



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-VETERINARIE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina Veterinaria

GESTIONE DEL TRAUMA CRANICO IN URGENZA

EMERGENCY MANAGEMENT OF HEAD TRAUMA

Relatore: Chiar.mo Prof. Fabio LEONARDI

Correlatore: Dott.ssa Manuela RAVERA

Laureando:

Alberto ROSSI

ANNO ACCADEMICO 2018-2019

Sommario

ABSTRACT.....	4
RIASSUNTO.....	5
INTRODUZIONE	6
1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CRANIO E DELL'ENCEFALO	7
1.1 Anatomia della testa	7
1.1.1 Cranio.....	7
1.1.2 Meningi encefaliche	7
1.1.3 Barriera emato-encefalica.....	8
1.1.4 Ventricoli encefalici	9
1.1.5 Liquido cerebrospinale	10
1.1.6 Encefalo	10
1.2 Fisiologia dell'encefalo e sistemi di compenso.....	16
1.2.1 La teoria di Monro-Kellie	16
1.2.2 Pressione intracranica e flusso sanguigno cerebrale.....	17
2. FISIOPATOLOGIA DEL TRAUMA CRANICO.....	19
2.1 Biomeccanica delle lesioni.....	19
2.2 Danno encefalico	20
2.2.1 Danno primario.....	20
2.2.2 Danno secondario	21
2.2.3 Aumento della pressione intracranica	24
2.2.4 Edema cerebrale	25
2.2.5 Erniazione cerebrale.....	26
2.3 Lesioni specifiche del cranio.....	27
2.3.1 Ferite dello scalpo	27
2.3.2 Fratture del cranio	27
2.3.3 Contusione cerebrale ed emorragia intraparenchimale	28
2.3.4 Emorragia subaracnoidea	28
2.3.5 Ematoma epidurale	28

2.3.6	Ematoma sottodurale	29
2.3.7	Danno assonale diffuso	29
3.	ASPETTI CLINICI	30
3.1	Anamnesi.....	31
3.2	Esame obiettivo generale	31
3.2.1	Valutazione primaria	32
3.2.1.1	AB: Airways and spine stabilization, and Breathing.....	32
3.2.1.2	C: Circulation	33
3.2.1.3	D: Disability.....	34
3.2.1.4	EF: Exposure, fracture, and temperature control	35
3.2.2	Valutazione secondaria	36
3.3	Esame neurologico	37
3.3.1	Attività motoria e postura	38
3.3.2	Riflessi del tronco cerebrale	38
3.3.3	Stato del sensorio	40
3.3.4	Pattern respiratorio.....	40
3.3.5	Modified Glasgow Coma Scale	41
3.3.6	Animal Trauma Triage	42
3.3.7	MGCS vs ATT.....	43
3.4	Esami di laboratorio	44
3.4.1	Biomarker di danno neuronale.....	46
4.	DIAGNOSTICA PER IMMAGINI.....	49
4.1	Radiografia.....	49
4.2	Ecografia	50
4.3	Tomografia assiale computerizzata.....	52
4.4	Risonanza magnetica nucleare	54
5.	TRATTAMENTO	57
5.1	Trattamento preospedaliero.....	57

5.1.1	Manovre da eseguire entro 20 minuti dal trauma.....	58
5.1.2	Manovre da eseguire 20 minuti dopo il trauma.....	58
5.1.3	Manovre da eseguire 20 minuti dopo il trauma da personale medico.....	59
5.2	Trattamento in pronto soccorso	60
5.2.1	Vie aeree e ventilazione	60
5.2.2	Circolazione	62
5.2.3	Posizionamento del paziente	65
5.2.4	Controllo glicemico	65
5.2.5	Fluidoterapia	66
5.2.6	Terapia iperosmolare	72
5.2.7	Anestesia, analgesia e sedazione	74
5.2.8	Corticosteroidi.....	84
5.2.9	Profilassi delle convulsioni.....	85
5.2.10	Ipotermia terapeutica.....	86
5.2.11	Nutrizione e profilassi gastrointestinale	87
5.2.12	Terapia chirurgica.....	88
5.3	Monitoraggio	90
6.	PROGNOSI E COMPLICAZIONI	92
7.	CASI CLINICI	95
7.1	Discussione	99
	CONCLUSIONI	103
	BIBLIOGRAFIA	105

ABSTRACT

Head trauma is a common cause of morbidity and mortality in our companion animals. It occurs in 25% of poly-traumatized patients and has a mortality rate ranged between 18% and 24%. The purpose of this thesis is to investigate the treatments to stabilize a poly-traumatized patient on site of the accident and at the time of access to the emergency room with particular attention to the head injury. We know that extracranial stabilization is essential for neurological evaluation and for secondary damage slowing down. Resuscitation must follow an orderly flow of actions in which the following one does not make sense if the previous one has not been completed. Scales to evaluate the patient with a head trauma such as MGCS (Modified Glasgow Coma Scale) and ATT (Animal Trauma Triage) proved to be valid tools at prognostic level for the 48 hours following the trauma; in fact, values below 9 are related to a mortality rate of 50%. The basal artery Eco Doppler has been shown to be a good indication of intracranial hypertension. The use of colloids remains controversial whereas hypertonic solutions have been demonstrated to have positive results for the volume recovery as well as for the intracranial pressure reduction. Even though ketamine is been historically considered contraindicated, it seems to have a neuroprotective role because it is able to reduce damage caused by excitotoxicity. On the contrary, corticosteroids, historically considered safe and useful, are contraindicated because it has been clearly demonstrated that they raise mortality. There is negligible evidence that the prophylaxis of convulsions for 7 days after the injury reduces early crises. Early enteral nutrition is essential because head trauma is associated with a hypermetabolic and hypercatabolic state.

RIASSUNTO

Il trauma cranico è causa comune di morbilità e mortalità nei nostri animali da compagnia, e si verifica in circa il 25% dei politraumatizzati con un tasso di mortalità del 18-24%. Lo scopo di questa tesi è quello di investigare gli interventi da eseguire per stabilizzare un politraumatizzato sia sul luogo dell'incidente che al momento dell'accesso in pronto soccorso con particolare attenzione per il trauma cranico. Risulta evidente che la stabilizzazione extracranica sia fondamentale sia ai fini della valutazione neurologica sia per il rallentamento del danno secondario. La rianimazione deve seguire un flusso di azioni ordinato in cui la successiva non ha senso se la precedente non è stata completata. Le scale di valutazione come la MGCS (Modified Glasgow Coma Scale) e ATT (Animal Trauma Triage) si sono dimostrate validi strumenti a livello prognostico per le 48 h successive al trauma: valori inferiori a 9 si correlano a una mortalità del 50%. L'ecodoppler sull'arteria basilare si è dimostrato un buon indice per valutare l'ipertensione intracranica. Mentre l'uso di colloidali rimane controverso, le soluzioni ipertoniche hanno mostrato risultati positivi per il ripristino della volemia oltre che per la riduzione della pressione intracranica. La ketamina, storicamente controindicata, sembra svolgere un ruolo neuroprotettivo in quanto capace di ridurre i danni da eccitotossicità. Al contrario, i corticosteroidi, storicamente ritenuti il trattamento d'elezione, sono controindicati poiché è stato chiaramente dimostrato che alzano la mortalità. Minime sono le evidenze scientifiche che dimostrano come la profilassi delle convulsioni per i 7 giorni successivi al trauma riduca le crisi precoci. La nutrizione enterale precoce è essenziale poiché il trauma cranico è associato ad uno stato ipermetabolico e ipercatabolico.

INTRODUZIONE

Il trauma cranico è causa comune di morbilità e mortalità nei nostri animali da compagnia. Nei cani con un grave trauma contusivo, il trauma cranico si verifica in circa il 25% ed è associato all'aumento della mortalità. Il tasso di mortalità nei cani con trauma cranico è compreso tra il 18% e il 24%. Circa il 50% dei cani e dei gatti presenta trauma cranico a causa di incidenti automobilistici e lesioni da schiacciamento. Altre cause di trauma cranico includono cadute dall'alto, ferite da morso, spari e diversi eventi accidentali o intenzionali causati dall'uomo. Il trauma cranico può portare alla rottura strutturale o fisiologica del tessuto cerebrale a causa di una forza esterna. Un rapido riconoscimento e un trattamento adeguato sono fondamentali per garantire la miglior prognosi. Cani e gatti compensano straordinariamente bene alle lesioni nel tessuto cerebrale, se confrontanti con l'uomo, e sebbene l'aspetto iniziale di un paziente traumatizzato possa essere scoraggiante, anche i pazienti con deficit neurologici gravi possono avere una prognosi molto buona se vengono prestate cure adeguate.

Gli scopi di questa tesi sono descrivere la fisiopatologia del trauma cranico ed esaminare tutti gli aspetti del paziente politraumatizzato con trauma cranico nel contesto della medicina d'urgenza, in particolare gli aspetti clinici della valutazione al momento dell'accesso in pronto soccorso, le tecniche di diagnostica per immagini utili per la diagnosi e le attuali raccomandazioni terapeutiche, anche sperimentali, sia nel contesto preospedaliero che in quello ospedaliero.

1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CRANIO E DELL'ENCEFALO

1.1 Anatomia della testa

La testa è la parte superiore del corpo, risulta sospesa all'estremità di un collo, più o meno allungato e contiene la maggior parte degli organi di senso [1].

1.1.1 Cranio

Il cranio è costituito da 22 ossa ed ha la funzione di proteggere l'encefalo. È formato dalle ossa occipitale, parietali, frontale, temporali, sfenoide ed etmoide che insieme delimitano la cavità cranica [2]. L'articolazione tra osso occipitale e atlante stabilizza la posizione del cranio e della colonna vertebrale consentendo comunque una notevole ampiezza di movimenti [3].

1.1.2 Meningi encefaliche

All'interno della cavità encefalica le meningi encefaliche che circondano l'encefalo forniscono protezione agendo come ammortizzatori nel prevenire il contatto con le ossa circostanti. Si riconoscono tre strati: dura madre, aracnoide e pia madre, queste si continuano con le meningi che avvolgono il midollo spinale.

Dura madre

La dura madre è costituita da due strati fibrosi: lo strato endostiale, che risulta fuso al periostio delle ossa craniche e lo strato meningeo, tra questi due si trova il fluido interstiziale, vasi sanguigni e i seni durali che connettono le vene encefaliche con la vena giugulare interna. Al contrario invece le arterie meningee si trovano tra periostio e dura madre, per questo motivo una frattura cranica può causare la lacerazione di questi vasi causando un ematoma epidurale. L'arteria che più frequentemente subisce lacerazioni è la meningea media [3]. In quattro regioni la dura madre si estende nella cavità cranica: falce

cerebrale, tentorio del cervelletto, falce cerebellare, diaframma della sella.

Aracnoide

L'aracnoide è una delicata membrana posta tra dura e pia madre. Non è attaccata alla dura madre e, quindi, esiste uno spazio subdurale nel quale può raccogliersi del sangue in seguito un'emorragia. Allo stesso modo, esiste uno spazio subaracnoideo che contiene una rete di fibre elastiche che la connettono alla pia madre. A livello del seno sagittale l'aracnoide perfora la dura madre e si connette ai seni venosi formando le granulazioni aracnoidee [2]. Il liquido cerebrospinale (CSF) scorre attraverso questi fasci di fibre, detti trabecole aracnoidee, attraversa l'aracnoide e viene riassorbito nella circolazione venosa. Arterie e vene cerebrali sono supportate da queste trabecole e circondate dal CSF e penetrano nell'encefalo tramite dei canali circondati dalla pia madre [2].

Pia madre

La pia madre aderisce strettamente alla superficie dell'encefalo, grazie ai processi degli astrociti. È molto vascolarizzata e funge da pavimento in cui poggiano i grandi vasi cerebrali che irrorano la corteccia encefalica. Emorragie subaracnoidee sono frequenti in caso di contusioni cerebrali o quando c'è la rottura di un grosso vaso sulla base del cranio [3].

1.1.3 Barriera emato-encefalica

Per quanto il tessuto nervoso del sistema nervoso centrale (CNS) abbia un'estesa vascolarizzazione, questo risulta isolato dal circolo generale grazie alla barriera emato-encefalica (BBB), al fine di mantenere la necessaria omeostasi per il controllo e il funzionamento dei neuroni. Le cellule che la compongono sono strettamente adese grazie alle giunzioni occludenti che prevengono la diffusione di materiali tra le cellule endoteliali adiacenti, per cui solo le sostanze liposolubili sono in grado di raggiungere il liquido cerebrospinale [2]. Le sostanze idrosolubili possono entrarci solo attraverso dei sistemi di trasporto

attivi o passivi indipendenti dalla concentrazione ematica circolante e controllati da sostanze secrete dagli astrociti stessi.

Ad esempio, la captazione del glucosio avviene sempre, anche in caso di ipoglicemia, mentre la captazione di glicina deve essere mantenuta più bassa dei valori ematici fisiologici, per cui le cellule endoteliali l'assorbono attivamente dal CSF e la rilasciano nel sangue [2].

1.1.4 Ventricoli encefalici

I ventricoli sono cavità situate all'interno dell'encefalo, contengono liquido cerebrospinale e sono tappezzate di cellule ependimali (fig. 1) [2]. Nell'encefalo vi sono 4 ventricoli di cui: uno all'interno di ciascun emisfero cerebrale separati dal setto pellucido (primo e secondo ventricolo), uno nel diencefalo (terzo) e uno tra il ponte e il bulbo (quarto) [1]. Non c'è connessione diretta tra i ventricoli laterali, ma la comunicazione con il terzo ventricolo è assicurata grazie al foro interventricolare, mentre il terzo è collegato con il quarto tramite l'acquedotto mesencefalico. A livello del bulbo, il quarto ventricolo si collega con il canale centrale del midollo spinale.

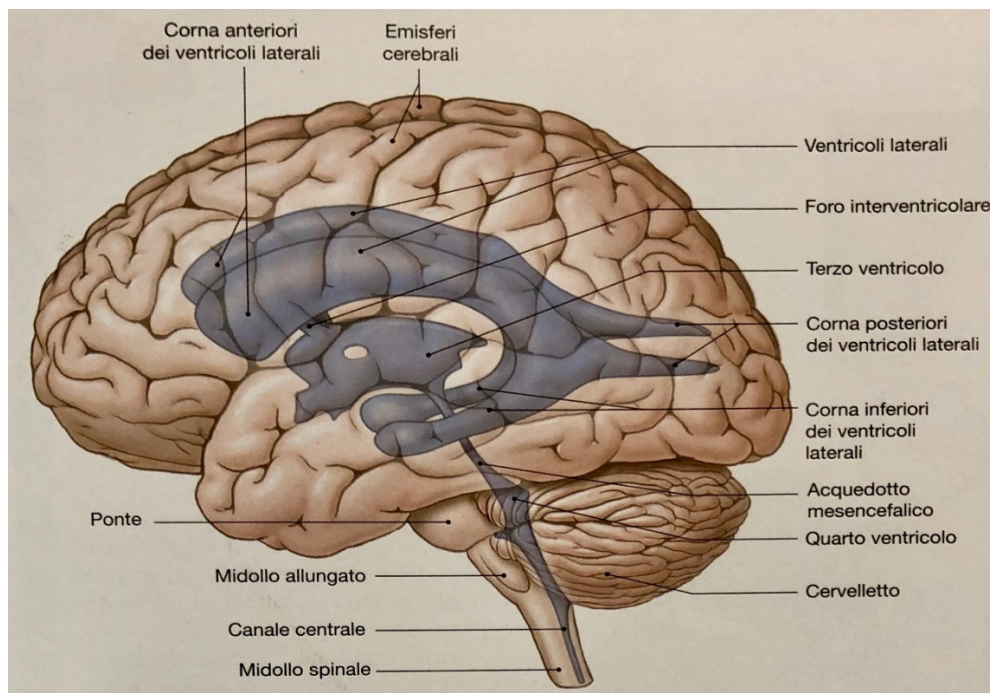


Figura 1 Disposizione dei ventricoli encefalici [2]

1.1.5 Liquido cerebrospinale

Il CSF circonda e irroro completamente il SNC e svolge tre funzioni: impedire il contatto tra cervello e ossa, sostenere l'encefalo (in sostanza il cervello galleggia nel CSF consentendo una notevole riduzione del peso dello stesso) trasportare sostanze nutritive, messaggeri ormonali e prodotti di scarto. Il CSF è in diretta comunicazione con il liquido interstiziale del CNS per cui modificazioni del CNS portano a modificazioni del CSF [2].

1.1.6 Encefalo

Vascularizzazione

La disposizione relativamente uniforme delle arterie encefaliche contrasta con la variabilità con cui il sangue giunge al CSF. Le arterie encefaliche sboccano in un sistema di anastomosi, detto *poligono di Willis*, situato sulla faccia ventrale dell'encefalo da cui prendono origine le arterie destinate a cervello, cervelletto e tronco cerebrale (fig. 2).

Il *poligono di Willis* è alimentato principalmente da tre arterie: le due carotidi interne e l'arteria basilare. Il segmento rostro-laterale è costituito da ciascun lato dalla parte terminale della carotide interna e dalla parte iniziale dell'arteria cerebrale media e dell'arteria cerebrale rostrale, che raggiunge l'emisfero corrispondente passando dorsalmente al nervo ottico. L'arteria cerebrale media invece è un vaso più voluminoso, e passa nella fossa laterale del cervello. Il segmento caudo-laterale è formato da ciascun lato dall'arteria comunicante caudale che unisce le carotidi interne all'arteria basilare. A metà di questo segmento prende origine l'arteria cerebrale caudale, che contorna il mesencefalo e termina con delle ramificazioni nel polo caudale dell'emisfero cerebrale. Le ultime divisioni di queste arterie sono terminali, per cui si distribuiscono a zone circoscritte del cervello, senza possibilità di anastomosi. Questi piccoli vasi, detti rami corticali, decorrono sotto la pia madre e vascularizzano la corteccia cerebrale. Inoltre, a questo livello si stacca anche l'arteria cerebellare rostrale, che

contorna la parte caudale del mesencefalo e si distribuisce alla parte rostrale del cervelletto [4].

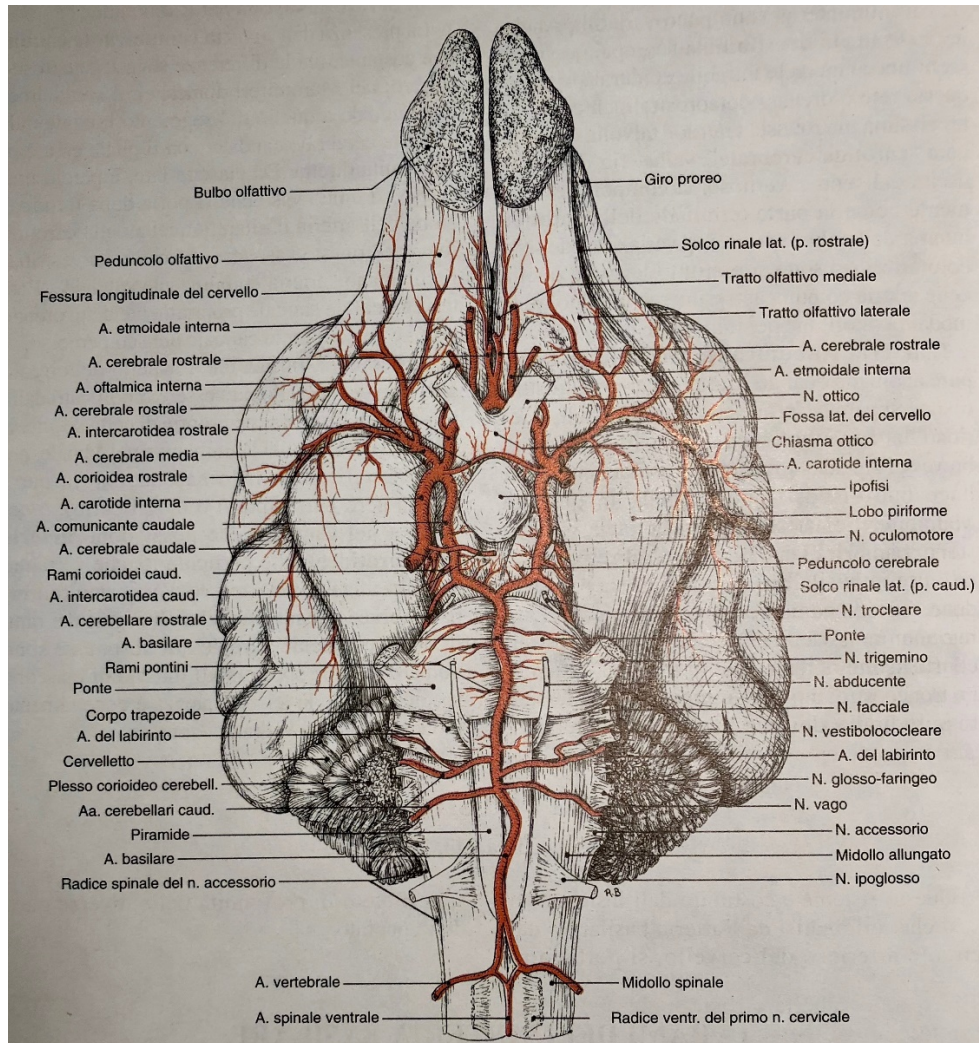


Figura 2 Poligono di Willis [4]

L'arteria basilare prende origine dalle due arterie vertebrali, percorre la faccia ventrale del ponte e termina con una biforcazione che forma la parte caudale del poligono di Willis. Nel suo tragitto stacca l'arteria cerebellare caudale, l'arteria del labirinto e numerosi rami pontini [4].

