TCEG trattati in questi centri nel periodo 2003-2006 ha dimostrato i seguenti fatti preoccupanti.

- Esiste una tendenza all'uso indiscriminato dell'HV. La HV profilattica (pazienti senza ICH) veniva mantenuta per il 40% del tempo di ventilazione meccanica. L'HV spinta era utilizzata in un'elevata percentuale di pazienti entro e dopo le prime 24 ore dal trauma, inclusi pazienti con valori di ICP < 20 mmHg. In alcuni centri i pazienti con TCEG non venivano mai sottoposti a ventilazione normocapnica.



- Nelle situazioni di ICH, l'iperventilazione veniva utilizzata ancor prima di una terapia con mannitolo.
- Il monitoraggio della  $SjO_2$  e della  $PtiO_2$  era utilizzato nel 4-5% dei casi degli episodi di ventilazione analizzati dagli Autori.

In linea con quanto discusso sopra, le indicazioni all'impiego dell'iperventilazione si possono così riassumere [10]:

- l'HV profilattica non va usata, e comunque mai nelle prime 24 ore dal trauma;
- l'HV può essere utilizzata "al bisogno" in caso di ICH protratta, a dispetto di un corretto impiego di analgesia/sedazione, paralisi muscolare, aspirazione di CSF e sostanza iperosmolari;
- l'impiego dell'HV deve essere ottimizzato mediante il monitoraggio simultaneo del CBF o della  $PtiO_2$ , soprattutto quando l'HV è spinta ( $PaCO_2 < 30$  mmHg). Se l'ICH persiste, e le restanti terapie sono state tutte correttamente adottate, allora l'HV spinta può essere impiegata sotto controllo continuo di  $SjO_2$  o  $PtiO_2$ .

### Terapie di secondo livello dell'ipertensione endocranica

L'elevata morbilità e mortalità dei pazienti refrattari al trattamento dell'ICH refrattaria (oltre il 90% di questi pazienti muore, rimane in stato vegetativo persistente o presenta gravi lesioni neurologiche permanenti) ha spinto alla ricerca di metodi terapeutici alternativi. La BTF ha chiamato queste nuove forme di trattamento *terapie di secondo livello* dell'ipertensione endocranica. Tra queste: i barbiturici, l'iperventilazione spinta ( $PaCO_2 < 30$  mmHg), la chirurgia cranica decompressiva e l'ipotermia moderata (32-33 °C). Si chiamano "di secondo livello" perché vengono adottate dopo che quelle di primo livello hanno fallito e perché esistono minore prove della loro efficacia, che si fonda su studi poco numerosi, su singoli casi clinici o sull'opinione di esperti (livello III di evidenza). Di seguito verranno presi in considerazione soltanto i barbiturici, l'ipotermia moderata e la craniotomia decompressiva.

È opinione degli Autori che anche queste forme alternative di terapia debbano essere applicate sulla base dell'evoluzione dei valori di ICP e del risultato delle TC seriate. Prima di iniziare queste terapie è indispensabile procedere a una nuova TC per accertare l'eventuale presenza di lesioni occupanti spazio che possano essere evacuate chirurgicamente. Una volta stabilito di procedere con queste terapie, esse vanno iniziate rapidamente e spesso in combinazione tra loro, trattandosi di terapie complementari e non mutuamente esclusive. I barbiturici e l'ipotermia moderata, come del resto l'ipotermia moderata e l'evacuazione chirurgica sono associazioni ambedue descritte in letteratura. L'applicazione di queste terapie presuppone che vi sia comunque del tessuto neurologico ancora recuperabile. La Fig. 133.3 riassume l'algoritmo generale di tratta-

mento della ICH adottato dagli Autori e comprende anche i criteri di inizio dei trattamenti di secondo livello per le forme refrattarie di ICH.

### BARBITURICI

I barbiturici hanno un'azione depressiva su molte funzioni cellulari in tutti gli organi, compreso il sistema nervoso centrale (SNC). In questo tessuto agiscono per il tramite del sistema GABAergico, mediato attraverso il GABA e i suoi recettori ( $GABA_A$  e  $GABA_B$ ). I barbiturici inibiscono i recettori  $GABA_A$  e quelli AMPA del glutammato. Questo duplice meccanismo spiega la profonda depressione che i barbiturici provocano sul SNC. I barbiturici di maggiore impiego sono il fenobarbital, il pentobarbital e il tiopental.

L'effetto dei barbiturici sulla ICP venne descritto per la prima volta da Horsley nel 1937. Tuttavia furono Shapiro et al., nel 1973, che introdussero il coma barbiturico nel trattamento dell'ICH nei pazienti con TCEG [47]. I barbiturici, riducendo il metabolismo cerebrale e quindi il volume sanguigno cerebrale, abbasserebbero la ICP. Negli Stati Uniti viene usato il pentobarbital e in Europa il tiopental. Le linee guida 2007 del BTF consigliano una dose carico di pentobarbital di 10 mg/kg (somministrati nell'arco di 30 min) seguita da tre dosi consecutive di 5 mg/kg a intervalli di 1 ora [10]. Alla dose carico deve seguire l'infusione endovenosa continua di 1 mg/kg/h [10]. L'instabilità emodinamica che accompagna questa terapia deve essere trattata con colloidali e con farmaci vasoattivi (dopamina, dobutamina o fenilefrina). Gli effetti emodinamici negativi sono meno importanti quando viene mantenuta la normale volemia e il barbiturico viene somministrato lentamente.

Ogni giorno va controllata la barbituremia, con l'obiettivo di ottenere concentrazioni plasmatiche di 35-45  $\mu\text{g/mL}$ . Esiste una dissociazione tra tracciato elettrico EEG e concentrazione plasmatica del barbiturico [48]. L'EEG è il metodo migliore per monitorizzare il coma barbiturico. La comparsa del fenomeno del *burst suppression* è la conferma che si è raggiunta la massima depressione metabolica; ancora da chiarire è invece l'utilità di altre forme di monitoraggio, quali il BIS e l'entropia.

A dispetto di tutte le raccomandazioni e dell'esteso impiego di questi farmaci, l'ultima edizione delle linee guida della BTF concludono che i barbiturici riducono la ICP, ma che l'effetto è modesto [10]. Nello studio di Eisenberg il rischio relativo (RR) per il controllo della ICP era di 0,81 ( $CI_{95}$ : 0,6-1,06) [49]. Inoltre non esistono prove che questi farmaci riducano la mortalità né la prognosi neurologica: in 1 su 4 pazienti trattati con barbiturici, l'ipotensione era un effetto avverso clinicamente importante [49]. Pertanto: i barbiturici ad alte dosi sono raccomandati (livello II di evidenza) per il trattamento dell'ICH refrattaria ai trattamenti medici e chirurgici [10]. È indispensabile mantenere la stabilità emodinamica prima e durante il trattamento barbiturico. Queste conclusioni coincidono con quelle riportate dalla Fondazione Cochrane [50].