Molteplici vene cerebrali superficiali e interne drenano il sangue dagli emisferi cerebrali. Le vene superficiali conducono il sangue nella rete di seni durali che sono delle vene irregolari, prive di valvole e sempre beanti poiché scavate nello spessore della dura madre e/o nelle ossa del cranio. Questi seni, intercomunicanti tra loro, possono essere divisi in due gruppi: dorsale e ventrale. Il gruppo dorsale comprende i seni:

sagittale dorsale, sagittale ventrale, retto, trasverso, sigmoideo, temporale, occipitale e petroso dorsale. Il gruppo ventrale comprende: seni cavernoso, intercavernosi, petroso ventrale e basilare [4]. Le vene cerebrali interne si uniscono all'interno dell'encefalo per andare a formare la grande vena cerebrale che drena quindi gli emisferi cerebrali e il plesso coroideo, per confluire poi nel seno retto. I seni venosi convergono all'interno della dura madre nella conflente dei seni, che raggiunge poi il seno sigmoideo il quale penetra nel foro giugulare prendendo successivamente il nome di vena giugulare interna [2].

Le vene vertebrali drenano il midollo spinale cervicale e la superficie posteriore del cranio, andando a confluire nelle vene brachicefaliche [2].

Bulbo

Il midollo spinale si connette al tronco encefalico tramite il midollo allungato o bulbo. La porzione caudale è molto simile al midollo spinale con la differenza che in prossimità del ponte il canale centrale si allarga per continuare con il quarto ventricolo. Vista la sua posizione il bulbo connette encefalo e midollo spinale per cui al suo interno ritroviamo le *stazioni intermedie* ovvero dei fasci ascendenti che agiscono da centri di elaborazione come i nuclei gracile e cuneato, che trasmettono informazioni sensitive somatiche al talamo, e i nuclei olivari che inviano alla corteccia cerebellare le informazioni provenienti da midollo spinale, corteccia cerebrale, diencefalo e tronco encefalico. Ritroviamo anche i nuclei dei nervi cranici dal VIII al XII e i nuclei autonomi dei centri cardiovascolari e del respiro [2].

Ponte

Il ponte si trova tra mesencefalo e midollo allungato, e si connette al cervelletto tramite tre peduncoli cerebellari. Al suo interno troviamo: nuclei motori e sensitivi del V al VIII nervo cranico, nuclei che coadiuvano il controllo involontario del respiro ed elaborano e

trasmettono i comandi cerebellari e numerosi fasci che interconnettono il CNS [2].

Mesencefalo

Contiene i nuclei che elaborano le informazioni visive ed uditive e generano le risposte riflesse a tali stimoli. La superficie del mesencefalo è detta tetto e contiene i quattro collicoli (due superiori e due inferiori) che sono stazioni intermedie delle vie ottiche e uditive. All'interno troviamo i nuclei della formazione reticolare, responsabile delle risposte motorie involontarie. Su ciascuna metà del mesencefalo troviamo il nucleo rosso, responsabile del tono muscolare e della posizione degli arti e la sostanza nera, che regola le afferenze motorie dei nuclei della base. I fasci di fibre nervose presenti sulle superfici ventro-laterali del mesencefalo sono i peduncoli cerebellari che fanno sinapsi con i nuclei talamici, e le fibre discendenti della via cortico-spinale che trasportano i comandi motori volontari della corteccia [2].

Diencefalo

Il diencefalo connette gli emisferi cerebrali al tronco encefalico. Esso è costituito dall'epitalamo, dai due talami e dall'ipotalamo.

L'Epitalamo è il tetto del terzo ventricolo e contiene posteriormente la ghiandola pineale, responsabile della secrezione di melatonina [2].

I **Talami** sono due formazioni ovoidali che costituiscono le pareti del diencefalo e circondano il terzo ventricolo. I nuclei talamici sono centri di controllo di informazioni sensitive e motorie provenienti dal midollo spinale e nervi cranici, che sono filtrate prima di raggiungere la corteccia cerebrale e i nuclei della base. All'interno di ogni talamo si trovano i seguenti 5 gruppi di nuclei: anteriori che fanno parte del sistema limbico, mediali, ventrali che proiettano le informazioni sensitive alla corteccia sensitiva e le informazioni motorie del cervelletto alla corteccia motoria, posteriori che proiettano le

informazioni uditive e visive alla relativa corteccia (rispettivamente temporale e occipitale) e laterali [2].

L'ipotalamo contiene centri coinvolti nelle emozioni e nei processi viscerali del cervello. Controlla numerose funzioni autonome ed è il centro di collegamento tra sistema nervoso e sistema endocrino. Inferiormente si trova l'*infundibulum* che connette ipotalamo e ipofisi. I centri ipotalamici ricevono continuamente informazioni sensitive dal cervello, tronco encefalico e midollo spinale. Inoltre, i neuroni ipotalamici percepiscono le variazioni del CSF e del liquido interstiziale, nonché stimoli provenienti dal sangue circolante, grazie all'elevata permeabilità dei capillari ipotalamici. Le funzioni ipotalamiche comprendono il: controllo delle funzioni autonome, integrazione del sistema nervoso con quello endocrino, l'elaborazione di risposte emozionali e comportamentali, la coordinazione tra funzione autonoma e volontaria e la regolazione della temperatura corporea e dei ritmi circadiani [2].

Cervelletto

Il cervelletto presenta due emisferi, ciascuno con una superficie ampiamente convoluta costituita da una corteccia di sostanza grigia. Ogni emisfero consiste di due lobi, anteriore e posteriore separati da una scissura primaria, mentre lungo la linea mediana, una sottile striscia di tessuto corticale, detta verme, separa gli emisferi cerebellari. Il cervelletto è un centro di elaborazione automatica e possiede principalmente due funzioni: correggere i muscoli posturali del corpo e, programmare e regolare i movimenti fini volontari e involontari. Queste due funzioni possono essere attribuite alla sostanza grigia, mentre quella bianca attraverso l'*arbor vitae* e i tre peduncoli cerebellari, connette le varie strutture del SNC deputate al movimento cioè: mesencefalo, diencefalo, ponte, midollo allungato e midollo spinale [2].

Cervello

Il cervello è la porzione più voluminosa dell'encefalo ed è costituito da due emisferi cerebrali che poggiano su diencefalo e tronco encefalico. Tutti i processi coscienti e le informazioni intellettive originano da qui. La maggior parte del cervello infatti è coinvolta nell'elaborazione di informazioni sensitive e motorie somatiche. Le informazioni sensitive somatiche trasportate al cervello raggiungono lo stato di coscienza e i neuroni cerebrali esercitano un controllo diretto (volontario) e indiretto (involontario) sui neuroni motori somatici. Gran parte della elaborazione e del controllo viscerale sensitivo motorio (autonomo) avviene in centri cerebrali, generalmente al di fuori dello stato di coscienza. Uno spesso strato di corteccia nervosa ricopre i due emisferi, che formano le superfici superiore e laterale del cervello. La superficie corticale forma una serie di giri rilevati, o circonvoluzioni, separati da solchi poco depressi, o da scissure più profonde. I due emisferi sono separati da una profonda scissura longitudinale e ciascun emisfero può essere suddiviso in quattro lobi: frontale, parietale, occipitale e temporale. Il lobo frontale o corteccia motoria primaria, svolge il controllo volontario della muscolatura; Il lobo parietale, o corteccia sensitiva primaria, è responsabile della percezione conscia del tatto, della pressione, delle vibrazioni, del dolore, della temperatura e del gusto; Il lobo occipitale o corteccia visiva, è responsabile della percezione degli stimoli visivi; il lobo temporale o corteccia uditiva e olfattiva è responsabile della percezione conscia degli stimoli uditivi ed olfattivi [2].

La sostanza bianca centrale è coperta dalla **sostanza grigia della corteccia** cerebrale, ed è costituita dalle fibre mieliniche che si estendono da un'area corticale all'altra. Al suo interno ci sono tre gruppi principali di assoni: le fibre associative che interconnettono porzioni di corteccia dello stesso emisfero cerebrale, le fibre commensurali che permettono la comunicazione tra i due emisferi, e

le fibre di proiezione che collegano la corteccia al diencefalo, midollo spinale, tronco encefalico e cervelletto [2].

I **nuclei della base** sono aggregati pari di sostanza grigia situati all'interno degli emisferi cerebrali al di sotto del pavimento dei ventricoli laterali. Il nucleo caudato e il nucleo lenticolare (putamen e globus pallidus) hanno la funzione di correggere i movimenti involontari e modificare i comandi motori volontari, il corpo amigdaloido fa parte del sistema limbico mentre il claustrum sembra svolgere un ruolo nell'elaborazione inconscia delle informazioni visive [2].

Il **sistema limbico** comprende i nuclei e i fasci che si trovano lungo il confine tra cervello e diencefalo. Le funzioni del sistema limbico comprendono: il controllo degli stati emozionali e del comportamento, il collegamento delle funzioni intellettive cosce con quelle inconse, e l'archiviazione della memoria [2].

1.2 Fisiologia dell'encefalo e sistemi di compenso

L'encefalo è una struttura fisiologicamente molto complessa e delicata, ma capace di difendersi da insulti di varia natura. Per comprendere la patogenesi del trauma cranico, è necessario conoscere la teoria di Monro-Kellie ed i meccanismi che governano e regolano pressione intracranica (ICP) e flusso sanguigno cerebrale (CBF).

1.2.1 La teoria di Monro-Kellie

La teoria di Monro-Kellie è semplice, ma fondamentale per capire le dinamiche dell'ipertensione intracranica (fig. 3). Questa teoria afferma che la somma dei volumi di parenchima cerebrale, sangue e CSF è fissa perché il cranio è una struttura rigida ed incompressibile. Qualsiasi aumento di volume di uno dei componenti deve essere compensato dalla diminuzione di un altro, ma se questo non avviene, l'esito sarà l'incremento della ICP [3, 5]. Poiché il volume del parenchima cerebrale è fisso (tranne in caso di neoformazioni), solo CSF e, in misura minore,

il sangue fungono da componenti compensatori. Ad esempio, in corso di trauma cranico, l'emorragia o l'edema aumentano il volume intracranico; tale incremento sarà tamponato dallo spostamento di CSF e sangue venoso verso il circolo sistemico.

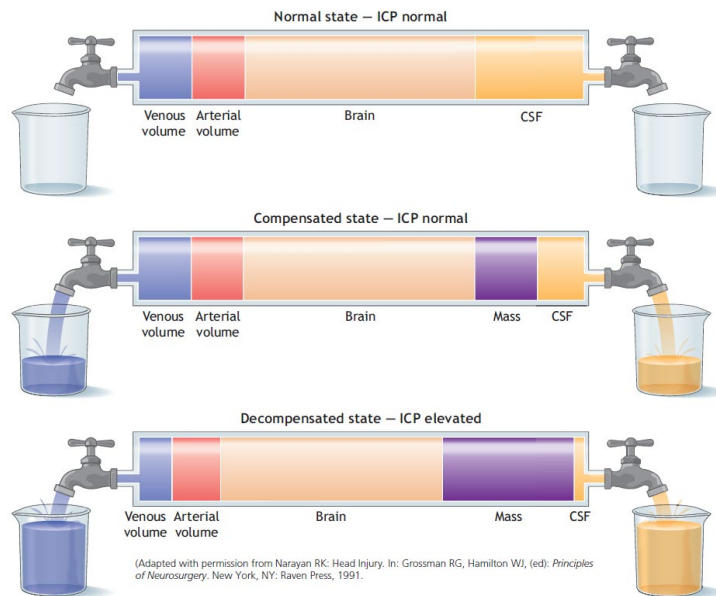


Figura 3 Teoria di Monro-Kellie [3]

1.2.2 Pressione intracranica e flusso sanguigno cerebrale

La pressione intracranica (ICP) è la pressione esercitata da tessuti e fluidi nella scatola cranica ed è normalmente compresa tra 4 e 12 mmHg [5]. La pressione di perfusione cerebrale o CPP (cerebral perfusion pressure) è il gradiente pressorio che determina il flusso sanguigno cerebrale (CBF) e quindi anche il trasporto di ossigeno e di metaboliti [5]. Per CBF si intende il volume di sangue che attraversa i vasi cerebrali nell'unità di tempo. La CPP è un valore ottenuto dalla sottrazione dell'ICP dalla pressione arteriosa media o MAP (mean arterial pressure), secondo la seguente equazione: $CPP = MAP - ICP$. La relazione tra CPP e CBF dipende dalla resistenza cerebrale vascolare o CVR (cerebral vascular resistance) ed è regolata dalla seguente equazione: $CBF = CPP / CVR$. La CVR dipende direttamente dalla viscosità del sangue e dal diametro vascolare ed è espressa dalla formula $CVR = L\eta / \pi r^4$, dove L è la lunghezza del vaso, η è la viscosità

del sangue e r è il raggio del vaso [6]. Il meccanismo principale che controlla la CVR è l'autoregolazione pressoria, ovvero la capacità intrinseca della muscolatura vascolare di mantenere costante la ICP e il CBF a fronte di una MAP che va dai 50 mmHg ai 150 mmHg (grafico 1) [5]. Al di fuori di questi valori, il flusso cerebrale è direttamente proporzionale alla pressione sistemica. Oltre a questo meccanismo esiste anche l'autoregolazione chimica, che dipende dalla PaCO_2 : valori di PaCO_2 maggiori di 45 mmHg causano vasodilatazione mentre valori inferiori a 35 mmHg causano vasocostrizione [6].

Durante un trauma cranico, l'emorragia e/o l'edema cerebrale aumentano il volume intracranico, causando lo spostamento di CSF e sangue venoso verso la circolazione sistemica. Questo fenomeno è definito Compliance intracranica, ovvero la riduzione di volume comporta una riduzione di pressione. In condizioni normali la compliance intracranica è elevata e modificazioni del volume cerebrale modificano minimamente la ICP. Tuttavia, quando la quantità di volume "spostabile" è superata (circa 100-120 ml), l'aumento di volume causa un aumento diretto della ICP. In caso di trauma cranico grave, questo meccanismo si esaurisce rapidamente, causando un repentino incremento della ICP che, a sua volta, diminuisce la CPP causando ischemia e morte neuronale [5].

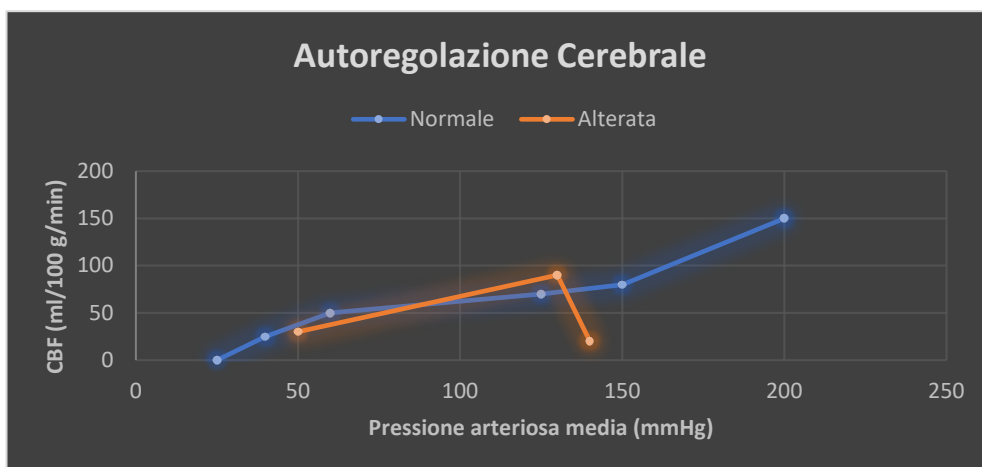


Grafico 1 Autoregolazione cerebrale in relazione a CBF e MAP

2. FISIOPATOLOGIA DEL TRAUMA CRANICO

2.1 Biomeccanica delle lesioni

Le alterazioni anatomiche e funzionali dell'encefalo conseguenti ad ogni trauma cranico (TBI; *Traumatic Brain Injury*) hanno un'evoluzione complessa che può essere distinta schematicamente in due fasi successive: il danno primario e quello secondario.

Il danno primario è direttamente legato all'impatto del cranio con delle forze di contatto che causano la deformazione della teca cranica nel punto d'impatto e a fenomeni inerziali, legati all'accelerazione che segue i bruschi movimenti del trauma, i quali producono uno spostamento significativo della massa encefalica tale da avere come conseguenza danni molto maggiori [7].

Una forza meccanica applicata per più di 200 msec, rappresenta essenzialmente una forza statica, in grado di provocare una compressione "lenta" del cranio, in tal caso il paziente riporterà solo lesioni focali e, almeno inizialmente, non presenterà alterazioni dello stato di coscienza. Più di frequente entrano in gioco forze dinamiche con durata ben inferiore ai 200 msec, in grado di produrre uno spostamento reale dell'encefalo secondo due modalità: traslazione (accelerazione lineare) e rotazione (accelerazione angolare) [7]. Il meccanismo di traslazione è prevalentemente responsabile degli effetti focali del trauma, mentre la rotazione lo è dei danni diffusi. La classificazione anatomo-patologica si basa conseguentemente sulla distinzione di trauma focale (lesione circoscritta e identificabile) e trauma diffuso (non associato a lesioni evidenti ma caratterizzato da diffusa e generalizzata alterazione delle funzioni neurologiche). Il meccanismo di traslazione è prevalentemente responsabile degli effetti focali del trauma, mentre la rotazione lo è dei danni diffusi. L'entità del danno primario dipende dalla distribuzione delle forze lesive sopra descritte: questa segue un principio fisico ben preciso per il

quale gli effetti delle forze capaci di produrre la deformazione di una massa viscoelastica (come può essere considerata quella cerebrale) sono massimi in superficie e vanno progressivamente diminuendo verso il centro [7]. Il grado di gravità del quadro clinico iniziale è legato dunque all'estensione del danno che si verifica in senso centripeto, cioè alla progressiva compromissione delle strutture corticali, sottocorticali, diencefaliche, mesencefaliche, pontine e bulbari.

2.2 Danno encefalico

Come sopra descritto il danno risultante dal trauma cranico può essere diviso in danno primario e danno secondario. Il danno primario è il risultato immediato dell'evento traumatico, mentre il danno secondario si verifica dopo minuti, ore o giorni dal trauma ed è causato da una serie di complessi eventi biochimici che includono il rilascio di mediatori dell'infiammazione e neurotrasmettitori eccitatori, oltre che alla modificazione della permeabilità della membrana cellulare. La gravità del trauma cranico viene stabilita attraverso la Modified Glasgow Coma Scale (MGCS) che valuta 3 categorie: attività motoria, riflessi del tronco cerebrale e livello di coscienza, assegnando un punteggio da 1 a 6 per ciascuna categoria. Viene considerato lieve con un punteggio compreso tra 13-15, moderato con un punteggio compreso tra 9-12, e severo con un punteggio compreso tra 3-8 [3].