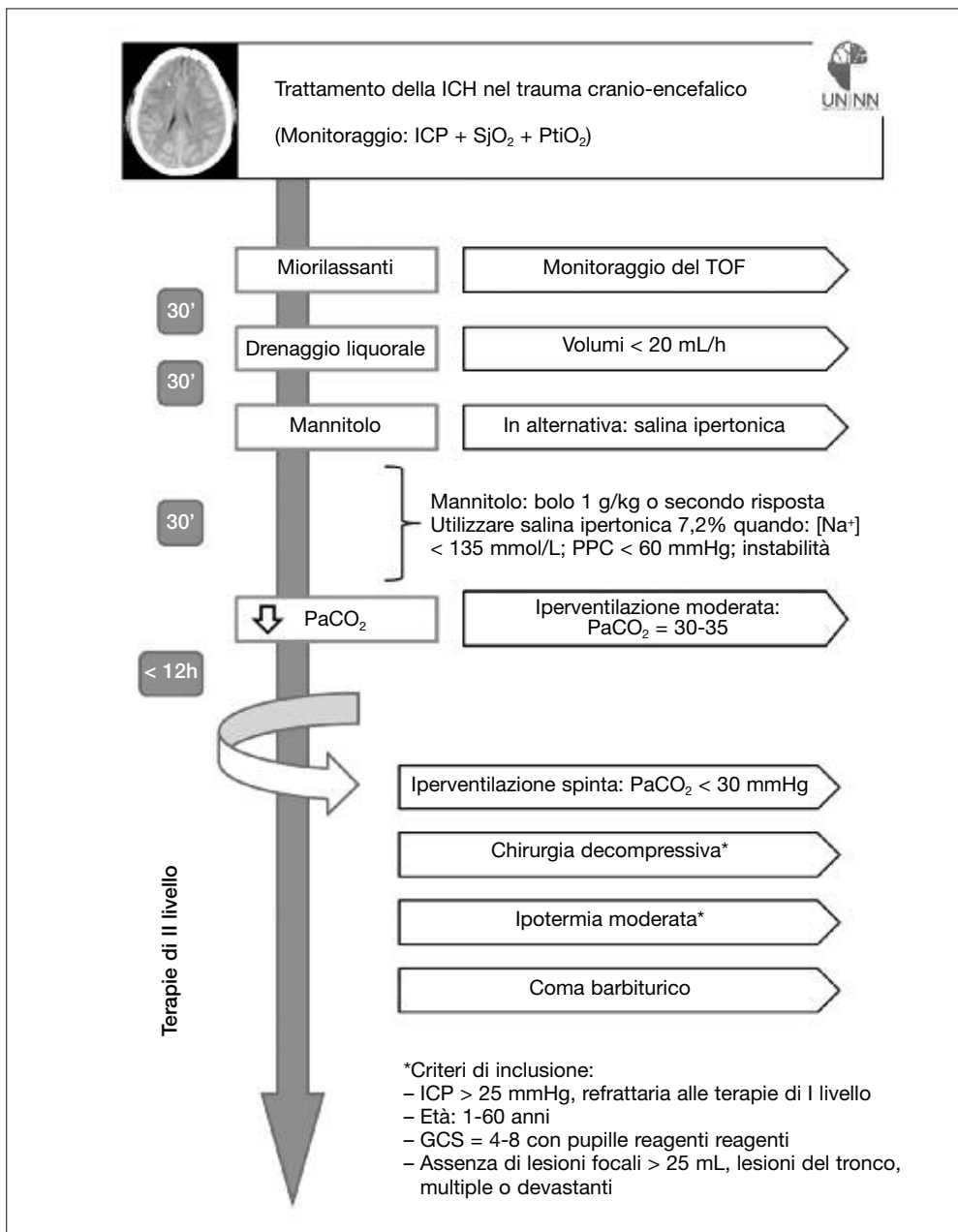


Fig. 133.3 Algoritmo di trattamento ospedaliero dell'ipertensione endocranica nei pazienti con TCEG ricoverati nella Terapia Intensiva Neurotraumatologica dell'Ospedale Universitario Vall d'Hebron. Nell'immagine è descritto il livello minimo di monitoraggio richiesto per questi pazienti, l'intervallo di tempo concesso tra le diverse opzioni terapeutiche e i criteri per l'esecuzione di una craniotomia decompressiva.

## IPOTERMIA MODERATA

L'ipotermia moderata, intesa come temperatura centrale (esofagea o rettale) di 32-33,9 °C è stata utilizzata in modo occasionale fin dal 1940, sia nei modelli sperimentali di TCEG sia in studi clinici non controllati, per il suo potenziale effetto neuroprotettivo. I meccanismi di neuroprotezione sono diversi e non tutti bene conosciuti. Tradizionalmente si pensa che il meccanismo principale sia la capacità di ridurre il metabolismo cerebrale, in particolar modo quello basale. In individui sani, l'ipotermia provoca una riduzione lineare del CBF in un intervallo di temperature comprese tra 18 e 37 °C. A una temperatura cerebrale di 33 °C il metabolismo cerebrale (CMRO<sub>2</sub>) si riduce del 20-25%.

Agli inizi degli anni Novanta vennero pubblicati i risultati ottimistici di alcuni studi clinici di fase II e fase III, nei quali l'ipotermia era stata utilizzata in pazienti con TCEG sia per prevenire il danno neurologico sia per trattare pazienti con ipertensione endocranica. Ma ciò che ha riacceso l'interesse per l'ipotermia è stato lo studio di Marion et al., nel 1997, dove l'ipotermia era stata indotta in via profilattica in pazienti con TCEG [51]. Questi entusiasmi vennero però presto dimenticati, forse un po' troppo precipitosamente, in seguito ai risultati di alcuni ampi studi multicentrici condotti negli Stati Uniti e in Giappone [52, 53], nei quali l'ipotermia precoce non portò ad alcun positivo risultato sulla mortalità e l'esito neurologico dei pazienti con TCEG. Alcuni anni più tardi, nello studio policentrico

controllato di Zhin et al., condotto su 396 pazienti, venne dimostrato che l'ipotermia (superficiale o moderata) riduceva significativamente la mortalità e aumentava la percentuale dei pazienti con esito neurologico favorevole [54]. A causa dell'incertezza della sua efficacia, della complessità della tecnica e dei suoi effetti secondari, l'ipotermia è stata negli ultimi anni completamente abbandonata e non rientra nelle tecniche di trattamento del TCEG; ma si ritiene che essa meriti ulteriore attenzione e al momento attuale è stato proposto uno studio multicentrico europeo per risolvere definitivamente il problema della efficacia terapeutica dell'ipotermia nel TCEG.

In uno studio pilota di Sahuquillo et al. [55] sono state dimostrate la fattibilità, la rapidità e l'efficacia dell'ipotermia ottenuta con metodi di raffreddamento intravascolari nel ridurre l'ICH nei pazienti con TCEG e nei casi di ICH refrattaria ai trattamenti di primo livello. Questi risultati coincidono con quelli di altri studi aperti, non controllati, che l'ipotermia è efficace nel controllare il valore della ICP. Inoltre i risultati delle 6 rassegne sistematiche condotte fino a oggi sull'argomento non permettono di scartare con sicurezza l'efficacia terapeutica dell'ipotermia profilattica.

L'ipotermia deve dunque essere considerata un'alternativa ragionevole ai barbiturici nei pazienti in cui le cure di primo livello della ICH sono fallite. Naturalmente vale la raccomandazione che l'ipotermia deve essere applicata solo in Centri che hanno sufficiente esperienza di questa tecnica e un numero di ricoveri tale da poter mantenere nel tempo queste competenze; in caso contrario gli effetti avversi della tecnica rischiano di annullare i suoi aspetti positivi [55].

#### CRANIOTOMIA DECOMPRESSIVA

La craniotomia decompressiva (CD) costituisce un'ulteriore alternativa al trattamento dell'ICH refrattaria. La tecnica ha lo scopo di aumentare lo spazio cranico attraverso l'asportazione di una parte più o meno ampia della volta cranica, con apertura della dura madre. Nonostante le linee guida della BTF non prevedano l'impiego della CD per il trattamento dell'ICH, le risultanze obiettive degli studi in proposito (riduzione della ICP, aumento della compliance cranica, aumento della disponibilità di ossigeno tessutale e dei parametri metabolici misurati con microdialisi) spiegano il successo di questa tecnica. Però va ribadito che non si è ancora dimostrato in maniera convincente che i potenziali benefici di questa tecnica siano accompagnati da un reale miglioramento funzionale. La mancanza di studi controllati ha del resto rallentato l'applicazione di questa tecnica.