2.2.1 Danno primario

Per danno primario si intende la distruzione fisica delle strutture intracraniche al momento dell'impatto. L'insulto iniziale in caso di trauma cranico moderato o grave impartisce forze meccaniche tali da produrre un importante danno diretto e da mettere sotto tensione il parenchima cerebrale. La concussione è la forma più frequente di danno moderato ed è clinicamente caratterizzata dalla perdita di coscienza con assenza di lesioni istopatologiche. La contusione cerebrale è, invece, associata ad emorragie a carico del parenchima cerebrale ed edema, e i segni clinici possono variare da moderati a

gravi. La contusione può verificarsi direttamente sotto il sito d'impatto, nell'emisfero opposto oppure in entrambi per effetto dell'impatto dell'encefalo con il cranio. La forma di danno più grave conseguente alla contusione è la lacerazione che causa la distruzione del parenchima cerebrale [5]. Complicanze primarie associate a questi eventi sono: danno assonale diffuso (stiramento e rottura assonale), danni cellulari diretti (neuroni, assoni e cellule gliali), emorragie ed ematomi assiali all'interno del parenchima cerebrale ed extrassiali nello spazio subdurale, subaracnoideo ed epidurale che causano compressione dell'encefalo con segni clinici localizzati o generalizzati [8]. Il primo studio condotto sull'incidenza di emorragie cerebrali in cani e gatti con grave trauma cranico ha evidenziato che il 96% dei soggetti presentava emorragia cerebrale [9]. Tuttavia, in una ricerca più recente, ma condotta solo su cani con trauma cranico moderato, l'emorragia cerebrale aveva un'incidenza nettamente inferiore (11%) mentre ben più frequente erano le fratture craniche (89%) [10]. È probabile che queste differenze siano legate non solo all'entità del trauma, ma anche alle differenze di specie e dimensioni dei soggetti.

2.2.2 Danno secondario

Dopo il trauma, si innescano una serie di reazioni biochimiche quali l'eccessivo rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e dell'idrogeno e il rilascio di citochine pro-infiammatorie che contribuiscono a causare il danno e la morte neuronale nei minuti e giorni successivi al trauma, cioè a determinare il danno secondario [5]. Questi meccanismi sono molto complessi, non pienamente studiati e compresi nel cane e nel gatto. Tuttavia, basandosi sulle conoscenze anatomiche e fisiologiche, è ipotizzabile che i meccanismi descritti nell'uomo e negli animali da laboratorio, siano molto simili a quelli che accadono negli animali da compagnia. Immediatamente dopo il trauma, si verifica il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato, determinando

l'attivazione dei recettori AMPA che aumentano l'afflusso intracellulare di sodio, causando la diminuzione del potenziale di eccitazione della membrana neuronale che a sua volta rimuove lo ione magnesio che blocca i recettori NMDA, ciò esita in un ulteriore rilascio di glutammato e aumento del calcio intracellulare [11]. Il glutammato attiva anche i recettori mGluR che aumentano il calcio intracellulare [11] e riducono la concentrazione di magnesio intracellulare [12]. L'aumento del calcio intracellulare è inizialmente tamponato dalle pompe Na/K e Calcio ATP-dipendenti e dai mitocondri [11]. La riduzione del magnesio intramitocondriale causa un blocco della produzione di ATP, che in breve tempo interromperà tutti i processi protettivi della cellula [12]. L'aumento del sodio intracellulare determina la formazione di edema citotossico che causa la produzione di citochine pro-infiammatorie, mentre l'aumento del calcio intracellulare è responsabile dell'attivazione di numerose caspasi, lipasi ed endonucleasi che danneggiano la membrana cellulare [5, 11]. La produzione di varie citochine come il TNF- α e interleuchine (1 β , 6 e 8) nel tessuto danneggiato causano ulteriore danno al parenchima cerebrale circostante [6]. L'insieme di questi eventi esita nella produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e dell'idrogeno (NOS). La produzione di radicali liberi è incrementata da condizioni di frequente riscontro dopo un trauma cranico: le emorragie che causano un aumento del ferro libero, contribuiscono alla formazione di radicali idrossile tramite la reazione di Haber-Weiss e la via della Xantina-ossidasi [13], mentre l'acidosi e l'aumento di CO₂ aumentano la produzione di ossido nitrico che, agendo da vasodilatatore, peggiora la stasi di sangue e l'ipossia, aumentando a sua volta la produzione di radicali liberi [11, 14]. Altri processi autolitici includono il complemento, la via delle chinine e le cascate coagulativa e fibrinolitica [6]. Tutti questi processi hanno come esito finale il danno e la morte neuronale (fig. 4).

Il magnesio sembra avere un ruolo chiave sia in funzione protettiva che nei processi riparativi del neurone. La sua riduzione intracellulare infatti blocca la sintesi proteica, la glicolisi, la fosforilazione ossidativa, alcune cascate enzimatiche di cui è messaggero oltre che potenziare il vasospasmo [12]. Nei ratti dopo il trauma cranico i livelli di magnesio libero intracellulare nel tessuto cerebrale possono scendere del 60% e la gravità del danno cellulare è correlata con il grado di ipomagnesemia [12]. Per questo motivo è stato ipotizzato che il magnesio possa bloccare i recettori NMDA dall'attivazione, però la velocità con cui si lega da questi recettori è troppo elevata in caso di concentrazioni tossiche di glutammato [15]. Studi su animali di laboratorio (ratti e topi) hanno inoltre dimostrato che l'infusione di magnesio migliora la prognosi dopo un trauma cerebrale [16].

Condizioni sistemiche spesso riscontrabili nei pazienti politraumatizzati come: ipotensione, ipossia, infiammazione sistemica, iperglicemia o ipoglicemia, ipercapnia o ipocapnia, ipertermia e squilibri elettrolitici e acido-base aggravano il danno secondario e compromettono la perfusione cerebrale [5] [11] [17] [14]. A tutto questo si aggiunge la morte cellulare programmata a cui vanno incontro molte cellule neuronali durante la lesione. In alcuni studi è stato dimostrato che i processi di apoptosi durano più di un anno dopo il trauma [18] [19].



Figura 4 Rappresentazione schematica dei meccanismi del danno secondario e dell'eccitotossicità da glutammato

2.2.3 Aumento della pressione intracranica

L'ipertensione intracranica aggrava e accelera la progressione del danno secondario, e quando i sistemi di compensazione non sono più efficaci la perfusione cerebrale si riduce causando ischemia cerebrale [11]. La pressione intracranica troppo elevata può causare compressione del midollo allungato, determinando uno stato mentale alterato, depressione cardiaca e respiratoria e nei casi più gravi erniazione cerebrale e morte [5]. L'aumento dell'ICP genera una condizione clinica definita come riflesso di Cushing o risposta cerebrale ischemica. L'aumento dell'ICP riduce il CBF causando quindi un aumento locale della CO₂. Il centro vasomotore cerebrale riconosce l'aumento della CO₂ e la vasodilatazione indotta dalla stessa, ciò attiva

il sistema simpatico che rilascia catecolamine, causando vasocostrizione per tentare di aumentare la MAP e mantenere la CPP. I barocettori dell'arco aortico e carotidei registrano l'aumento della pressione e inducono bradicardia riflessa. Un paziente con stato mentale depresso, ipertensione, bradicardia e tachipnea indica un'ipertensione intracranica potenzialmente mortale, per cui è indicato trattamento immediato [5, 6, 11]. Altri segni clinici associati a ipertensione Intracranica sono i seguenti: riflesso pupillare alterato, postura da decerebrazione (opistotono con iperestensione dei 4 arti) e perdita del nistagmo fisiologico [5].

In corso di trauma cranico grave l'autoregolazione pressoria può essere compromessa parzialmente o completamente a livello locale o sistemico. Una perdita parziale porta un aumento della pressione diastolica (es. da 50 a 80 mmHg) mentre; la perdita totale rende il CBF direttamente proporzionale alla pressione sistemica. Questa sottolinea l'importanza di mantenere la pressione sistemica a valori ottimali per assicurare un corretto CBF e CPP [5].

2.2.4 Edema cerebrale

L'edema cerebrale si sviluppa tramite due processi distinti, e può risultare fatale in corso di danno cerebrale traumatico [20]. Il rigonfiamento cellulare o edema citotossico prende origine da un importante spostamento ionico e dalla perdita d'integrità della membrana cellulare dovuta al danno mitocondriale (calo di ATP, della funzionalità delle pompe ioniche e aumento della produzione di radicali liberi). L'edema extracellulare invece è causato dal danno diretto o dai processi di riparazione della barriera ematoencefalica, dagli spostamenti ionici e dall'alterazione dei flussi che regolano lo spostamento delle molecole d'acqua [8, 21, 22]. All'aumentare del contenuto di acqua intracellulare ed extracellulare il cervello si gonfia e la ICP aumenta, portando a un danno da compressione diretto,

all'ischemia indotta dalla compressione vascolare, all'erniazione del parenchima cerebrale e alla morte cellulare.

2.2.5 Erniazione cerebrale

In medicina veterinaria sono descritti i sintomi riferibili ad erniazione cerebrale, tuttavia non è presente una descrizione precisa delle lesioni come in medicina umana [11], infatti, nell'uomo sono descritte quattro sindromi maggiori da erniazione cerebrale: uncale transtentoriale, centrale transtentoriale, cerebello tonsillare ed erniazione cerebrale ascendente [8].

L'erniazione uncale transtentoriale Insorge quando l'uncus del lobo temporale è spostato inferiormente rispetto al bordo mediale del tentorio. Generalmente è causata da processi espansivi localizzati al lobo temporale o a carico della porzione laterale della fossa media. L'erniazione transtentoriale uncale causa una compressione delle fibre parasimpatiche del terzo nervo cranico che porta alla midriasi e areflessia della pupilla ipsilaterale per mancata opposizione del tono simpatico. Un aumento dell'erniazione da origine alla compressione del tratto piramidale con comparsa di paralisi motoria controlaterale. In alcuni casi i cambiamenti pupillari possono essere controlaterali mentre la paralisi motoria ipsilaterale [8].

L'erniazione centrale transtentoriale si sviluppa per lesioni della linea mediana come lesioni del lobo frontale, occipitale o del vertice. I sintomi principali sono: pupille miotiche a punta di spillo e aumento del tono muscolare. Successivamente le pupille divengono di medie dimensioni e fisse, compare poi iperventilazione e postura da decorticazione [8].

L'erniazione cerebellotonsillare si sviluppa nel momento in cui le tonsille cerebellari erniano attraverso il forame magno. Compiono pupille miotiche, paralisi flaccida e morte improvvisa [8].

L'erniazione cerebrale transtentoriale ascendente è causata da lesioni della fossa posteriore e la sintomatologia è caratterizzata da sguardo deviato verso il basso, con assenza di movimento oculare verticale e pupille a punta di spillo [8].

2.3 Lesioni specifiche del cranio

2.3.1 Ferite dello scalpo

Le lacerazioni dello scalpo possono portare ad un'emorragia massiva, in quanto la cute della testa è molto vascolarizzata, perciò devono essere controllate il più rapidamente possibile [3].

2.3.2 Fratture del cranio

Le fratture craniche sono solitamente classificate in base alla localizzazione (del basicranio o della convessità), alle caratteristiche (lineari, depresse o continue) e al fatto che siano esposte o chiuse. Una frattura lineare sottostante ad una lacerazione dello scalpo deve essere considerata esposta [3, 8]. Le fratture che attraversano l'arteria cerebrale media, un seno venoso maggiore o le fratture occipitali lineari hanno un maggior tasso di complicanze intracraniche, mentre le fratture depresse più dello spessore del cranio richiedono solitamente trattamento chirurgico. I pazienti che presentano fratture esposte, che coinvolgono un seno venoso o associate a pneumoencefalo devono essere messi sotto terapia antibiotica [8]. Le fratture del basicranio sono un importante fattore di rischio per lesioni intracraniche, e si associano a lacerazioni durali che causano otorrea e rinorrea. I segni clinici spesso associati a queste fratture sono la perdita di liquor cerebrospinale, emotimpano, riduzione dell'udito fino a sordità e paralisi del VII nervo cranico [8]. I pazienti con perdita acuta di liquor sono a rischio meningite e l'antibioticoprofilassi con antibiotici a largo spettro capaci di attraversare la barriera ematoencefalica è consigliata [8, 23].

2.3.3 Contusione cerebrale ed emorragia intraparenchimale

Le contusioni spesso sono associate ad emorragie subaracnoidee, si possono sviluppare nel punto di trauma diretto o contro-lateralmente. Le emorragie intracerebrali possono svilupparsi anche dopo alcuni giorni dal un trauma e spesso al risolversi delle contusioni. Il rischio di emorragia è sempre più elevato nei pazienti con coagulopatia [8].

2.3.4 Emorragia subaracnoidea

L'emorragia subaracnoidea (SAH o Subarachnoid Haemorrhage) post-traumatica origina dalla lesione del parenchima e dei vasi subaracnoidei ed è caratterizzata dalla presenza di sangue nel CSF. In medicina umana l'emorragia subaracnoidea traumatica è il più frequente riscontro alla TAC in pazienti con trauma cranico severo/moderato, e i pazienti che presentano tale reperto hanno una mortalità tre volte maggiore rispetto ai pazienti che non ne sono affetti [24]. Segni clinici associati a questa condizione sono convulsioni, nausea, vomito e rigidità del collo [8].

2.3.5 Ematoma epidurale

Un ematoma epidurale origina dalla raccolta di sangue nello spazio virtuale tra le ossa craniche e la dura madre. In medicina umana non sono molto frequenti: solo lo 0,5% dei pazienti con trauma cranico e il 9% dei pazienti con TBI in stato comatoso presentano questa condizione clinica [3]. Solitamente è causato da un trauma chiuso della regione temporale o temporo-parietale associato ad una frattura cranica e alla lacerazione dell'arteria meningea media, ma occasionalmente anche un trauma della regione occipitale può causare una lacerazione a carico dei seni venosi, con comparsa di ematoma epidurale [8]. In seguito a un trauma, clinicamente vi sono perdita di coscienza o sensorio alterato seguito da un periodo di lucidità e successivo deterioramento neurologico rapido [3, 8]. L'alta pressione del sanguinamento arterioso può portare ad erniazione cerebrale in poche

ore dal trauma. Il trattamento e il riconoscimento rapido di questa condizione riducono mortalità e morbilità [8].

2.3.6 Ematoma sottodurale

Gli ematomi sottodurali sono più frequenti degli ematomi epidurali, in medicina umana è riportata un'incidenza del 30% nei pazienti con trauma cranico severo [3]. È causato da una brusca accelerazione-decelerazione del parenchima cerebrale con una susseguente lesione da trazione delle vene durali a ponte. Gli ematomi sottodurali tendono ad espandersi più lentamente rispetto a quelli epidurali in quanto di origine venosa, tuttavia sono più spesso associati a danno del parenchima sottostante e a lesioni cerebrali concomitanti [8]. Non vi sono sintomi clinici patognomonici associati a ematoma sottodurale subacuto (comparsa dopo 14gg) mentre in acuto il sintomo più comune è la perdita di coscienza [8].

2.3.7 Danno assonale diffuso

Il danno assonale diffuso è una lesione delle fibre assonali nella sostanza bianca e nel tronco dell'encefalo. Forze di taglio sui neuroni generate da improvvise decelerazioni generano un danno assonale diffuso, come avviene, per esempio dopo un trauma in caso di incidenti stradali [8]. Il danno assonale diffuso può essere classificato in base alla gravità:

- Grado 1: leggero, coinvolge la giunzione tra sostanza bianca e grigia
- Grado 2: moderato, coinvolge le fibre del corpo calloso e la sostanza bianca subcorticale
- Grado 3: severo, coinvolge anche strutture mesencefaliche [24]

In caso di danno assonale diffuso severo, l'edema si sviluppa rapidamente, e può dare origine ad un quadro neurologico devastante ed irreversibile [8]. Le immagini CT di un paziente con danno assonale diffuso possono apparire normali, e solo il 10% degli esseri umani mostra scansioni CT anormali [24].

3. ASPETTI CLINICI

Le informazioni derivanti dall'anamnesi, dall'esame obiettivo generale e dalle immagini diagnostiche permettono di distinguere il trauma cranico in severo, moderato e lieve, e di modificare, quindi, tempestività e aggressività dei trattamenti da eseguire.

Il paziente con trauma cranico è spesso un paziente politraumatizzato, in quanto difficilmente il trauma cranico si presenta come lesione singola. Uno studio retrospettivo effettuato su 72 cani che presentavano traumi contusivi ha evidenziato una compresenza di trauma cranico nel 30% dei casi [25]. Lo stesso studio riportava che nel caso di investimento stradale la percentuale aumentava fino al 52-60% [25]. Un altro studio retrospettivo del 2009 eseguito su 235 cani con traumi contusivi severi ha mostrato la compresenza di traumi cranici o al collo nel 34% dei casi [26]. In medicina umana è stimato che circa il 60% dei casi di trauma cranico presenti altre lesioni concomitanti [5, 11, 27].

Come riportato dall'Advanced Trauma Life Support (ATLS) la distribuzione della mortalità dei traumatizzati presenta andamento trimodale: circa il 50% muore nei primi secondi o minuti dall'evento traumatico (morte immediata per gravi lesioni cranio-midollari, cardiache, dei grossi vasi), il 30% muore nelle prime ore dopo il trauma (morte precoce principalmente per ostruzione delle vie aeree e ipovolemia, ma anche per edema cerebrale, ematomi extra/subdurali o lesioni sottovalutate a livello ospedaliero) e il restante 20% muore dopo giorni o settimane dall'evento traumatico (morte tardiva per sepsi ed insufficienza multiorgano) [3] [28]. L'ATLS definisce i primi 60 minuti come "Golden Hour", questa rappresenta l'intervallo "prezioso" in cui la qualità delle prime cure è in grado di influenzare in modo decisivo la prognosi del traumatizzato. La Golden Hour inizia nel momento in cui si verifica l'evento traumatico e, quindi, ancora prima dell'arrivo della richiesta di soccorso. Un buon utilizzo della Golden Hour implica che

tutte le fasi del soccorso siano ottimizzate. Soprattutto le fasi di trattamento e stabilizzazione sul posto (manovre mirate e standardizzate) sono tra i fattori fondamentali che influenzano l'outcome del paziente. In medicina umana, alcune manovre vengono effettuate sul luogo d'incidente in modo da non ritardare ulteriormente interventi salva vita. In medicina veterinaria, invece, attualmente ciò si riduce a un'ottimizzazione dei tempi di trasporto e a una stabilizzazione rapida ed efficace in pronto soccorso.

3.1 Anamnesi

Raccogliere informazioni sull'evento (altezza della caduta, superficie d'impatto, distanza dal veicolo con cui ha impattato, ecc.) da testimoni, proprietari o eventuali soccorritori, permette di farsi un'idea sulla dinamica del trauma e sulla gravità del TBI. È molto importante capire come l'energia cinetica si scambia: un'energia elevata che si trasferisce in brevissimo tempo senza che venga assorbita da altre strutture genera sempre lesioni gravi [28]. Basandosi su meccanismo di lesione, sede, modalità di applicazione delle forze d'urto e probabilità di lesione in funzione della forza e del grado di esposizione all'impatto, è possibile formulare l'indice di sospetto (la previsione della natura e gravità delle lesioni d'organo indotte dal trauma). Un alto indice di sospetto permette di individuare e trattare tempestivamente eventuali lesioni prima ancora che si manifestino segni e sintomi importanti, la cui comparsa è spesso segno di superamento dei meccanismi di compenso fisiologici [28]. Sono altrettanto importanti, l'anamnesi patologica remota e i farmaci assunti (es. anticoagulanti, antipertensivi) che possono favorire emorragie intracraniche o condizioni sistemiche pericolose per la vita [8].

3.2 Esame obiettivo generale

L'approccio a un soggetto traumatizzato deve seguire le linee guida dell'ATLS. Inizia con una valutazione globale dell'infortunato per comprendere rapidamente se il paziente è in imminente pericolo di

vita, individuando eventuali importanti alterazioni dello stato di coscienza, dell'attività respiratoria e di quella cardiocircolatoria. Questo iter qualitativo non richiede l'impiego di strumenti o apparecchiature.

3.2.1 Valutazione primaria

La fase di "valutazione primaria" è finalizzata all'identificazione delle situazioni cliniche immediatamente pericolose per la sopravvivenza, che necessitano di trattamento tempestivo. La valutazione primaria deve esaminare le funzioni vitali, essere rapida (<90sec) e identificare gli interventi differibili. L'obiettivo principale è quello di ottenere la normovolemia e una ventilazione adeguata a fare arrivare efficacemente sangue ossigenato a tutti gli organi e tessuti [28]. In medicina umana pazienti con TBI severo, che accedono al pronto soccorso in ipotensione, hanno mortalità doppia rispetto ad un paziente normovolemico e, se associata anche a ipossia, la mortalità aumenta fino al 75% [3].