Nell'ultima versione delle linee guida della Fondazione Cochrane si afferma che:

- la CD potrebbe essere giustificata nei pazienti di età < 18 anni, quando un trattamento medico massimale non è riuscito a controllare l'ICH;

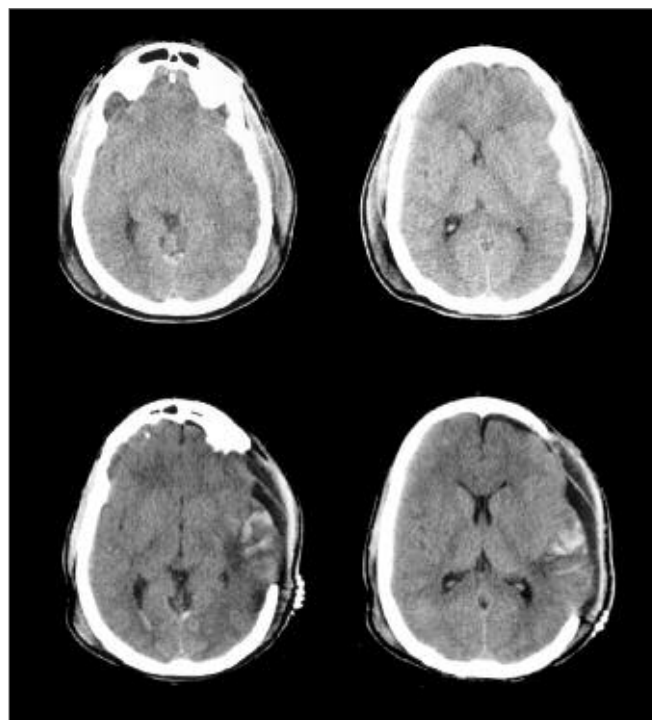


Fig. 133.4 TC cerebrale di un paziente con edema monolaterale (lesione diffusa di tipo IV) e ipertensione endocranica refrattaria al trattamento di primo livello. Le immagini sono prese prima (A) e dopo (B) l'esecuzione di una emicraniotomia. Dopo la chirurgia la linea mediana ritorna a occupare una posizione centrale e i ventricoli hanno una dimensione normale.

- non esistono al momento evidenze tali da poter consigliare l'impiego della CD nel paziente adulto con ICH refrattaria;
- al momento la CD rappresenta un'opzione (livello III di evidenza) per il trattamento dell'ICH nel paziente con TCEG [56].

Esistono soltanto due studi controllati e randomizzati (RESCUEicp e DECRA) che consentiranno di definire le indicazioni della CD nel paziente adulto.

Quanto alla tecnica, esiste consenso sul fatto che la CD debba essere ampia e con apertura della dura madre. Le due tecniche più utilizzate sono la craniotomia bifrontale e l'emicraniotomia, riservate ai pazienti con ICH refrattaria e tumefazione cerebrale bilaterale o unilaterale rispettivamente. La craniotomia bifrontale è indicata nei pazienti che presentano una lesione diffusa di tipo III della classificazione del TCDB [5], con tumefazione cerebrale grave, cisterne peritroncolari compromesse e con deviazione della linea mediana > 5 mm; se coesistono lesioni emorragiche queste devono essere di piccole dimensioni e in ogni caso non superare il volume di 25 mL. L'emicraniotomia viene riservata ai pazienti con lesione unilaterale, con linea mediana deviata > 5 mm, in assenza di lesioni occupanti spazio di volume > 25 mL (Fig. 133.4).

La CD non è esente da possibili complicazioni: eseguita da personale non esperto può dare luogo a complicazioni che peggiorano sensibilmente la prognosi del paziente.

## SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO. PROCEDIMENTO “A SCALARE” INVERSO

Un aspetto che non è stato mai protocollato è quello della graduale sospensione delle terapie nei pazienti con grave TCEG. In questi pazienti la sospensione delle terapie deve essere lenta e progressiva e non deve iniziare fino a che il paziente non è in grado di mantenere per almeno 24 ore consecutive (48 ore è probabilmente un intervallo di tempo più accettabile) valori di ICP < 20 mmHg. La sospensione delle terapie avviene in senso inverso alla loro istituzione: prima le terapie di secondo livello, poi quelle di primo livello, infine la sedazione e l'analgesia quando la situazione lo consente. McKinley et al. [57] suggeriscono che ogni terapia sia sospesa a intervalli di 6 ore dall'altra, sempre che il paziente non presenti, dopo la sospensione, un nuovo aumento della ICP. L'aumento o *rebound* della ICP impli-

ca che la terapia che era in grado di controllarla debba essere immediatamente ripresa.

Trascorsa la prima settimana dall'evento traumatico, la decisione se trattare o meno valori di ICP > 20 mmHg deve essere individualizzata e decisa sulla base dei risultati della TC di controllo e delle variabili cliniche. Quando il paziente mostra segni di risveglio, gli stimoli nocicettivi derivanti dalla presenza del tubo endotracheale, della sonda nasogastrica e di altri elementi possono aumentare la ICP, anche se in questa fase la compliance cranio-spinale dovrebbe essere aumentata a tal punto da consentire l'adattamento a questi episodi saltuari di aumento della ICP. Nella fase di svezzamento dalle terapie, mantenere il sensorio e controllare gli aumenti transitori della ICP può prolungare il processo di distacco dal ventilatore e obbligare a un non necessario “sovratrattamento”, con inevitabili effetti iatrogeni.

### RINGRAZIAMENTI

Desideriamo ringraziare tutti gli infermieri professionali per la collaborazione prestata nell'applicazione dei protocolli di monitoraggio e terapia nei pazienti con trauma grave ricoverati presso la Terapia Intensiva Neurotraumatologica dell'Ospedale Universitario Vall d'Hebron. Questo capitolo è stato in parte finanziato con una borsa di studio FIS 08/0480 del *Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social* e con una borsa di studio della *Fundación Mapfre* 2008.



### DA RICORDARE

1. Il trattamento dei pazienti con TCEG deve essere condotto sulla base di algoritmi per quanto possibile standardizzati, condotti con cura e applicati precocemente.
2. Nel paziente con trauma cranio-encefalico grave si ritengono utili:
  - a) l'evacuazione precoce di tutte le lesioni occupanti spazio di volume > 25 mL;
  - b) l'applicazione corretta di tutte le terapie generali, in particolare quelle utili a mantenere valori bassi di ICP (sedazione, analgesia, profilassi delle crisi epilettiche);
  - c) l'applicazione nell'ordine di tutte le terapie di primo livello per il controllo dell'ipertensione endocranica (curarizzazione, aspirazione liquorale, somministrazione di sostanze a effetto osmotico, iperventilazione moderata);
  - d) in caso di fallimento, che può verificarsi con una percentuale del 10-15%, iniziare le terapie di secondo livello (barbiturici, ipotermia e craniotomia decompressiva) per trattare efficacemente l'ICH refrattaria.
3. La sospensione delle terapie deve iniziare quando il paziente è in grado di mantenere per almeno 24-48 ore valori di ICP < 20 mmHg. I farmaci e gli interventi terapeutici devono essere sospesi gradualmente (ma subito ripresi se la ICP aumenta) e nell'ordine inverso alla loro applicazione.