Le seguenti lesioni specifiche dovrebbero essere immediatamente individuate e affrontate durante la valutazione primaria: ostruzione delle vie aeree, pneumotorace iperteso, emorragia interna o esterna massiva, pneumotorace aperto, fratture costali e tamponamento cardiaco [8, 11].

La valutazione primaria si effettua seguendo l'acronimo ABCDEF ovvero: Airways and spine stabilization, Breathing, Circulation e control hemorrhage, Disability- asses neurological status, Exposure, Fracture.

3.2.1.1 AB: Airways and spine stabilization, and breathing

L'arresto respiratorio e l'ipossia sono due condizioni comuni in corso di trauma cranico severo [3, 5, 6, 11, 17]. La prima cosa da fare è assicurare la pervietà delle vie aeree liberandole da corpi estranei, sangue od occlusioni conseguenti a fratture maxillo-facciali. Deve essere subito somministrato ossigeno con $FiO_2 > 60\%$ in flow-by [29], poiché in caso di sospetta frattura del basicranio sono da evitate le

cannule nasali, in quanto aumentano la pressione intracranica [8]. Si devono valutare frequenza respiratoria e pattern respiratorio, palpare la trachea e auscultare i polmoni alla ricerca di alterazioni quali: trachea deviata che può indicare uno pneumotorace iperteso, crepitio (pneumotorace), movimenti paradossi di zone del torace (flail chest), ferite penetranti, fratture dello sterno, e assenza di murmure vescicolare in entrambi gli emitoraci che può indicare pneumotorace semplice o iperteso, oppure emotorace massivo. Ognuno di questi reperti richiede interventi immediati come la decompressione con agocannula del torace, l'inserimento di un drenaggio toracico per drenare l'emotorace o la medicazione di ferite aperte [8]. L'approccio T-FAST (Thoracic - Focused Assessment with Sonography for Trauma) permette un'individuazione rapida di pneumotorace e versamento pleurico se eseguita da un operatore esperto [5]. La compromissione respiratoria può derivare da una lesione primaria a carico dell'apparato respiratorio o da un'alterazione sistemica come lo shock, e deve essere trattata quanto prima perché l'arresto respiratorio causa sempre arresto cardiocircolatorio [28]. Se ritenuto necessario, il paziente deve essere intubato per supportare la ventilazione. Durante queste manovre è imperativo mantenere il rachide più immobile possibile, per evitare il peggioramento di eventuali danni midollari da manualità troppo energiche (come l'intubazione o il movimento del paziente); a tale scopo esistono dei collari cervicali rigidi ad uso veterinario.

3.2.1.2 C: Circulation

Deve essere valutato lo stato di coscienza, il colore delle mucose, il TRC (tempo di riempimento capillare) e la presenza e qualità del polso periferico [8] [28]. Bisogna valutare con attenzione la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica, diastolica e differenziale (la differenza tra le due). In assenza di strumentazione, la palpazione del polso (da eseguire su entrambi gli arti) può indicare in maniera

approssimativa il valore di pressione: la presenza di polso femorale e metatarsale indica una pressione sistolica $>100\text{mmHg}$, la sola presenza del polso femorale indica una pressione sistolica <80 ma >60 mmHg, l'assenza di entrambi indica una pressione sistolica $<50\text{mmHg}$ [30]. Deve essere rapidamente individuata e fermata ogni fonte visibile di emorragia, iniziando quando possibile un'infusione di fluidi. L'emostasi può essere effettuata applicando una compressione diretta, un bendaggio occlusivo o un bendaggio emostatico [3] [8]. Deve essere reperito almeno un accesso venoso al fine di iniziare la fluidoterapia ed un eventuale ACLS (Advanced Cardiac Life Support) in caso di arresto cardiocircolatorio. Si deve considerare l'accesso intraosseo qualora sia impossibile ottenerne uno periferico e solo come ultima possibilità l'accesso venoso centrale, poiché il suo posizionamento prevede l'occlusione della giugulare che anche se temporaneo causerebbe l'innalzamento della pressione intracranica [8]. Il paziente politraumatizzato presenta spesso shock emorragico, ma l'ipotensione non è solitamente dovuta alla lesione cerebrale stessa, tranne negli stadi terminali quando sopraggiunge il danno midollare o vi è una lesione concomitante del midollo spinale [3]. La sola emorragia intracranica non può causare shock emorragico, per questo motivo l'euvolemia deve essere raggiunta il prima possibile in quanto l'esame neurologico non può essere effettuato in un paziente ipoteso poiché non è possibile discriminare se la causa delle alterazioni è da imputare ad un insufficiente CBF o ad un danno del CNS [3]. Deve essere eseguito un ECG, per verificare la presenza di aritmie secondarie a miocarditi traumatiche, shock o a danno cerebrale [8, 31]. L'emogasanalisi e la misura dei lattati possono fornire maggiori informazioni sulla ventilazione e perfusione sistemica [31].

3.2.1.3 D: Disability

Dopo aver stabilizzato gli apparati respiratorio e cardiocircolatorio, bisogna valutare il sistema nervoso centrale. È fondamentale, valutare

l'MGCS, il livello di coscienza, la reattività pupillare e il diametro. Fino a prova contraria, un politraumatizzato con MGCS<15, stato mentale alterato e sospetto trauma cranico deve essere considerato come portatore di lesione vertebro-midollare e di lesione cerebrale [8] [28]. Deficit emodinamici e ventilatori comportano un danno encefalico proporzionale al perdurare di tali deficit. Una pressione sistolica <90mmHg e un SpO₂ <90% non permettono la prevenzione del danno secondario [3] [8]. La ricerca delle cause di una depressione del sensorio dovrebbe includere anche la valutazione della glicemia [8]. I pazienti con MGCS<8 hanno una prognosi severa e per proteggerli dal rischio di inalazione del contenuto gastrico e dall'ipossia è auspicabile il controllo avanzato delle vie aeree. Una blanda iperventilazione può ridurre la pressione intracranica ma causare vasocostrizione ed esporre ad ipoperfusione l'encefalo. L'iperventilazione durante le prime 24 ore è da evitare se il flusso ematico cerebrale è criticamente ridotto e, quindi, l'iperventilazione profilattica (per mantenere valori di EtCO₂<25mmHg) non è raccomandata [3] [8] [32] [33].

3.2.1.4 EF: Exposure, fracture, and temperature control

In medicina umana, il passo successivo è la valutazione di aree del corpo non visibili attraverso il taglio dei vestiti. In medicina veterinaria questo non accade, ma questa fase trova giustificazione nella valutazione di regioni del corpo apparentemente non coinvolte dal trauma. Bisogna valutare con la palpazione i processi spinosi toracici e lombari alla ricerca di cedimenti e deformità e quindi riportare in posizione neutra su decubito laterale il paziente [8]. I danni a carico dell'apparato scheletrico appendicolare hanno bassa priorità rispetto a danni vascolari e nervosi [3] [8]. Per questo motivo solo fratture costali multiple o lesioni maxillo-facciali devono essere stabilizzate subito, in quanto possono causare insufficienza respiratoria acuta. Tuttavia, anche fratture pelviche o delle ossa lunghe non devono essere sottovalutate perché possono causare shock emorragico [28].

Come in medicina umana, anche nei nostri animali è fondamentale il controllo della temperatura corporea. La valutazione della temperatura è importante in tutti i pazienti con TBI perché lo stato metabolico cerebrale è proporzionale alla temperatura corporea e si alza del 5-7% per ogni grado Celsius in più [31]. L'ipertermia deve essere evitata con qualsiasi metodo di raffreddamento, anche se non ci sono studi che evidenzino un metodo più efficace rispetto a un altro [3] [31]. L'instabilità di temperatura in pazienti con TBI è un grave segno prognostico infausto [31].

3.2.2 Valutazione secondaria

La valutazione secondaria è un rapido ma completo esame testa-coda alla ricerca di lesioni e non deve essere intrapresa fintantoché non si è ottenuta la stabilizzazione delle funzioni vitali nel corso della valutazione primaria (ABCDE) [3] [8]. La valutazione secondaria può aiutare nello stabilire le priorità per la successiva gestione del malato. Anche in questa fase è necessario effettuare frequenti rivalutazioni della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della responsività del paziente [8].

Le lacerazioni dello scalpo possono sanguinare abbondantemente ed è importante arrestarne l'emorragia quanto prima. Bisogna ispezionare il meato uretrale, lo scroto e il perineo alla ricerca di sangue, ematomi e lacerazioni [8]. Esaminare le estremità alla ricerca di fratture e lesioni ai tessuti molli. Alcune condizioni non sono in genere evidenti durante la valutazione secondaria se non specificamente ricercate. Lesioni di esofago, diaframma e del piccolo intestino rimangono spesso non diagnosticate nonostante un esame diligente, e possono essere necessarie ulteriori indagini di imaging e l'osservazione ospedaliera per la loro successiva comparsa. Le lesioni più frequentemente non riconosciute sono quelle ortopediche; per questo motivo una valutazione terziaria è raccomandata nelle prime 24 ore per ridurre il rischio di lesioni misconosciute in caso di politrauma [8] [34]. Dovrebbe

essere considerata la radiografia delle vertebre cervicali, in quanto nel trauma cranico spesso sono associate lussazioni o fratture di queste ultime [31]. Quando il paziente è stabile è raccomandata una radiografia del torace e dell'addome per valutare pneumotorace, ferite addominali e contusioni polmonari. Di fatto la contusione polmonare non è visibile radiograficamente prima di 4-6 ore [35]. L'addome deve essere valutato con un esame A-FAST (Abdominal - Focused Assessment with Sonography for Trauma) alla ricerca di fluido libero.

La comparsa ritardata (12-24h) di emorragia della sclera è stata segnalata più volte nel cane con trauma cranico e solitamente si risolve in 7-10 giorni, ma la presenza di tale segno clinico è un elevato indice di sospetto per un'emorragia subaracnoidea [31].

Nei giorni successivi al trauma cranico, in alcuni pazienti, si possono sviluppare disturbi endocrini, associati a danneggiamento della ghiandola pituitaria e/o ipotalamica. I segni clinici più comuni sono ipoadrenocorticismo e inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (ADH), che devono essere trattati seguendo gli specifici protocolli.

3.3 Esame neurologico

Nella valutazione iniziale non è necessaria una visita neurologica completa, ma deve essere eseguito un esame neurologico focalizzato sul comprendere quali sono i deficit neurologici, dove sono localizzati e sulla gravità delle lesioni. Inizialmente deve essere eseguito ogni 30-60 min [31]. La presenza di lesioni alla colonna vertebrale o a nervi periferici (es. plesso brachiale), peggiorano la prognosi. L'esame neurologico deve essere eseguito senza l'influenza di analgesici e sedativi e interpretato sulla base delle condizioni e della stabilità del paziente [5]. Deve valutare la funzionalità motoria, i riflessi del tronco cerebrale, lo stato del sensorio e il pattern respiratorio [5, 9, 31, 36].

3.3.1 Attività motoria e postura

Si deve valutare l'attività motoria volontaria; di solito i pazienti mantengono un certo grado di attività volontaria fino a quando non entrano in coma. L'attività motoria anomala indica un danno al tronco encefalico o al midollo spinale e ciò rende più difficile valutare la gravità del danno.

Il tono muscolare è valutato posizionando l'arto nel suo "range of motion" passivo [31]. L'aumento del tono può essere visto dopo un TBI a causa della perdita di modulazione inibitoria dal motoneurone superiore al motoneurone inferiore, però se il TBI è così grave da portare al coma il tono muscolare risulterà diminuito in tutti e 4 gli arti [31]. Da questo si evince che la valutazione dell'attività motoria è influenzata anche dallo stato sensorio [11] e, quindi, i riflessi spinali vanno testati il prima possibile.

La postura del paziente in decubito laterale può suggerire gravi lesioni cerebrali. La postura da decerebrazione, intesa come opistotono, iperestensione di tutti gli arti, riflesso pupillare alterato e stato del sensorio stuporoso o comatoso, indicano una perdita di comunicazione tra encefalo e tronco encefalico [11] [29] [31]. È spesso associata a danno cerebrale rostrale o a compressione del tronco cerebrale secondaria ad ipertensione intracranica marcata e/o erniazione [36]. La posizione da decerebellazione, iperestensione degli arti toracici e posizione variabile (rilassata o iperestesa) degli arti pelvici in qualsiasi decubito, associato ad uno stato del sensorio normale indicano un danno acuto cerebellare [11, 29, 31]. Lo stato del sensorio risulta quindi il principale sintomo differenziale tra danno cerebrale e cerebellare.

3.3.2 Riflessi del tronco cerebrale

Essendo un esame neurologico sintetico, la valutazione va focalizzata sulle pupille (dimensione, posizione e simmetria), sui riflessi fotopupillari e sul nistagmo fisiologico. Questi parametri devono

essere valutati frequentemente, in quanto possono indicare miglioramenti o peggioramenti dello stato neurologico [31].

Le pupille che rispondono correttamente alla luce indicano una funzionalità normale di retina, nervo ottico, chiasma ottico e tronco cerebrale rostrale mentre una mancata risposta pupillare indica un'alterazione o una compressione del nervo oculomotore ipsilaterale alla lesione [36]. Pupille miotiche indicano una lesione al diencefalo che lascia, però, intatto il nervo oculomotore (costrittore delle pupille) che non è antagonizzato dalla componente simpatica. La componente simpatica periferica che innerva l'occhio può essere danneggiata lungo il percorso del tronco vago-simpatico (plesso brachiale, bolle timpaniche o nella regione cervicale) causando la sintomatologia tipica della sindrome di Horner: enoftalmo, procidenza della terza palpebra, ptosi palpebrale e anisocoria [31, 37]. Una sola pupilla miotica associata a spasmo dei muscoli ciliari può indicare un problema oculare e non neurologico che deve essere valutato separatamente e non indica alcuna alterazione dello stato neurologico [31]. La midriasi bilaterale non responsiva alla luce indica una lesione permanente al mesencefalo oppure erniazione cerebrale, anche se vi possono essere altre cause di midriasi quali ridotta perfusione cerebrale, stato post-ictale, trauma o ematoma oculare o peri orbitale [31, 36]. L'anisocoria può indicare una lesione solo su un lato mentre delle pupille fisse con diametro normale e riflesso pupillare conservato sono segno di erniazione cerebellare [11].

La progressione da miosi a midriasi o la perdita di riflesso fotopupillare indica un deterioramento dello stato neurologico che deve essere trattato tempestivamente e aggressivamente. Pupille che alla valutazione primaria si presentano midriatiche o con diametro intermedio senza riflesso fotopupillare, che non migliora nel tempo, devono far sospettare un'emorragia del tronco cerebrale che, se associata a stato comatoso e perdita di nistagmo fisiologico, sono

indici prognostici infausti. L'erniazione transtentoriale causa compressione del nucleo del nervo oculomotore che esita in midriasi e perdita del riflesso fotopupillare, ptosi e strabismo ventrolaterale che può essere mono (ipsilaterale alla lesione) o bilaterale [31, 36].

Un altro riflesso che deve essere valutato è la risposta oculovestibolare o nistagmo fisiologico. Si valuta muovendo la testa dell'animale sul piano orizzontale e verticale, osservando se gli occhi seguono questi movimenti [31]. Questo consente di valutare l'integrità del III e VIII nervo cranico. Qualora non fosse possibile muovere la testa senza rischi, si può cercare di far seguire al paziente stimoli visivi come cibo o il proprietario [36]. L'assenza di tale riflesso è indice di emorragia del tronco cerebrale o di compressione causata da edema o erniazione [31, 36].

3.3.3 Stato del sensorio

Permette di valutare la funzionalità della corteccia cerebrale e dell'ARAS (ascending reticular activating system, sistema reticolare attivante). Il sensorio può essere inquadrato in quattro categorie: normale, depresso o ottuso, stuporoso e comatoso.

Un paziente con ottundimento del sensorio è consapevole dell'ambiente circostante ma meno responsivo allo stesso ed è in grado di rispondere al tatto o al rumore. Uno in stato stuporoso, invece, riesce a rispondere solo agli stimoli algici, mentre uno in stato comatoso non risponde a nessuno stimolo [5, 11, 31, 36]. Uno stato del sensorio comatoso è indice di TBI severo e indica una prognosi sempre riservata [31].

3.3.4 Pattern respiratorio

Il trauma cranico può dare origine a pattern respiratori anormali. In medicina umana determinati pattern sono stati associati a lesioni specifiche, ma attualmente non esistono studi in medicina veterinaria capaci di confermare questa associazione [31].

L'iperventilazione può essere causata da acidosi e ipossia cerebrale, danno mesencefalico, ed erniazione transtentoriale. Un periodo di apnea seguito da iperventilazione (respiro di Cheyen-Stokes), è causato da lesioni diencefaliche che causano una ridotta responsività alla PaCO₂. Il respiro atassico (ritmo e profondità irregolare) è spesso associato al riflesso di Cushing [31].

3.3.5 Modified Glasgow coma scale

La Modified Glasgow Coma Scale (MGCS), derivata dalla medicina umana, è stata modificata e applicata ai pazienti veterinari per valutare la risposta visiva, uditiva e motoria. La MGCS valuta 3 categorie (attività motoria, riflessi del tronco cerebrale e stato del sensorio) assegnando ad ognuna un punteggio (o score) da 1 a 6, per un totale di massimo 18 punti finali che indicano una condizione neurologica normale (fig. 5). La MGCS è utile per eseguire valutazioni seriali (ogni 30-60min) nei pazienti critici. Gli studi hanno comprovato che la MGCS è un valido strumento prognostico nel TBI [38, 39]. In particolare, Platt e Simon (2014) hanno dimostrato che uno score pari a 9 nelle prime 48h di ospedalizzazione nei pazienti con trauma cranico è indice di probabilità di sopravvivenza del 50% [40]. Rispetto alla GCS umana resta, comunque, una scala di limitato utilizzo in quanto validata solo per 48h. Inoltre, non esistono studi che correlino lo score di MGCS in ingresso in pronto soccorso con mortalità, sviluppo di deficit o recupero completo a lungo termine.

Glasgow Coma Scale Modificata (MGCS)

Attività Motoria	Punteggio
Postura normale, riflessi spinali normali	6
Emiparesi, tetraparesi o rigidità da decerebrazione	5
Decubito laterale, rigidità estensoria intermittente	4
Decubito laterale, rigidità estensoria costante	3
Decubito laterale, rigidità estensoria costante con opistotono	2
Decubito laterale, ipotono muscolare, riflessi spinali ridotti o assenti	1

Riflessi del Tronco Cerebrale	Punteggio
Riflesso pupillare e oculocefalico normali	6
Riflesso pupillare lento e riflesso oculocefalico normale o ridotto	5
Miosi bilaterale non responsiva con riflesso oculocefalico normale o ridotto	4
Pupille fisse con riflesso oculocefalico ridotto o assente	3
Midriasi unilaterale non responsiva con riflesso oculocefalico ridotto o assente	2
Midriasi bilaterale non responsiva con riflesso oculocefalico ridotto o assente	1

Stato del Sensorio	Punteggio
Periodi occasionali di responsività all'ambiente	6
Depressione o delirio, risposta evocabile ma inappropriata	5
Semicomatoso, responsivo a stimoli visivi	4
Semicomatoso, responsivo a stimoli uditivi	3
Semicomatoso, responsivo solo a stimoli algici ripetuti	2
Comatoso, non responsivo a stimoli algici ripetuti	1

Figura 5 Modified Glasgow Coma Scale [38]

3.3.6 Animal trauma triage

La Animal Trauma Triage (ATT) è un'altra scala usata per classificare la gravità di un paziente politraumatizzato e quantificare la probabilità di morte del paziente (fig. 6) [41]. Risulta più complessa della MGCS, in quanto valuta 6 apparati attraverso 6 categorie (perfusione, cardiocircolatorio, respiratorio, occhi/muscoli/cute, scheletro e sistema nervoso) con uno score da 0-3, dove lo 0 si riferisce ad una condizione "normale" e il 3 come "gravemente compromesso". Uno studio del 2015 ha evidenziato che cani con TBI e ATT di 9 hanno una probabilità di sopravvivenza del 50% [25]. L'ATT è stata largamente utilizzata sia per fini clinici che di ricerca [42, 43, 44, 45], ma, di contro, non ha subito revisioni da 20 anni [45].