## BIBLIOGRAFIA

1. MARSHALL LF, GAUTILLE T, KLAUBER MR, et al. The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg* 1991; **75**:S28-36.
2. MAAS AI, MURRAY G, HENNEY H III, et al. Efficacy and safety of dexanabol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; **5**:38-45.
3. PATEL HC, MENON DK, TEBBS S, et al. Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med* 2002; **28**:547-53.
4. BULGER EM, NATHENS AB, RIVARA FP, et al. Management of severe head injury: institutional variations in care and effect on outcome. *Crit Care Med* 2002; **30**:1870-6.
5. MARSHALL LF, MARSHALL SB, KLAUBER MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 1991; **75**:S14-20.
6. POCA MA, SAHUQUILLO J, BAGUENA M, et al. Incidence of intracranial hypertension after severe head injury: a prospective study using the Traumatic Coma Data Bank classification. *Acta Neurochir Suppl* 1998; **71**:27-30.
7. MILLER JD, BECKER DP, WARD JD, et al. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977; **47**:503-16.
8. TEASDALE G, GALBRAITH S, MURRAY L, et al. Management of traumatic intracranial haematoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; **285**:1695-7.
9. MARMAROU A, ANDERSEN RL, WARD JD, et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991; **75**:S59-66.
10. BRAIN TRAUMA FOUNDATION. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; **24**:S1-S106.
11. LOBATO RD, SARABIA R, RIVAS JJ, et al. Normal CT scans in severe head injury. *J Neurosurg* 1986; **65**:784-9.
12. SAHUQUILLO J, POCA MA, ARRIBAS M, et al. Interhemispheric supratentorial intracranial pressure gradients in head-injured patients: are they clinically important? *J Neurosurg* 1999; **90**:16-26.
13. SAHUQUILLO J, BIESTRO A, MENA MP, et al. Medidas de primer nivel en el tratamiento de la hipertensión intracraneal en el paciente con un traumatismo craneoencefálico grave. Propuesta y justificación de un protocolo. *Neurocirugía* 2002; **13**:78-100.
14. ROBERTS I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **2**:CD000033.
15. HSIANG JK, CHESNUT RM, CRISP CB, et al. Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: Is it necessary? *Crit Care Med* 1994; **22**:1471-6.
16. BANKI CM, KARMACSI L, BISSETTE G, et al. CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; **2**:107-13.
17. PETROZZA PH. Is continuous neuromuscular blockade necessary in head-injured patients? *J Neurosurg Anesthesiol* 1994; **6**:135.
18. MURPHY GS, VENDER JS. Neuromuscular-blocking drugs. Use and misuse in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001; **17**:925-42.
19. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Initial management. *J Neurotrauma* 2000; **17**:463-9.
20. ADELSON PD, BRATTON SL, CARNEY NA, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 9. Use of sedation and neuromuscular blockade in the treatment of severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2003; **4**:S34-7.
21. BULGER EM, COPASS MK, SABATH DR, et al. The use of neuromuscular blocking agents to facilitate prehospital intubation does not impair outcome after traumatic brain injury. *J Trauma* 2005; **58**:718-23.
22. PROUGH DS. Does early neuromuscular blockade contribute to adverse outcome after acute head injury? *Crit Care Med* 1994; **22**:1349-50.
23. GOOCH JL, SUCHYTA MR, BALBIERZ JM, et al. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med* 1996; **19**:1125-31.
24. BIRCH AA, EYNON CA, SCHLEY D. Erroneous intracranial pressure measurements from simultaneous pressure monitoring and ventricular drainage catheters. *Neurocrit Care* 2006; **5**:51-4.
25. ROSSI S, BUZZI F, PAPARELLA A, et al. Complications and safety associated with ICP monitoring: a study of 542 patients. *Acta Neurochir Suppl* 1998; **71**:91-3.
26. BULLOCK R. Mannitol and other diuretics in severe neurotrauma. *New Horiz* 1995; **3**:448-52.
27. BARRY KG, BERMAN AR. Mannitol infusion. Part III. The acute effect of the intravenous infusion of mannitol on blood and plasma volume. *N Engl J Med* 1961; **264**:1085-8.
28. MUIZELAAR JP, HARRY D, LUZ A. Effect of mannitol on intracranial pressure and cerebral blood flow and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1984; **61**:700-6.
29. MCGRAW CP, HOWARD G. The effect of mannitol on increased intracranial pressure. *Neurosurgery* 1983; **13**:269-71.
30. WAKAI A, ROBERTS I, SCHIERHOUT G. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **1**:CD001049.
31. MARSHALL LF. Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg* 1978; **48**:169-72.
32. POLLAY M, FULLENWIDER C, ROBERTS PA. Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983; **59**:945-50.
33. VIALET R, ALBANESE J, THOMACHOT L, et al. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003; **31**:1683-7.
34. MUNAR F, FERRER AM, DE NADAL M, et al. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J Neurotrauma* 2000; **17**:41-51.
35. VASSAR MJ, PERRY CA, HOLCROFT JW. Analysis of potential risks associated with 7.5% Sodium Chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg* 1990; **125**:1309-15.
36. BOUMA GJ, MUIZELAAR JP, STRINGER WA, et al. Ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head injured patients using xenon enhanced computed tomography. *J Neurosurg* 1992; **77**:360-8.
37. MARION DW, BOUMA GJ. The use of stable xenon-enhanced computed tomographic studies of cerebral blood flow to define changes in cerebral carbon dioxide vasoreactivity caused by a severe head injury. *Neurosurgery* 1991; **29**:869-73.
38. FIESCHI C, BATTISTINI N, BEDUSCHI A, et al. Regional cerebral blood flow and intraventricular pressure in acute head injuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; **37**:1378-88.
39. COLES JP, FRYER TD, COLEMAN MR, et al. Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med* 2007; **35**:568-78.
40. COLD GE. Does acute hyperventilation provoke cerebral oligemia in comatose patients after acute head injury? *Acta Neurochir (Wien)* 1989; **96**:100-6.
41. MUIZELAAR JP, VAN DER POEL HG, KONTOS HA, et al. Pial arteriolar vessel diameter and CO<sub>2</sub> reactivity during prolonged hyperventilation in the rabbit. *J Neurosurg* 1988; **69**:923-7.
42. RAICHEL ME, POSNER JB, PLUM F. Cerebral blood flow during and after hyperventilation. *Arch Neurol* 1970; **23**:394-404.
43. MUIZELAAR JP, MARMAROU A, WARD JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: A randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; **75**:731-9.
44. THE BRAIN TRAUMA FOUNDATION. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma Critical Care. Management and prognosis of severe traumatic brain injury. Part 1: guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000; **17**:449-54.
45. CRUZ J, GENNARELLI TA, HOFFSTAD OJ. Lack of relevance of the Bohr effect in optimally ventilated patients with acute brain trauma. *J Trauma* 1992; **33**:304-10.
46. NEUMANN JO, CHAMBERS IR, CITERIO G, et al. The use of hyperventilation therapy after traumatic brain injury in Europe: an analysis of the BrainIT database. *Intensive Care Med* 2008; **34**:1676-82.
47. SHAPIRO HM, GALINDO A, WYTE SR, et al. Rapid intraoperative re-