Perfusione	
Mucose rosa/umide, TRC 2 sec, T ≥ 37.7°C, polso femorale forte	0
Mucose Iperemiche o rosa pallide, secche, T ≥ 37.7°C, TRC 0–2 sec, polso femorale normale	1
Mucose pallide & secche, TRC 2–3 sec, T < 37.7°C, polso femorale debole	2
Mucose grige/blu/bianche, TRC > 3 sec, T < 37.7°C, polso femorale non palpabile	3
Cardiovascolare	
FC cane: 60–140 bpm gatto: 120–200 bpm, ritmo sinusale normale	0
FC cane: 140–180 bpm gatto: 200–260 bpm, NSR or VPC < 20/min	1
FC cane: > 180 bpm gatto: > 260 bpm, aritmie continue	2
FC cane: < 60 bpm gatto: ≤ 120 bpm, aritmie irregolari	3
Respiratorio	
FR regolare senza stridore e respiro addominale	0
FC leggermente aumentata, sforzo respiratorio, ± respiro addominale, leggero aumento dei suoni respiratori alti	1
FR moderatamente aumentata, sforzo respiratorio, respiro addominale, postura a base larga, aumento suoni resp	2
Sforzo respiratorio marcato o gasping/respiro preagonico, poco/assente passaggio d'aria	3
Occhio/Muscoli/Pelle	
Abrasioni/lacerazioni- superficiali. Occhi: fluoresceina non si fissa	0
Abrasioni/lacerazioni-a tutto spessore. Tessuti profondi non coinvolti. Occhi-lacerazione corneale no perforata	1
Abrasioni/lacerazioni-a tutto spessore, tessuti profondi coinvolti, arterie/nervi/muscoli intatti. Occhi: perforazione corneale, proptosi.	2
Penetrazione di addome e/o torace. Abrasioni/lacerazioni a tutto spessore, tessuti profondi coinvolti, arterie/nervi/muscoli compromessi	3
Scheletro	
Stazione su 3 o 4 arti. No fx o lassità articolare palpabile.	0
Frattura chiusa di arto/costola/mandibola. Singola lassità articolare (SI inclusa). Frattura pelvica unilaterale SI/ileo/acetabolo intatti . Frattura aperta o chiusa di un singolo arto sotto o a livello di carpo/tarso.	1
Grado 1 su più arti, frattura di un osso lungo sopra al carpo/tarso con osso corticale conservato. No fratture della testa.	2
Fx/Lx vertebrale eccetto le coccigee, fx multiple aperte delle ossa lunghe sotto tarso/carpo, singola fx aperta di un osso lungo sopra tarso/carpo con perdita di osso corticale.	3
Neurologico	
Centrale: cosciente: normale a ottundimento, interessato all'ambiente. Periferico: riflessi spinali normali; movimento volontario e nocicezione in tutti gli arti.	0
Centrale: ottundimento/depresso. Periferico: riflessi spinali anormali con movimento volontario e nocicezione intatta nei 4 arti.	1
Centrale: non cosciente, risponde a stimoli algici. Periferico: movimenti volontari assenti con nocicezione intatta in 2 o più arti nocicezione assente in un arto, tono della coda o anale diminuiti.	2
Centrale: non responsivo a tutti gli stimoli, convulsioni refrattarie. Periferico: nocicezione assente in 2 o più arti, nocicezione assente su coda e zona perianale.	3

Figura 6 Animal Trauma Triage score [46]

3.3.7 MGCS vs ATT

Nel 2018 è stato presentato uno studio che esaminava entrambe le scale come indicatori di prognosi infausta. Questo studio, eseguito su 3599 cani presi dal *VetCOT registry* (<http://vetcot.org/>), ha dimostrato che per ogni punto di ATT la probabilità di sopravvivenza si riduce di 2.07 volte e che il potere predittivo di una valutazione parziale basata su respirazione, sistema nervoso e perfusione, è lo stesso della valutazione completa.

La MGCS, rispetto a quella umana, ha una ridotta predittività di sopravvivenza per la mancata valutazione della funzione verbale che porta a una predittività di sopravvivenza minore rispetto anche alla ATT nel politraumatizzato (grafico 2) [46].

Di fatto, da questo studio, la MGCS si è dimostrata migliore nel valutare la funzione neurologica rispetto all'ATT. Si può affermare, quindi, che l'utilizzo di entrambe al momento del triage e della sola MGCS durante le valutazioni seriali in terapia intensiva, potrebbero dare al clinico un quadro prognostico più completo.

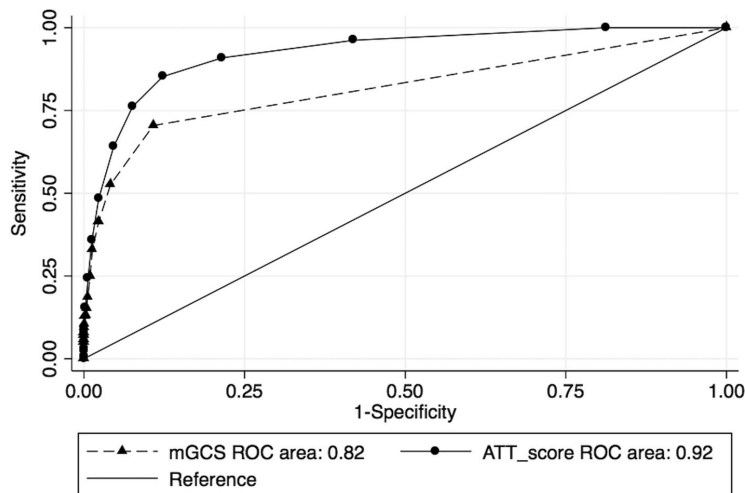


Grafico 2 Area under the receiver operator curve caratteristica per la ATT e MGCS, che dimostra la miglior sensibilità (0.92 ATT e 0.82 MGCS) dell'ATT [46]

3.4 Esami di laboratorio

A causa dell'elevata probabilità che un paziente con trauma cranico presenti lesioni multiorgano, i test diagnostici iniziali e il monitoraggio devono concentrarsi sulla valutazione globale della stabilità del paziente. Il sangue non deve essere mai prelevato dalla giugulare, in quanto la sua occlusione (durante il prelievo) causa un aumento dell'ICP per riduzione del ritorno venoso [30].

Gli esami di laboratorio d'emergenza devono includere: PCV (packed cell volume), i livelli di emoglobina, determinazioni seriali delle proteine totali per determinare la presenza di emorragia attiva, ed emogasanalisi (venosa o arteriosa) per valutare ventilazione, perfusione e lo stato acido base (fig. 7) [8, 30].

In pazienti con alterato stato mentale o anamnesi di diabete mellito va sempre valutata la glicemia da sangue capillare prima dell'esame neurologico per escluderla dalle cause di alterazione dello stato del

sensorio. In medicina umana, è stato dimostrato che l'iperglicemia è associata ad un aumento di mortalità, aumento del tempo di ospedalizzazione e peggior outcome neurologico, in quanto accelera il danno secondario [5, 8, 47]. In veterinaria, gli studi correlano l'iperglicemia ad un'indicazione di severità del TBI ma non necessariamente ad una prognosi peggiore [48].

Bisogna valutare anche elettroliti, lattati, BUN, creatinina, transaminasi, PT e aPTT [30]. È importante valutare questi parametri in maniera seriale perché con le terapie questi possono variare ampiamente. In corso di shock, la concentrazione plasmatica dei lattati è correlata positivamente con il grado di ipoperfusione. Valori di lattati pari a 3-5 mmol/L indicano una lieve ipoperfusione, che diventa moderata con valori di 5-7 mmol/L e severa quando superiore a 7 mmol/L [49, 50]. Un altro studio riporta che, analogamente a quanto accade nell'uomo, anche negli animali l'iperlattacidemia in corso di shock è presente indipendentemente dal consumo e dalla disponibilità di ossigeno. Questo fa presupporre che, nel paziente politraumatizzato, non vi sia un'acidosi lattica di tipo A (causata dall'ipossiemia), ma un'acidosi lattica di tipo B (causata da patologie sottostanti o da tossici/overdose da farmaci) [49]. È stato dimostrato che la misurazione dei lattati eseguita in maniera seriale è un indice prognostico più attendibile della misurazione singola perché, oltre alla concentrazione plasmatica, si valuta anche la clearance degli stessi [50].

Un altro dato valutabile è la concentrazione dei lattati nel CSF. Attualmente esistono solo studi che hanno validato i livelli fisiologici di lattati nel CSF (1.1-2.0 mmol/L nel cane, 1.16 mmol/L nel gatto) [51, 52]. È stato sperimentalmente dimostrato che i lattati nel CSF aumentano nei cani con emorragie intracraniche e subaracnoidee indotte e nei gatti con TBI e trauma spinale [51, 52, 53, 54]. Uno studio in particolare ha rilevato che i lattati nel CSF di cani con malattia intracranica sono più elevati quando lo stato neurologico è

maggiormente compromesso; tuttavia il valore dei lattati non è sufficiente per identificare in maniera accurata i cani con patologie intracraniche [51]. Un altro studio eseguito sui gatti con TBI indotto sperimentalmente ha mostrato che i lattati nel CSF raggiungono il picco 15 min dopo il trauma e calano per le 2 ore successive fino ai livelli normali. La concentrazione dei lattati nel CSF è correlata, quindi, alla gravità del TBI [55], ma purtroppo non esistono studi che correlino precisamente gli incrementi di lattati nel CSF con la gravità del TBI.

ESAME	ALTERAZIONI
CBC	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia- emorragia • Emoconcentrazione - ipovolemia
Biochimico	<ul style="list-style-type: none"> • Azotemia Pre-renale- ipovolemia • Iperglicemia - rilascio di catecolamine • Iponatremia- SIADH • TP aumentate - emoconcentrazione • TP diminuite- emorragie
Analisi Urine	<ul style="list-style-type: none"> • PS aumentato e produzione urinaria diminuita - ipovolemia • SIADH porta Na urinario >20 mmol/l e osmolarità >150 mmol/l
Osmolarità	<ul style="list-style-type: none"> • SIADH porta l'osmolarità plasmatica <280 mmol/l
Emogas	<ul style="list-style-type: none"> • Segni di ipoperfusione: acidosi metabolica • pH diminuito • HCO₃⁻ diminuito • Base Excess aumentato • Lattati aumentati • PaCO₂, alterato specie se midollo allungato coinvolto • PaO₂ - se pneumotorace, contusione polmonare, atelectasia e polmonite ab ingestis
Coagulazione	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento di PT/aPTT

Figura 7 Alterazioni metaboliche in corso di TBI (Small Animal neurological Emergencies S Platt, L Garosi) SIADH= Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion [31]

Deve essere valutato lo stato coagulativo del politraumatizzato per la Trauma Associated Coagulopathy (TAC), condizione clinica che, a causa del "blood vicious cycle" (diluizione, acidosi e ipotermia), porta il paziente ad uno stato di ipocoagulabilità e iperfibrinolisi [29].

3.4.1 Biomarker di danno neuronale

Il Biomarker è una molecola che può essere oggettivamente misurata come indicatore di un processo fisiologico, patologico o di una risposta

ad un intervento terapeutico. In medicina veterinaria, i biomarkers sono stati utilizzati solo per correlare la necessità di intervento chirurgico in pazienti con ernie discali. Per quanto concerne il TBI, è stato solo segnalato l'innalzamento dei biomarkers dopo il trauma, ma senza definirne i valori soglia ai fini prognostici [56].

In medicina umana, sono stati eseguiti studi su diversi biomarkers, al fine di determinare in maniera più precisa la gravità del TBI, la prognosi e la necessità di CT in pronto soccorso. I più studiati sono i seguenti: S100B, Neuron-specific Enolase (NSE), Glial fibrillary acid protein (GFAP), Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) e Neurofilament light (NF-L). Di tutti questi biomarkers, anche se alcuni si sono dimostrati più specifici, l'unico relativamente sensibile è l'S100B [57].

S100B

La proteina B legante il calcio è una proteina intracellulare responsabile dell'omeostasi del calcio e messaggero secondario. Si trova negli astrociti, oligodendrociti e in alcune famiglie di neuroni del SNC che la rilasciano nel sangue in seguito a trauma cranico, indipendentemente dalla rottura della barriera emato-encefalica [57]. Una meta-analisi di 12 studi che coinvolgono 2466 persone con TBI lieve ha dimostrato una sensibilità del 97% nel rilevare lesioni successivamente verificate in CT [58]. Per questo motivo, l'American College of Emergency Physician ha stabilito che "in pazienti affetti da TBI lieve in assenza di lesioni extracraniche e livelli sierici di S100B > 0.10 µg/l misurati entro 4h dal trauma si può non eseguire una CT" [8].

La S100B misurata 30 ore dopo il trauma si è dimostrata anche in grado di predire l'outcome nei pazienti con TBI severo: pazienti con un S100B pari a 1 µg/L hanno avuto prognosi infausta, con 0.5 µg/L hanno avuto gravi disabilità, con 0.3 µg/L hanno avuto disabilità minori e con 0.25 µg/L hanno avuto un recupero completo [59]. Più studi hanno verificato che un innalzamento del valore sierico durante la permanenza in unità di terapia intensiva è indice di sviluppo di complicazioni neurologiche

secondarie [60]. Un altro studio ha, invece, correlato un valore sierico di S100B >0.5 µg/l allo sviluppo di danno secondario come infarto cerebrale o progressione dell'ematoma (fig. 8) [61].

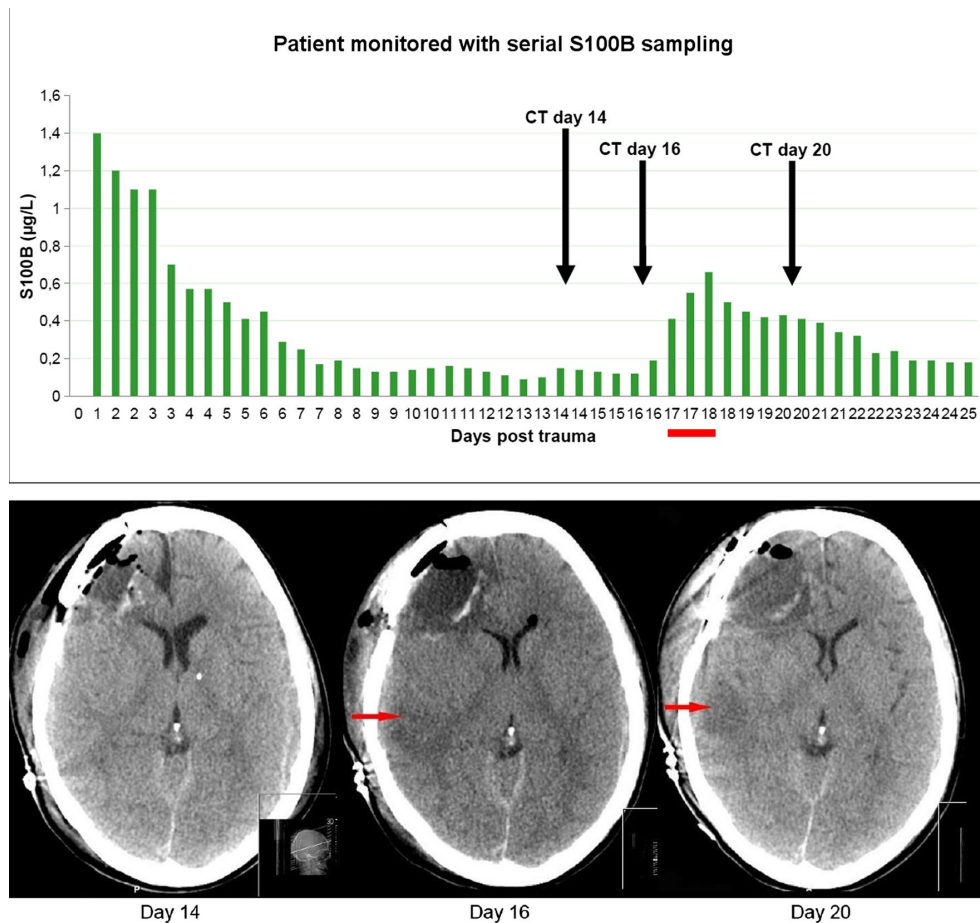


Figura 8 Monitoraggio di S100B in un paziente con TBI. Si noti l'iniziale abbassamento nei giorni dopo il trauma, successivamente (16-18gg) c'è un secondo picco di S100B che è correlato alla comparsa di un infarto nel lobo temporale destro [57].

Attualmente non esistono studi in veterinaria che definiscano i range di S100B nei nostri animali, ma visto che gli studi di medicina umana sono stati eseguiti anche sui cani (in commercio esistono degli ELISA-Kit specifici per S100B canina), è plausibile presupporre che si possa utilizzare gli stessi range di riferimento. L'utilizzo di questo biomarker non è ancora approvato in medicina umana per l'uso routinario, ma sempre più studi ne incoraggiano l'impiego [57]. Se verranno eseguiti studi in medicina veterinaria, il clinico avrà un valido strumento decisionale per l'esecuzione di una CT d'urgenza e per monitorare il decorso in terapia intensiva.

4. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La diagnosi di trauma cranico è basata primariamente su anamnesi e segni clinici di un problema neurologico intracranico. Esami aggiuntivi possono essere utili per confermare la localizzazione e l'estensione del danno. La diagnostica per immagini avanzata (CT o *Computed Tomography* e MRI o *Magnetic Resonance Imaging*) oltre ad avere un costo elevato, richiede che il paziente sia in anestesia generale e ciò può destabilizzare il paziente con TBI il cui rischio anestesiológico è alto. Dovrebbe quindi, essere riservata a pazienti che non rispondono alle terapie, a quelli il cui stato neurologico peggiora nonostante una terapia intensiva e a quelli che presentano deficit focali o lateralizzati (in quanto suggeriscono emorragie extrassiali) [29, 31]. Infatti, lesioni significative del cervello possono verificarsi anche in assenza di ematomi o fratture del cranio. La diagnostica per immagini avanzata può essere usata per valutare fratture, emorragie e lesioni parenchimali, fermo restando che un paziente con gravi segni neurologici può non mostrare alterazioni alla CT o MRI [31].

4.1 Radiografia

La radiografia del cranio può mostrare fratture della calotta cranica, ma non fornisce nessuna informazione sul parenchima cerebrale [30, 31]. Un accurato posizionamento spesso richiede l'anestesia che è rischiosa nei pazienti traumatizzati; inoltre l'interpretazione della lastra è difficoltosa a causa dell'irregolarità delle ossa craniche [31]. L'indagine radiografica non deve limitarsi al cranio, ma comprendere anche colonna vertebrale, torace ed addome in modo da escludere la presenza di altre lesioni pericolose per la vita [3, 8, 31]. Risulta evidente che l'uso delle immagini radiografiche è importante nella valutazione secondaria, ma che ai fini diagnostici del TBI ha un valore pressoché nullo.

4.2 Ecografia

Gli ultrasuoni non sono in grado di attraversare facilmente lo spesso osso della calotta cranica e, quindi, l'esame ecografico risulta di difficile applicazione. Tuttavia, l'ecografia può essere usata per valutare il parenchima cerebrale attraverso le fratture ossee [31].