- duction of intracranial pressure with thiopentone. *Br J Anaesth* 1973; **45**:1057-62.
48. PIATT J JR., SCHIFF SJ. High dose barbiturate therapy in neurosurgery and intensive care. *Neurosurgery* 1984; **15**:427-44.
49. EISENBERG HM, FRANKOWSKI RF, CONTANT CF, et al. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988; **69**:15-23.
50. ROBERTS I, SIDENHAM E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. The Cochrane Library. Cochrane Injures Group, Issue 4, 2009.
51. MARION DW, PENROD LE, KELSEY SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997; **336**:540-6.
52. SHIOZAKI T, SUGIMOTO H, TANEDA M, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 1993; **79**:363-8.
53. CLIFTON GL, MILLER ER, CHOI SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; **344**:556-63.
54. ZHI D, ZHANG S, LIN X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 2003; **59**:381-5.
55. SAHUQUILLO J, PEREZ-BARCENA J, BIESTRO A, et al. Intravascular cooling for rapid induction of moderate hypothermia in severely head-injured patients: results of a multicenter study (IntraCool). *Intensive Care Med* 2009; **35**:890-8.
56. SAHUQUILLO J. Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003983.
57. MCKINLEY BA, PARMLEY CL, TONNESON AS. Standardized management of intracranial pressure: a preliminary clinical trial. *J Trauma* 1999; **46**:271-9.