L'ecodoppler può essere utilizzato per identificare il flusso sanguigno e indirettamente valutare la presenza di ipertensione intracranica tramite l'arteria basilare. In uno studio effettuato sul cane, Werner e al. (1995) hanno dimostrato che quando la CPP scende sotto la soglia ischemica (MAP di 31 ± 7 mmHg), c'è la scomparsa del flusso diastolico nell'arteria. Inoltre, hanno constatato che ad una MAP compresa tra 59 e 18 mmHg, si verifica l'arresto circolatorio del 50% della circolazione cerebrale [62]. Ciò indica che l'ischemia cerebrale locale si verifica in un ampio range di MAP e quindi il solo monitoraggio della MAP non è sufficiente per evitarla. In medicina umana il TCD (*Transcranial Doppler*) è ormai un esame di routine in pronto soccorso e permette di valutare numerose condizioni cliniche: ischemie cerebrali, vasospasmo, monitoraggio in neuro-terapia intensiva, morte cerebrale e ipertensione intracranica. Per questo motivo sono state mappate tutte le arterie cerebrali principali con le relative velocità di flusso. In medicina veterinaria esistono pochi studi e un solo studio di Seo M e al del 2005, anche se su una popolazione campione ridotta, ha calcolato il valore fisiologico di RI (Resistive Index, cioè la differenza tra velocità di picco sistolica e velocità diastolica, diviso la velocità di picco sistolica) sulla RCA (Right Cranial Artery) e CCA (Caudal Cerebral Artery). È risultato che l'RI è pari a 0.55, ma nei cuccioli è più elevato fino alla completa chiusura delle fontanelle [63]. Un innalzamento di questo indice in medicina umana è correlato ad un'ostruzione distale del vaso mentre un suo abbassamento è correlato ad un'ostruzione prossimale del vaso [64]. Uno studio di Fukushima U e al del 2000, eseguito sul cane ha dimostrato che in corso di morte cerebrale e ipertensione

intracranica la forma delle onde del doppler pulsato a livello dell'arteria basilare è identica a quella dei pazienti umani in analoghe condizioni cliniche [64, 65]. Esistono due tipi di onde correlate all'ipertensione intracranica: l'avanzamento del flusso sistolico uguale al flusso diastolico retrogrado, "to and fro" (fig. 9), che porta un avanzamento minimo del sangue e l'assenza di flusso diastolico, "no diastolic flow" (fig. 10) [65]. In medicina umana sono stati validati dei parametri per definire l'assenza di flusso diastolico ovvero durata ridotta del picco sistolico $<200\text{ms}$ con velocità di picco sistolico $<50\text{ cm/s}$ [64]. Un recente studio del 2018 ha dimostrato che nel cane l'unico parametro sensibile è il rapporto tra la velocità sistolica media (S_m) e la velocità diastolica media (D_m), un valore >1.63 è indice di ipertensione intracranica, mentre RI e PI (Pulsatility Index) risultano non sensibili (Fig. 11) [66]. Da questi studi emerge che il TCD sull'arteria basilare è un esame rapido e non invasivo, utile per diagnosticare l'ipertensione intracranica e che può essere un valido strumento per il medico d'urgenza qualora la diagnostica per immagini avanzata non fosse disponibile o il paziente risulti troppo instabile per un'anestesia generale. La valutazione di altre arterie cerebrali tramite TCD risulta ancora troppo povera di dati per poter essere considerata.

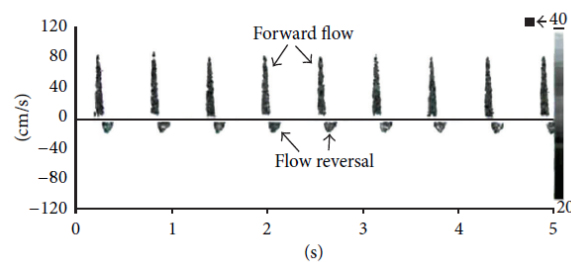


Figura 9 TCD pulsato a livello dell'arteria basilare, con il pattern caratteristico "to and fro" [64]

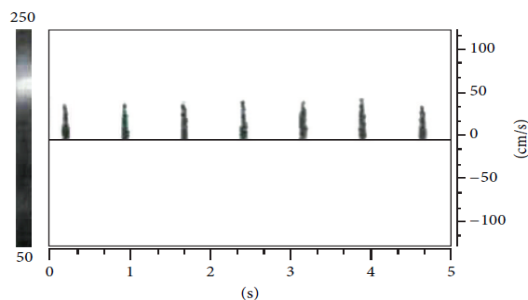


Figura 10 TCD a livello dell'arteria basilare, con il pattern caratteristico "No diastolic flow" [64]

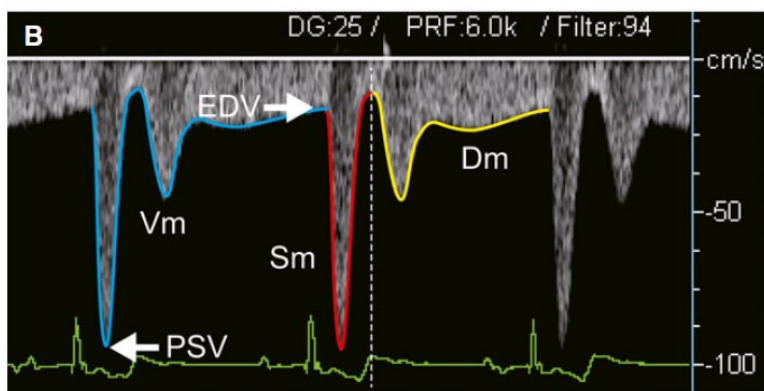


Figura 11 TCD a livello dell'arteria basilare con misurazione delle velocità di picco e medie del flusso sistolico e diastolico indicate dalle frecce [66] Systolic mean velocity (Sm), Diastolic mean velocity (Dm), Peak systolic velocity (PSV), End diastolic velocity (EDV), Mean velocity (Vm) [66]

4.3 Tomografia assiale computerizzata

L'utilizzo della diagnostica per immagini avanzata permette la caratterizzazione anatomica di fratture, ematomi, contusioni, erniazione, danno assonale diffuso, ischemia cerebrale e edema cerebrale, facilitando la scelta della terapia ottimale. La tomografia assiale computerizzata (CT-Scan) permette un esame più accurato delle ossa rispetto alla radiografia oltre alla possibilità di eseguirne la ricostruzione 3D [31]. È senza dubbio preferita in medicina d'urgenza perché non sempre necessita di anestesia generale, per la rapidità e per il costo contenuto rispetto alla RMI nell'identificazione di emorragie intra ed extra-assiali che necessitano trattamento medico o chirurgico immediato [5, 10, 67]. Risulta, però, poco sensibile a lesioni non emorragiche come contusioni corticali e danno assonale traumatico senza emorragie [24]. Le emorragie nella fase acuta appaiono

iperdense, con il passare del tempo la densità della lesione diminuisce di pari passo con la formazione del coagulo, risultando ipodensa [24]. L'esecuzione di una CT total body, inoltre, permette di valutare lesioni sistemiche senza la necessità di maneggiare il paziente, cosa invece necessaria nell'esecuzione di proiezioni radiografiche [5, 68].

In uno studio del 2016 su 27 cani con TBI e sottoposti a CT entro le 48h dal trauma, è emerso che l'89% mostrava lesioni craniche, di questi ultimi il 59% presentava emorragie intra-assiali (75%) ed extra-assiali (25%) [69]. La seconda lesione più rappresentata nei soggetti affetti da lesioni craniche (44%) era l'asimmetria ventricolare. Si è visto che i cani senza evidenza di sanguinamento avevano 23 volte più probabilità di sopravvivere [69]. Quelli senza asimmetria ventricolare, invece, avevano 7 volte più probabilità di sopravvivere, anche se tale reperto può essere accidentale e non significativo nelle razze toy [69]. Altro dato emerso dallo studio è che i cani con lesioni infratentoriali avevano prognosi peggiore [69]. In questo studio, il 70% dei pazienti è sopravvissuto almeno per 6 mesi dopo il trauma, il 10% è stato eutanassato e il restante 20% è morto durante l'ospedalizzazione. La tempestività di esecuzione della TAC consente di discriminare precocemente tra lesioni ad esito infausto e lesioni con prognosi favorevole in caso di trattamento adeguato, oltre che aggiungere dati utili al clinico per emettere una prognosi [69]. Attualmente non esistono scale di valutazione che correlino le lesioni viste alla CT con la prognosi.

In medicina umana esistono, tuttavia, degli algoritmi decisionali finalizzati a identificare i casi in cui la CT sia necessaria per identificare lesioni intracraniche occulte. I due algoritmi basati sull'evidenza più comunemente utilizzati sono la Canadian TC Head Rule e i New Orleans Criteria (tabella 1), e qualora sia presente uno o più delle condizioni citate, la CT è indicata. Entrambi sono stati validati e hanno una sensibilità del 100% per l'individuazione dei pazienti che

necessitano l'intervento neurochirurgico, ma una specificità limitata (rispettivamente 37% e 5%) [8].

New Orleans Criteria	Canadian CT Head Rule
Cefalea	GCS<15 a 2 ore
Vomito	Sospetta frattura del cranio esposta o depressa
Età >60 anni	Età> 65 anni
Intossicazione	Più di un episodio di vomito
Amnesia anterograda permanente	Amnesia retrograda >30 min
Lesioni traumatiche sopra la clavicola	Dinamica pericolosa
Convulsioni	Segni di frattura del basicranio

Tabella 1 New Orleans Criteria Vs Canadian CT Head Rule

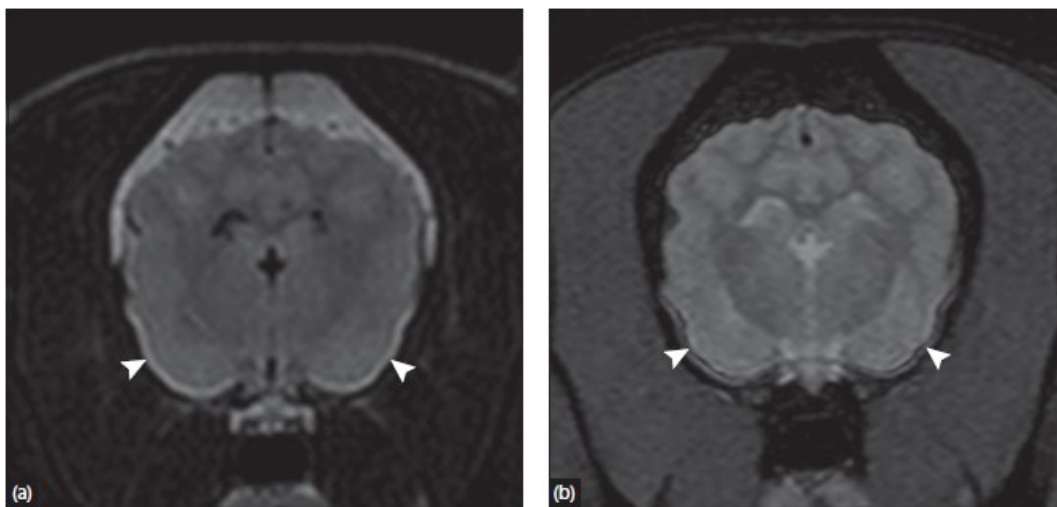
Uno studio in medicina umana ha valutato 1101 pazienti colpiti da TBI lieve con un punteggio GCS (Glasgow Coma Scale) di 14 o 15 e circa il 2% dei pazienti non colpiti da perdita di coscienza aveva una lesione intracranica e lo 0.6% è stato sottoposto a intervento chirurgico [8, 70].

Sulla base dei dati esposti, l'American College of Emergency Physicians [71] ha sinteticamente stabilito che tutti gli adulti con GCS<15 al momento della valutazione devono essere sottoposti a CT. Anche se il TBI è lieve, con o senza perdita di coscienza, il paziente deve essere sottoposto a CT se, presenta una delle seguenti caratteristiche: deficit neurologici focali, più di due episodi di vomito, cefalea moderata o severa, età> 65 anni, segni di frattura del basicranio, coagulopatia o segni di convulsioni post-traumatiche [8, 71].

4.4 Risonanza magnetica nucleare

La risonanza magnetica nucleare (RMI) presenta maggiore sensibilità rispetto alla CT per i tessuti molli ed è preferita per l'analisi dell'encefalo, specialmente per la fossa caudale (fig. 12). È in grado di rilevare anche lesioni non emorragiche oltre che fornire dati sulla prognosi [31, 39]. Platt e al. (2014) ha evidenziato che cani con fratture del cranio, erniazione cerebrale (fig.13 e 14) ed aumento delle

dimensioni delle lesioni cerebrali abbiano un MGCS basso al triage e nel follow-up, indicandone quindi una prognosi peggiore [39]. Un altro studio del 2015 ha evidenziato che nei cani con TBI, la T2-Weighted e il FLAIR danno le informazioni diagnostiche più precise, e che i cani con lesioni nella fossa caudale, nella fossa rostrale o su entrambe hanno outcome peggiore [72]. Anche se la CT risulta più sensibile alle fratture, attraverso la Short Tau Inversion Recovery o STIR (soppressione del segnale del grasso) e le sequenze di gradiente Echo, è possibile ottenere una buona visualizzazione delle ossa (Fig. 14). Di contro, la RM è un esame lungo che richiede anestesia generale protratta, condizione che un politraumatizzato non sempre può sopportare. Per questo motivo è la diagnostica per immagini avanzata di scelta per valutare il decorso del paziente e la responsività o meno alla terapia [30, 73].



*Figura 12 Ematoma subdurale in un Bulldog francese di 3 anni arrivato con dolore e insorgenza acuta di crisi dopo una caduta. (a) L'immagine T2-FLAIR mostra iperintensità simmetrica a forma di mezzaluna adiacente ai lobi piriformi e si estende dorsalmente bilateralmente (punte di freccia). (b) Sull'immagine T2 * W, un sottile artefatto periferico di sensibilità delimita la subdurale lesione dal tessuto adiacente (punte di freccia) [74].*

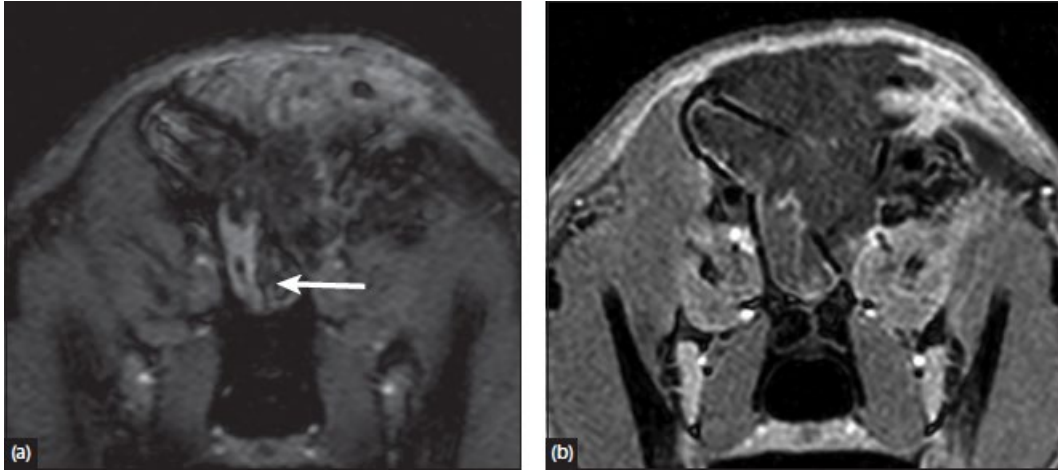


Figura 13 Emorragia intraparenchimale e fratture del cranio in un Fox Terrier di 5 anni dopo essere stato investito da un'auto. (a) immagine T2 * W si notano degli artefatti bilaterali associati ai bulbi olfattivi, che sono indici di emorragia marcatamente più grave a sinistra (freccia). Anche le fratture del cranio e il gonfiore del tessuto molle sottocutaneo sono evidenti. (b) un post-contrasto 3D T1W faded recalled echo, ottenuta allo stesso livello consente una migliore visualizzazione delle fratture del cranio con i frammenti fratturati e spostati che formano strutture ipointense lineari [74].

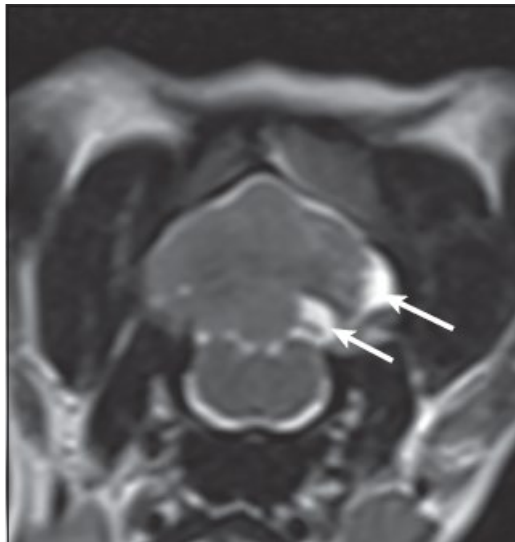


Figura 14 Immagine T2W trasversale caudale della testa in un cane di 2 anni dopo trauma cranico. Si notano i difetti parenchimali superficiali con accumulo di liquido isointenso al posto del CSF, contusione cerebellare ed erniazione ('hydrocephalus ex vacuo') (freccie) [74].

5. TRATTAMENTO

Per la corretta gestione terapeutica di un paziente con TBI, è necessario considerare sia il comparto intracranico che quello extracranico. Le priorità del trattamento extracranico includono il controllo di ventilazione, ossigenazione e pressione arteriosa; le priorità intracraniche invece mirano al controllo della pressione intracranica e dell'attività metabolica cerebrale.

5.1 Trattamento preospedaliero

Una precoce e appropriata gestione può avere un impatto importante sull'outcome finale del paziente. Come ampiamente spiegato nel terzo capitolo, il fattore tempo è fondamentale nel trattamento del traumatizzato, per questo motivo in medicina umana si parla di PHTLS (*Peri-Hospital Trauma Life Support*) ovvero quell'insieme di manovre standard che i soccorritori eseguono al momento dell'arrivo sul luogo dell'incidente. All'interno della Golden Hour ci sono i "10 minuti di Platino" cioè il tempo massimo in cui i soccorritori devono prestare le cure sul campo e decidere se applicare una strategia "*scoop and run*" ("*carica e vai*") oppure "*stay and play*" ("*stai e fai*"); la scelta strategica si basa sulle linee guida del PHTLS. In medicina veterinaria tutto ciò è ad uno stadio "embrionale". L'unico studio che correla tempestività di intervento e percentuale di successo dell'intervento è relativo a 29 cani militari feriti durante l'operazione Enduring Freedom (Afghanistan) e Operation Iraqi Freedom (Iraq), e tratta essenzialmente solo ferite da arma da fuoco. Tuttavia, da questo studio risulta che tutti i cani sopravvissuti (12/29) hanno ricevuto cure sul posto da personale qualificato e sono ritornati in servizio in un arco di tempo medio di 58 giorni [75]. Attualmente la tempestività di intervento è lasciata all'operosità di associazioni locali che si occupano del soccorso di animali traumatizzati (domestici e non) ma non hanno nessuna linea guida scientifica e nessuna procedura standard se non quelle indicate dalla stessa associazione. Nel 2016 è stato pubblicato il primo articolo

che riporta delle raccomandazioni basate sulle linee guida umane, sulla letteratura veterinaria e sulle opinioni professionali degli autori [76]. Le linee guida sviluppate dal VetCOT nel 2018 comprendono un elenco di 17 condizioni cliniche suddivise in tre categorie: manovre da eseguire entro 20 min dall'evento, manovre da eseguire 20 min o più dopo l'evento da personale non medico e manovre da eseguire 20 min o più dopo l'evento da personale medico.

Per quanto riguarda il trauma neurologico viene considerato sia il TBI che gli SCI (Spinal Cord Injury) e le linee guida descritte sono valide per entrambi [76]. Di seguito sono riportate le linee guida dell'articolo.

5.1.1 Manovre da eseguire entro 20 minuti dal trauma

- Controllare le emorragie, se presenti;
- Controllo delle vie aeree in caso di ostruzione delle vie aeree superiori o paziente comatoso;
- Trasportare il paziente con la testa inclinata di 15-30° al fine di facilitare il ritorno venoso e rimuovere collari o pettorine;
- Somministrare ossigeno durante il trasporto (se disponibile);
- Immobilizzare l'animale in decubito laterale con la testa in linea con il torace; ciò non deve essere fatto se il movimento del collo risulta difficoltoso, se causa alterazione dello stato di coscienza o difficoltà respiratorie;
- Se l'animale presenta convulsioni, cercare di proteggere la testa con asciugamani o simili;
- Se non cosciente, iniziare le procedure BLS (*Basic Life Support*), ma ciò non deve assolutamente ritardare il trasporto in pronto soccorso.

5.1.2 Manovre da eseguire 20 minuti dopo il trauma

- Somministrare ossigeno in flow-by ad un flusso di 50-100 ml/kg/min;
- Registrare i parametri vitali: FC, FR, TRC, colore delle mucose, polso e temperatura ogni 5-15 min e MGCS ogni 15-30 min;

- Se presenti convulsioni, cercare di mantenere l'animale a 39.7°C;

5.1.3 Manovre da eseguire 20 minuti dopo il trauma da personale medico

- Mantenere SpO₂>92%, non inserire cannule naso-faringee (rischio di aumento ICP e danneggiamento del cervello se presenti fratture del basicranio);
- Se i parametri respiratori sono instabili, intubare e mantenere un EtCO₂ di 35-40 mmHg e un FR di 8-10 atti/min con tempo di inspirazione di 1 sec; se presente rischio di erniazione cerebrale→ iperventilazione con EtCO₂ di <30mmHg e FR 20-25 atti/min;
- NIBP (Non-Invasive Blood Pressure) mantenere MAP>80 mmHg e pressione arteriosa sistolica >100 mmHg;
- Ottenere almeno un accesso venoso o intraosseo, somministrare soluzioni ipertoniche (HTS, Hypertonic Saline) al 3-7.5 % a 2-5 ml/kg oppure colloidi 5 ml/kg; se sono disponibili solo cristalloidi infonderli in bolo a 10 ml/kg ma non superare i 20-25 ml/kg di volume infuso;
- Monitorare MGCS ogni 5 min per identificare una possibile erniazione cerebrale;
- Trattare le convulsioni con benzodiazepine come prima scelta: diazepam IV (0.5 mg/kg) o intrarettale (1 mg/kg), midazolam IV o IM o intranasale (0.5 mg/kg), lorazepam IV/IM/intranasale (0.2 mg/kg); come seconda scelta, levetiracetam (Keppra) IV (30-60 mg/kg) per lo status epiletticus;
- Monitorare la glicemia e mantenerla tra i 70-100 mg/dL;
- Analgesia con fentanyl o morfina.

In sintesi, come da linee guida umane bisogna prevenire ed eventualmente trattare aggressivamente l'ipotensione e l'ipossia [3, 8].

5.2 Trattamento in pronto soccorso

Il primo obiettivo del trattamento è il mantenimento di un'adeguata perfusione e ossigenazione cerebrale che si raggiunge ottimizzando il volume intravascolare e la ventilazione. È fondamentale prevenire il danno secondario riconoscendo e trattando ipoperfusione, ipercapnia, ipossia, iperglicemia, ipertermia e anemia, tutte condizioni che peggiorano l'outcome del paziente [3, 8]. È necessario trattare e riconoscere l'aumento della ICP eventualmente programmando l'intervento neurochirurgico di evacuazione di masse intracraniche e trattare altre lesioni potenzialmente mortali.

La pressione sistolica $<90\text{mmHg}$ e l'ipossia ($\text{PaO}_2 < 60\text{ mmHg}$) sono associate ad un aumento del 150% del rischio di morte in medicina umana [3, 8, 77].

5.2.1 Vie aeree e ventilazione

Ogni situazione capace di compromettere la ventilazione deve essere trattata. Condizioni come pneumotorace, contusione polmonare e polmonite *ab ingestis* possono rendere la ventilazione inefficace. Il mantenimento di valori normali di ossigenazione e ventilazione sono gli obiettivi del trattamento mentre l'iperossigenazione e l'iperossiemia possono peggiorare il danno da ri-perfusione e vanno evitate [3, 37, 5].

L'arresto respiratorio e l'ipossia sono due condizioni comuni in corso di trauma cranico severo [3, 5, 6, 11, 17]. La prima cosa da fare è assicurare la pervietà delle vie aeree, che vanno liberate da corpi estranei o da fratture maxillo-facciali che possono provocarne l'ostruzione. Deve essere subito somministrato ossigeno con $\text{FiO}_2 > 60\%$ in flow-by [29] evitando l'utilizzo di cannule nasali. Qualora queste fossero l'unica possibilità, il sondino non deve essere fatto passare oltre il canto mediale in quanto in caso di frattura del basicranio potrebbe esserci comunicazione con la volta cranica; inoltre l'inserimento può causare tosse o starnuti generando un aumento dell'ICP [8]. Se compare vomito porre il paziente in decubito laterale e

aspirare in faringe. L'ossigenazione deve essere valutata attraverso un pulsossimetro o ancora meglio tramite un emogas arterioso: l'obiettivo è mantenere la saturazione oltre il 94% e la PaO₂ sopra gli 80 mmHg [30]. Le linee guida dell'ATLS prevedono l'intubazione endotracheale se il paziente è in stato comatoso o con un GCS <9 [3, 8] al fine di proteggere le vie aeree. Gli ultimi studi in veterinaria, invece, affermano che se il paziente non è in grado di mantenere i sopracitati parametri di ossigenazione o se presenta sforzo respiratorio, deve essere intubato e ventilato a pressione positiva (IPPV) [29, 30]. Uno studio del 2002 condotto su pazienti umani con TBI severo non ha dimostrato nessuna riduzione della CPP e incremento dell'ICP in pazienti sottoposti a IPPV con PEEP (fino a 15 mmH₂O) per aumentare l'ossigenazione [78]. Nell'uomo, laddove vi sia un sanguinamento importante o l'impossibilità di accedere alle vie aeree, è indicato eseguire un accesso chirurgico tramite cricotiroidotomia. In medicina veterinaria, si potrebbe prevedere una tracheostomia [8]. Imperativo è mantenere la stabilità del rachide cervicale durante l'intubazione per prevenire danni mielinici, fino a quando non si esclude una lesione al rachide. Attualmente esistono in commercio dei collari cervicali che immobilizzano il rachide e il loro impiego potrebbe aiutare a ridurre lesioni iatrogene durante le procedure di pronto soccorso.

La ventilazione deve essere valutata non solo con la pulsiossimetria, ma soprattutto tramite emogas analisi o capnografia. Il campione arterioso risulta essere il gold standard per valutare la PCO₂ ma può essere sostituito da un campione venoso qualora la perfusione tissutale sia buona. Il valore di PvCO₂ è solitamente inferiore di 2-5 mmHg rispetto a quello di PaCO₂ [3].

La PaCO₂ è il parametro che determina il CBF. Una sua diminuzione causa vasocostrizione cerebrale [5]: valori <30mmHg causano eccessiva vasocostrizione e, di conseguenza, ischemia cerebrale. Al contrario, in caso di danno al centro del respiro, eccessiva sedazione,

dolore toracico od ostruzioni delle vie aere si generano valori troppo elevati di PaCO₂ (>45 mmHg) che causano eccessiva vasodilatazione e incremento dell'ICP [79, 80]. L'iperventilazione profilattica non è più raccomandata [81, 82] perché causa vasocostrizione e ischemia cerebrale che peggiorano il danno secondario. L'abbassamento della PaCO₂, inoltre, causa alcalosi che sposta a sinistra la curva di dissociazione dell'emoglobina riducendone la capacità di cedere ossigeno [5]. Per questo motivo, l'iperventilazione deve essere usata solo nel breve periodo per ridurre l'ICP aumentata, anche se in medicina umana viene evitata nelle prime 24 h dopo il trauma perché causa una eccessiva riduzione del CBF [5, 3, 8]. Le ultime linee guida raccomandano il mantenimento della normoventilazione con valori di PaCO₂ compresi tra 35-40 mmHg [5] e di EtCO₂ compresi tra 30-35 mmHg [29].

5.2.2 Circolazione

Nelle regioni cerebrali lesionate caratterizzate da flusso sanguigno ridotto, l'ipotensione che segue al trauma porta ad ischemia che amplifica la cascata neurotossica e aumenta l'edema cerebrale. Essendo spesso il paziente con trauma cranico un politraumatizzato è ipoteso e, quindi, a rischio di shock emorragico, una causa comune di morte nel trauma [8]. Emorragie fino al 30% del volume totale di sangue possono essere associate a semplice tachicardia e riduzione della pressione differenziale, ma possono evolvere rapidamente in ipoperfusione grave e shock conclamato se non trattate rapidamente [3, 8]. È molto importante porre attenzione ai farmaci che assume l'animale perché alcuni possono fuorviare la valutazione: i β-bloccanti, per esempio, possono mascherare i segnali predittivi precoci di shock [8]. È necessario identificare e controllare le emorragie esterne applicando compressione diretta con un bendaggio occlusivo o emostatico. Il QuickClot Combat Gauze (fig.15 sinistra) è un bendaggio emostatico in rayon e poliestere impregnato di caolino, sicuro ed

efficace nel controllo delle emorragie venose e arteriose ormai largamente impiegato in medicina umana [83]. Non esistono in letteratura studi relativi al cane o al gatto, ma potrebbero rappresentare in futuro un'alternativa al bendaggio occlusivo classico. Per lesioni sanguinanti delle estremità è possibile applicare un laccio emostatico o un torquinet (fig.15 destra). In medicina umana, l'utilizzo aggressivo del torquinet durante le ultime guerre ha ridotto il tasso di mortalità per emorragia di un arto dal 9% della guerra del Vietnam al 2% della guerra in Iraq [84]. Si applica sulla cute 5-8 cm sopra la lesione e si stringe fino a far scomparire il polso periferico. Non deve essere rimosso fino a che le manovre di rianimazione non hanno dato esito positivo. Happenstall e al. hanno dimostrato che il posizionamento del torquinet nel cane non crea danni da ischemia fino a 90 min; se è necessario un tempo di posizionamento maggiore, dopo ogni ora deve essere rilasciato per 10 min [85].



Figura 15 Quick Combat Gauze a sinistra e torquinet a destra [3]

Acido tranexamico e acido ϵ -amminocaproico

L'acido tranexamico (TXA) è un antifibrinolitico utilizzato nell'uomo per ridurre le perdite ematiche dopo un intervento chirurgico e il sanguinamento dopo un trauma. Esso previene il clivaggio della plasmina e la degradazione della fibrina. Uno studio (CRASH-2) su più di 20000 pazienti umani ha riportato una riduzione del rischio di decesso per sanguinamento dal 15% al 10% [86]. Un altro studio

(CRASH-3 trial) del 2018 eseguito su 13000 pazienti con TBI, ha fornito evidenze positive sull'efficacia del TXA nei pazienti con TBI [87]. Il TXA può ridurre del 32% la mortalità per emorragia se somministrato entro 1h dal trauma e del 21% se somministrato entro le 3h senza significativi effetti collaterali. La somministrazione di TXA dopo le 3h dal trauma risulta meno efficace e potenzialmente dannosa [88]. Mentre in medicina umana la diminuzione del rischio di morte nella fase precoce del trauma è evidente, in medicina veterinaria è meno palese. Uno studio del 2015 ha dimostrato che la somministrazione di TXA nel cane sano è sicura (bolo a 10 mg/kg seguito da CRI a 10 mg/kg/h), e che boli somministrati troppo velocemente o a dosaggi superiori possono causare vomito. I risultati hanno dimostrato la capacità protrombotica del TXA con miglioramento della coagulazione nei cani e, quindi, un effetto clinico sul sanguinamento, ma non sono state rilevate capacità antifibrinolitiche, anche se gli autori stessi imputano la causa alla strumentazione utilizzata [89]. In campo clinico, nel 2018, è stato pubblicato un case report dall'università di Zurigo relativo a un cane di 4 anni politraumatizzato, che presentava coagulopatia acuta da trauma, diagnosticata tramite tromboelastografia, con ipocoagulabilità e iperfibrinolisi. La somministrazione di 40 mg/kg IV di TXA un'ora dopo il trauma ha risolto la coagulopatia in 24 h [90]. Al fine di dimostrare la reale efficacia del TXA, l'università di Cornell ha iniziato un trial clinico (<https://www.vet.cornell.edu/hospitals/clinical-trials/using-new-drug-treat-dogs-excessive-bleeding-due-trauma>), che quando concluso dovrebbe dare indicazioni sulla reale utilità o meno di questa molecola nei pazienti veterinari.

L'acido ϵ -amminocaproico (EACA) è un farmaco simile al TXA ed è stato somministrato a cani con diverse condizioni cliniche che compromettevano l'emostasi, sia in ospedale sia come terapia a casa (versamento pericardico [91], emo-addome, insufficienza epatica [92],

masse sottocutanee sanguinanti ed epistassi). L'EACA è stato somministrato per limitare l'uso di emoderivati e per controllare l'emorragia acuta. Nei cani con sanguinamento attivo, è raccomandato un dosaggio da 50 a 100 mg/kg per via orale o per via endovenosa ogni sei ore [93, 94, 95].

5.2.3 Posizionamento del paziente

Un lieve innalzamento della testa compreso tra i 15° e i 30° riduce il volume ematico cerebrale, diminuendo così l'ICP e aumentando la CPP senza influenzare la MAP e l'ossigenazione cerebrale [5, 37, 96]. Nei pazienti veterinari, l'uso di un pannello rigido permette di evitare la flessione del collo e l'occlusione delle vene giugulari, evento che potrebbero portare ad un aumento dell'ICP (fig. 16). Poiché è d'obbligo mantenere una pressione arteriosa al di sopra dei valori indicati dalle linee guida (>90 mmHg), l'elevazione del capo di 30° può ridurre la pressione arteriosa media cerebrale di 10-15 mmHg e aumentare la CPP ($CPP = MAP - ICP$ per cui la diminuzione dell'ICP aumenta la CPP, ma la riduzione della MAP in caso di ipotensione riduce la CPP) [8, 97]. L'elevazione del collo può essere sicura anche in caso di mancati accertamenti a carico della colonna cervicale, se il movimento del collo è protetto [8].

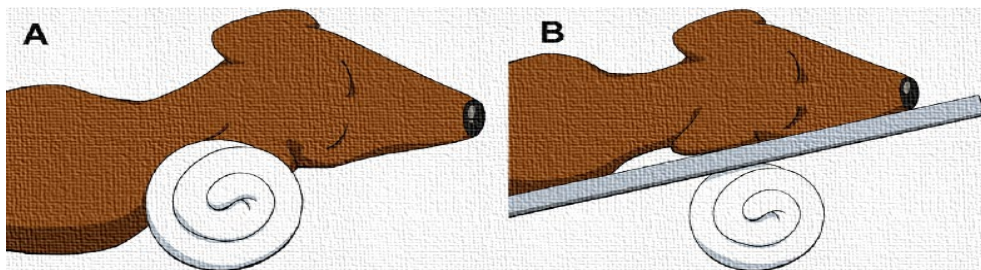


Figura 16 (A) Elevazione della testa non appropriata utilizzando un asciugamano arrotolato, ciò può causare la flessione del collo che, comprimendo le vene giugulari, aumenta la pressione intracranica per diminuito drenaggio. (B) Una tavola rigida consente l'elevazione della testa senza rischio di compressione delle vene giugulari [5].

5.2.4 Controllo glicemico

Nei pazienti umani, l'iperglicemia porta ad un aumento della mortalità e della durata di ricovero ospedaliero e a un peggior outcome

neurologico perché accelera la progressione del danno secondario [8, 98]. Studi sperimentali sul gatto e studi clinici nell'uomo con TBI hanno rilevato alte concentrazioni sieriche e urinarie di catecolamine, glucagone e cortisolo dopo il trauma [99, 100]. Per questo motivo è stato dedotto che la risposta adrenergica successiva al trauma sia la causa dell'iperglicemia e non sia solo correlata allo stress dell'ospedalizzazione in quanto nel gruppo di controllo i valori di glicemia erano sensibilmente più bassi [48, 101]. In veterinaria gli studi confermano che l'iperglicemia è associata alla gravità del TBI, ma non si evidenzia una correlazione con l'outcome del paziente [48]. La glicemia è stata valutata 1h dopo il trauma ed è risultato che nel cane valori di glucosio di 145 mg/dl erano associati a TBI lieve, 160 mg/dl a TBI moderato e 242 mg/dl a TBI severo; nel gatto invece la glicemia era rispettivamente di 150, 222 e 219 mg/dl [48]. Attualmente gli studi in medicina umana non sono stati in grado di dimostrare che la terapia intensiva insulinica (IIT) (mantenimento della glicemia tra gli 80-120 mg/dL) dia risultati prognostici migliori di quella convenzionale (mantenimento della glicemia <150 mg/dL). Trials clinici hanno, infatti, mostrato un aumento della mortalità a 90gg dal trauma nel gruppo IIT (36% contro 33% della convenzionale) [102]. Questo è probabilmente dovuto ai maggiori episodi di ipoglicemia (<60 mg/dL) indotti dalla IIT (62% contro 11% della convenzionale), condizione clinica che risulta essere associata a prognosi infausta [102, 103]. In medicina veterinaria non ci sono studi che hanno analizzato la gestione della glicemia nel paziente con TBI, per cui si seguono le linee guida umane, ovvero mantenere una glicemia tra i 100-180 mg/dL [3, 8].

5.2.5 Fluidoterapia

Non è ancora chiaro quale fluido sia il migliore per la rianimazione in corso di TBI. Gli obiettivi del trattamento sono quelli di risolvere ipovolemia e ipotensione, prevenire l'innalzamento della ICP e mantenere un adeguato CBF. Non bisogna mai disidratare il paziente

per ridurre l'edema cerebrale. La rianimazione ipotensiva è spesso utilizzata nel politraumatizzato ma è inappropriato in corso di TBI [5]. Le linee guida umane raccomandano il mantenimento di SBP >90 mmHg e una MAP >80 mmHg [3, 8]. In un cervello sano la barriera emato-encefalica regola finemente i cambiamenti di volume intracranico, ma in corso di trauma, la sua funzione viene a mancare causando edema vasogenico e citotossico, rendendo il cervello molto sensibile al sovraccarico di volume [5]. La gestione della fluidoterapia risulta maggiormente complicata dalla mancanza di monitoraggio diretto della ICP [37].

Il tipo di fluidi e la velocità di infusione (rate) dipendono da condizioni cliniche del paziente, PCV, TP, elettroliti e stato acido-base. La fluidoterapia d'emergenza è indicata qualora si presentino segni clinici di shock causati da una diminuzione assoluta o relativa del volume ematico circolante. L'obiettivo di questa fase è quello di ristabilire un adeguata distribuzione d'ossigeno e nutrienti ai tessuti: questo dovrebbe avvenire entro 1-2 h dall'inizio del trattamento [31]. I pazienti anemici devono essere trattati con sangue intero o globuli rossi per mantenere un'adeguata ossigenazione arteriosa: l'end-point della trasfusione è la normalizzazione dei parametri di perfusione e una saturazione di ossigeno venosa centrale >70% [37]. I pazienti che presentano coagulopatie devono essere sottoposti a trasfusione di plasma fresco, mentre quelli che non rispondono alla rianimazione volemica, devono essere trattati con vasopressori [37].

Cristalloidi Isotonici

La dose raccomandata è 20 ml/kg nel cane e 15 ml/kg nel gatto, somministrata in 15-30 min. Il fluido maggiormente indicato nel TBI è la soluzione fisiologica (NaCl 0.9%) perché contiene meno acqua libera (concentrazione di sodio 154 mEq/L) ed è quindi meno probabile che contribuisca all'edema cerebrale. Di contro la somministrazione di volumi elevati di soluzione fisiologica ha effetto acidificante e peggiora

lo squilibrio acido-base, per questo motivo e meglio preferire soluzioni di Ringer lattato o acetato come fluidi rianimatori. Uno studio del 2005 ha dimostrato che le soluzioni isotoniche si ridistribuiscono dallo spazio intravascolare a quello interstiziale molto rapidamente: dopo 30 min è presente nel letto vascolare solo il 35% del volume infuso e dopo 4 h solo il 18% [104].

Salina ipertonica (HTS)

La soluzione salina ipertonica (HTS) ha diversi vantaggi in corso di TBI. Aumenta velocemente l'osmolarità del sangue e ne riduce la viscosità, causa l'espansione del volume intravascolare che porta a un miglioramento della gittata cardiaca e della pressione sanguigna permettendo quindi la somministrazione di volumi ridotti, ha probabilità ridotta di attraversare la BBB e migliora il CBF regionale riducendo l'edema dell'endotelio e modulando le vie neuroinfiammatorie [105, 106, 107]. In aggiunta presenta effetti immunomodulatori riducendo l'attivazione dei neutrofili, la stimolazione linfocitica e la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte dei macrofagi [30]. Ci sono anche evidenze che migliori la funzione miocardica e causi vasodilatazione coronarica, migliorando la funzionalità cardiaca [108]. Per quanto rapido sia l'aumento di volume in risposta alla somministrazione, la sua durata d'azione non supera i 75 min in quanto genera diuresi osmotica [37, 109]. Prima di somministrare la HTS il sodio ematico deve essere misurato. L'effetto collaterale principale è l'ipernatremia, una condizione di solito transitoria, che però nei pazienti con un iponatremia cronica potrebbe portare a mielinolisi delle proteine centrali ipernatremia-indotta [30]. L'ipertonica deve essere utilizzata con attenzione in pazienti con problemi cardiaci o polmonari perché l'aumento del volume intravascolare e della pressione idrostatica possono causare un sovraccarico di volume e quindi edema polmonare [8, 30]. Causando un importante spostamento di fluidi verso lo spazio intravascolare va

evitata nei pazienti disidratati e durante la somministrazione deve essere eseguita anche la fluidoterapia di mantenimento [30].

In commercio esistono formulazioni al 7.5% e al 3% di NaCl, il dosaggio raccomandato è di 4 ml / kg e di 5.4 ml / kg rispettivamente [37]. Di solito è raccomandato mantenere una concentrazione di sodio sierico inferiore a 160 mEq/L, anche se è stato riportato che concentrazioni fino a 180 mEq/L di sodio in pazienti umani trattati con HTS non hanno causato complicazioni [110]. Uno studio del 2018 ha valutato le varie concentrazioni sieriche di Na, Cl, e bicarbonati durante l'infusione di HTS al 7.5% (sia in boli che in CRI) in pazienti con TBI e si è evidenziato un significativo aumento di sNa (Sodio sierico) a 4-8 h dall'inizio dell'infusione rispetto a sNa basale mantenuto durante la terapia (figura 17). Il sodio sierico era superiore a 145 mEq/L dopo 32-36 ore l'inizio e si è mantenuto superiore a 145 mEq/L per tutto il resto della terapia dell'HTS. L'uNa (Sodio urinario) più alto era associato a una velocità di infusione media più elevata durante la terapia con HTS e a maggiori diminuzioni di sNa durante le prime 12-24 h dopo l'interruzione dell'HTS. Mentre il sCl (cloro sierico) è aumentato durante la terapia, il sBicarb (Bicarbonato sierico) e la sCr (creatinina sierica) sono rimasti invariati [111]. I risultati di questo studio dimostrano che anche dopo una terapia di 128h i valori medi delle concentrazioni sieriche del Na non superano i 155 mEq/L, facendo

presumere che il rischio di ipernatremia iatrogena sia relativamente basso (fig. 17).

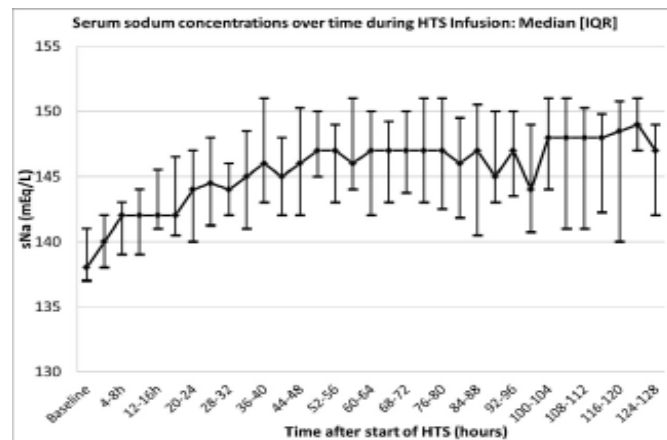


Figura 17 Concentrazioni del sodio sierico durante la terapia con HTS 7.5% in corso di TBI valutate fino a 128h di terapia [136]

Colloidi

L'uso dei colloidi nel trauma cranico sembrerebbe essere giustificato dal fatto che migliorano la pressione oncotica plasmatica, e dovrebbero ridurre al minimo lo stravasamento di liquido dallo spazio intravascolare e l'edema tissutale. La durata dell'azione colloidale è più lunga di quella dei cristalloidi. Tuttavia, gli studi di meta-analisi non hanno dimostrato chiaramente i benefici di nessun colloidale in nessun gruppo di pazienti [112]. Il trial clinico SAFEtest (valutazione del dosaggio di Salina versus Albumina) ha rilevato che la rianimazione con il 4% di albumina ha causato un aumento significativo della mortalità rispetto alla somministrazione di NaCl 0,9% nel TBI [113]. Sebbene il meccanismo esatto sia sconosciuto, la perdita di albumina attraverso la barriera emato-encefalica (BBB) crea uno shift di fluidi per gradiente oncotico, promuovendo la formazione di edema e portando ad un aumento dell'ICP e della mortalità. Non ci sono grandi studi randomizzati sugli effetti dei colloidi sintetici somministrati in pazienti con TBI, per cui è possibile ipotizzare svantaggi simili all'albumina per i colloidi sintetici. Tuttavia, molte fonti raccomandano l'uso dei colloidi sintetici che sono considerati il fluido di scelta per il trauma cranico [6, 37]. Indipendentemente dal tipo di fluido, la frequente rivalutazione e

modifica del rate al fine di evitare il sovraccarico di volume è essenziale.

È da riportare che l'uso di colloidi sintetici come Hetastarch, Tetrastarch e Pentastarch, è stato associato a insufficienza renale acuta, shock anafilattico e riduzione della coagulazione proporzionale al grado di emodiluizione o attraverso interazioni specifiche con l'attivazione piastrinica, fattori della coagulazione e il sistema fibrinolitico [114, 115]. Studi fatti sul cane hanno dimostrato che la somministrazione di boli (10-40 ml/kg) e una CRI di 1-2 ml/kg/h alterano la coagulazione anche se non sono mai comparse emorragie [116, 117, 118]. In medicina umana la comparsa di reazioni anafilattiche è considerata con una possibilità di 1 su 456 pazienti e di questi solo il 20% si presenta con sintomatologia sistemica [119].

Salina ipertonica + destrano

Le combinazioni di soluzioni iperosmotiche e ipertoniche per rianimazione (principalmente HTS / destrano-70; chiamata HTS-D o Turbostarch) sono state studiate in modelli animali, umani e pazienti clinici veterinari. HTS-D è un'associazione di ipertonica con colloidi sintetici che combina le proprietà di entrambi. HTS induce un gradiente osmotico transcapillare iniziale, mentre il destrano contribuisce alla pressione oncotica, facendo espandere il volume intravascolare e mantenendo l'espansione. Piccoli volumi infusi di HTS-D risultano in una significativa espansione del volume intravascolare. L'espansione del volume sanguigno ottenuto con una dose di 4 ml/kg di HTS-D in un essere umano normale corrisponde a quello ottenuto con una dose di 48 ml/kg di soluzione fisiologica [120]. Molti effetti benefici dell'HTS sulla funzione immunitaria, sul gonfiore delle cellule endoteliali e sull'edema cerebrale si verificano anche con le miscele HTS-D [121]. Uno studio del 2010 ha dimostrato che l'utilizzo di HTS-D in trattamento preospedaliero, in corso di TBI severo nell'uomo, riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie e protrombotiche da parte di

linfociti e cellule endoteliali, contribuendo quindi all'attenuazione del danno secondario [122]. Le raccomandazioni attuali per la rianimazione a bassi volumi supportano l'uso della soluzione HTS-D. Quando usato in trial clinici umani per la rianimazione dopo trauma, shock ipovolemico, trauma cranico o post-chirurgia, la somministrazione di HTS-D ha mostrato spesso dei vantaggi rispetto al solo uso di cristalloidi, senza mostrare alcun significativo effetto collaterale [123, 124, 125, 126]. I parametri coagulativi non cambiano in cani ipovolemici che ricevono un'infusione di 6 ml/kg HTS combinato con il 6% di destrano-70, o 6% di Hetastarch o 10% di Pentastarch [120]. Il dosaggio nel cane traumatizzato è di 4-6 ml/kg e 2-4 ml/kg nel gatto, e deve essere somministrato in 10-20 min per evitare aritmie causate da eccessive concentrazioni sieriche di sodio o da espansione troppo rapida del volume vascolare [127]. Nel cane si possono verificare effetti tossici a dosaggi superiori a 7 ml/kg [127].

5.2.6 Terapia iperosmolare

Le sostanze iperosmolari creano un gradiente osmotico attraverso la BBB che sposta l'acqua dallo spazio interstiziale a quello intravascolare per ridurre la ICP. Il mannitolo e la soluzione salina ipertonica sono usati di routine per ridurre la pressione intracranica, anche se alcune recenti metanalisi favoriscono la HTS [128, 129, 130]. Il sodio e il mannitolo sono esclusi quasi perfettamente da parte del BBB, rendendo HTS e il mannitolo efficaci per affrontare l'ipertensione endocranica grazie al gradiente osmotico che si viene a creare. La terapia iperosmolare nel TBI agisce prevalentemente sul tessuto cerebrale sano, piuttosto che su quello danneggiato, in quanto la BBB non è intatta [131], ciò fa concludere che maggiore è l'estensione del danno a carico del SNC, minore sarà l'efficacia della terapia iperosmolare ai fini dell'abbassamento della pressione intracranica.

Mannitolo

Il mannitolo è uno zucchero che agisce come diuretico osmotico. Subito dopo la somministrazione, l'effetto osmotico aumenta il volume plasmatico riducendone la viscosità e migliorando il flusso nei microcircoli. Resta in circolo per circa 75 minuti e la riduzione della viscosità provoca una vasocostrizione riflessa dell'arteriole piali come avviene in corso di iperventilazione. Il gradiente osmotico attraverso la BBB si forma in 15-30 minuti e dura da 2 a 5 ore, e sposta acqua dal cervello allo spazio intravascolare. Il mannitolo ha anche un effetto neutralizzante i radicali liberi [37]. L'effetto diuretico deve essere evitato nei pazienti ipotesici, infatti devono essere rianimati con fluidi fino al raggiungimento della normovolemia prima della somministrazione di mannitolo. La fuoriuscita di mannitolo dallo spazio intravascolare in corso di emorragie intracraniche potrebbe portare all'aumento dell'ICP, ma ciò non è stato ancora dimostrato [31]. Infatti, non è stata vista alcuna differenza tra pazienti umani con emorragia intracranica a cui è stato somministrato mannitolo e soggetti che non lo ha ricevuto [132]. In medicina umana, il mannitolo può indurre insufficienza renale acuta se l'osmolalità del siero supera i 320 mOsm/L [133]; per quanto non ci siano evidenze in veterinaria, è auspicabile la valutazione seriale dell'osmolarità in corso di somministrazioni ripetute. Il dosaggio raccomandato è di 0.5-1.5 g/kg per via endovenosa, somministrato in 15-20 min [134]. La somministrazione in CRI è sconsigliata in quanto il mannitolo aumenta la permeabilità della BBB, e ciò potrebbe peggiorare l'edema cerebrale [135]. Dosi ripetute di mannitolo possono causare diuresi eccessiva, che porta alla riduzione del volume plasmatico, aumento dell'osmolalità, disidratazione cellulare, ipotensione ed ischemia [31]. Per questo motivo deve essere eseguita un'adeguata fluidoterapia con cristalloidi al fine di mantenere l'idratazione.

Storicamente la somministrazione contemporanea di furosemide e mannitolo si pensava diminuisse la produzione di CSF, contrastasse l'iniziale espansione del volume intravascolare e potenziasse il gradiente osmotico [136]. Todd M e al. (2006) non sono riusciti a dimostrare una reale efficacia della furosemide, in quanto la quantità di acqua dell'emisfero controlaterale a quello danneggiato non cambiava né se somministrata da sola né in associazione con il mannitolo [137]. Attualmente i suoi reali benefici restano dubbi, mentre l'aumento del rischio di disidratazione e ipovolemia sono concreti. Per questo motivo ad oggi se ne sconsiglia la somministrazione [3, 8].

Mannitolo vs salina ipertonica

Non ci sono evidenze che la HTS sia superiore al mannitolo e viceversa. Gli studi attualmente fatti mostrano risultati contrastanti [138, 139, 140, 141]. Alcuni studi di meta-analisi hanno dimostrato che l'HTS abbassa maggiormente la ICP in acuto [142], ma non sono state trovate differenze nel lungo termine sul miglioramento di ICP/ CPP o sulla mortalità [143]. Per quanto il dibattito continui, si può dedurre che l'HTS sia il fluido di scelta in pazienti ipotesici e ipovolemici (vista la sua capacità di alzare la pressione e la frequenza cardiaca), condizione comune nel traumatizzato, e che in caso di euvolemia siano accettabili entrambi. Se il paziente non risponde alla terapia con l'ipertonica è ragionevole considerare la somministrazione del mannitolo [144]. Uno studio del 2015 su 205 pazienti umani con TBI, ha evidenziato che il trattamento con l'HTS ha portato ad un aumento delle probabilità di incorrere in infezioni, in particolare a quelle respiratorie, ma non ha mostrato l'aumento di rischio nella comparsa di trombosi venosa o insufficienza renale acuta [145].

5.2.7 Anestesia, analgesia e sedazione

L'analgesia è essenziale nella gestione del trauma cranico e spesso è richiesta l'anestesia per procedure non solo chirurgiche ma anche diagnostiche (CT, RMI) e terapeutiche (ventilazione meccanica). Poiché

l'autoregolazione della pressione può essere compromessa dopo un trauma, il cervello diviene particolarmente vulnerabile a ipotensione e alterazioni di PaCO₂. Un approccio bilanciato riduce al minimo il rischio di lesioni secondarie e fornisce analgesia senza eccessiva sedazione [146].

Oppioidi

L'analgesia è essenziale per il comfort del paziente e per prevenire ulteriori aumenti di ICP. Il dolore e l'ansia aumentano il metabolismo cerebrale, che aumenta il CBF, volume cerebrale di sangue e, in ultima l'ICP. Gli oppioidi sono gli analgesici di scelta perché i loro effetti cardiovascolari sono facilmente reversibili. La depressione respiratoria e l'ipotensione sono possibili e vanno assolutamente evitate in quanto possono essere molto pericolose nel paziente con ICP elevata. Questi rischi possono essere ridotti al minimo con un attento dosaggio e con l'uso di un supporto della ventilazione, rendendo l'uso degli oppioidi sicuro in corso di TBI [147]. La capacità del paziente di proteggere le vie aeree (riflesso del vomito e/o capacità di deglutire) dovrebbe essere valutata frequentemente per ridurre il rischio di polmonite ab ingestis. In presenza di shock cardiovascolare e BBB danneggiata è bene ridurre la dose al fine di evitare l'overdose. L'infusione a velocità costante (CRI) di tutti i mu-agonisti come il fentanyl è raccomandata per fornire un'analgesia importante ed evitare gli effetti avversi visti con somministrazioni in bolo [148, 149, 150, 151, 152]. Il dosaggio raccomandato per il fentanyl va da 2 a 6 mcg/kg/h [134]. Somministrazioni di dosi elevate di fentanyl (>5 mcg/kg) nell'uomo sono state associate alla sindrome da rigidità toracica, una complicanza rara caratterizzata da spasmo dei muscoli respiratori che causa depressione respiratoria o apnea, e nei bambini questa overdose può essere causata dal lavaggio rapido della linea EV [8]. Questa sindrome non è reversibile con la somministrazione di antagonisti degli oppioidi e per ventilare il paziente in questa situazione spesso è necessario

intubare [8]. Gli agonisti/antagonisti oppioidi come la buprenorfina causano meno problemi cardiovascolari, respiratori e depressione del sistema nervoso centrale, ma forniscono analgesia moderata e sono più difficili da antagonizzare con una sola dose di naloxone [146, 153, 154]. Se si sceglie di utilizzare il butorfanolo è bene ricordare che la durata d'azione è relativamente breve (2h) e deve essere somministrato a intervalli frequenti [155]. La somministrazione endovenosa troppo rapida di alcuni oppioidi (es. morfina, meperidina) può causare rilascio di istamina e di conseguenza profonda vasodilatazione [156]. Avere una sedazione più leggera consente una più accurata valutazione dello stato del paziente e può essere particolarmente importante in soggetti con cambiamenti minimi o a rischio di rapidi cambiamenti nello stato neurologico [5].

Benzodiazepine

Le benzodiazepine sono fondamentali per un approccio bilanciato. Forniscono un effetto ansiolitico e tranquillizzazione con effetti cardiovascolari e respiratori minimi senza modificare la pressione intracranica. Inoltre, analogamente a oppioidi e sedativi, consentono la riduzione della dose degli agenti anestetici riducendo al minimo effetti avversi e rendendone più sicuro l'utilizzo [146]. Il midazolam, ma non il diazepam, riduce significativamente la dose di propofol richiesta per l'intubazione nel cane, mentre entrambi sono efficaci nel gatto [157, 158].

Alfa2-agonisti

Gli α_2 -agonisti hanno un ottimo potere analgesico, sono ansiolitici e, quindi, garantiscono una buona sedazione. Hanno, però, effetti depressivi cardiorespiratori importanti, ma dose-dipendenti e completamente antagonizzabili. Il loro uso per il trattamento del TBI è controverso. Sebbene la dexmedetomidina sembra possa avere proprietà neuroprotettive, studi clinici in pazienti umani con grave trauma cranico sono stati uniti non permettendone una corretta

interpretazione [159, 160, 161, 162]. Una metanalisi del 2016 sull'uso della dexmedetomidina ha concluso che, sebbene la letteratura fosse limitata in quantità e qualità, la dexmedetomidina sembra essere al tempo stesso efficace e sicura come agente unico o ausiliario in pazienti in terapia neurointensiva umana [163]. Tuttavia, la somministrazione di dexmedetomidina era associata a significativa ipotensione [164]. In uno studio sui cani anestetizzati con isofluorano, la dexmedetomidina diminuiva il CBF e la gittata cardiaca, ma senza causare ischemia cerebrale globale [165]. Anche la medetomidina non ha causato l'aumento dell'ICP in cani sani sotto anestesia con isofluorano [166]. Dati i risultati contrastanti e il rischio di riduzione clinicamente significativo della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca, gli α_2 -agonisti dovrebbero essere evitati a meno che non siano disponibili altri farmaci analgesici con meno effetti collaterali.

Etomidato

L'etomidato è un farmaco sedativo-ipnotico non barbiturico con un rapido onset (15-30 sec) e una breve durata d'azione (3-8 min) che viene frequentemente scelto per la stabilità cardiovascolare e respiratoria. Inoltre, si è tradizionalmente pensato che avesse un effetto neuroprotettivo poiché diminuisce il metabolismo cerebrale [167]. Tuttavia, contrariamente alle benzodiazepine, l'uso dell'etomidato è stato associato a ipossia cerebrale e danno ischemico [167]. Il meccanismo con cui l'etomidato diminuisce la tensione d'ossigeno del tessuto cerebrale non è noto; tuttavia, l'effetto principale è la vasocostrizione cerebrale, probabilmente causata dall'emolisi e dalla capacità di legare ossido nitrico dall'emoglobina libera [167]. La vasocostrizione provoca l'attivazione di metabolismo anaerobio con conseguente acidosi tissutale che peggiora la disponibilità di ossigeno. In medicina umana, inoltre, è stata segnalata la comparsa di insufficienza surrenalica e aumento della mortalità quando usato per RSI (Rapid Sequence Intubation) in pazienti critici

[168] e la comparsa di contrazioni miocloniche nel 20% dei pazienti [169]. Da queste considerazioni è ragionevole evitare l'uso dell'etomidato nei pazienti con trauma cranico.

Alfaxalone

L'anestesia con alfaxalone è caratterizzata da una rapida induzione e rapido risveglio. L'alfaxalone causa una riduzione dose-dipendente della funzione respiratoria a seguito dell'induzione molto simile al propofol [170]. Nei cani, l'alfaxalone è rapidamente eliminato dal plasma e gli effetti cumulativi sono bassi. Ha un'elevata clearance corporea totale nel cane (55 ml/min/kg), corrispondente al 50% al 60% della gittata cardiaca, il che favorisce il suo utilizzo in TIVA per procedure prolungate [171]. Il recupero dall'anestesia con alfaxalone dipende più dal suo metabolismo che dalla ridistribuzione. L'alfaxalone subisce metabolismo epatico e i principali metaboliti sono escreti nelle urine il che porta a una rapidità di recupero dose-dipendente [172]. I risultati di uno studio di Jurox nel 2005, hanno dimostrato che in vitro l'alfaxalone è metabolizzato da epatociti canini sia di fase I (dipendente dal citocromo P450) sia di fase II (glucuronide e dalla coniugazione dipendente dalla coniugazione) [173]. Il maggiore prodotto della coniugazione epatica dell'alfaxalone era l'alfaxalone glucuronide. Visto il ruolo fondamentale del metabolismo epatico nella glucuronidazione dell'alfaxalone, è probabile che l'insufficienza epatica prolunghi il tempo di risveglio. In letteratura al momento non esistono studi che valutano l'uso dell'alfaxalone negli animali da compagnia in corso di TBI o politrauma. In letteratura è presente un case report del 2014, di un cane sottoposto a craniectomia per la rimozione di una massa cerebrale, che è stato anestetizzato in TIVA con alfaxalone e remifentanil. Non sono stati evidenziati incrementi della pressione intracranica, né complicazioni durante l'intervento [174]. Uno studio che esamina la farmacocinetica e farmacodinamica dell'alfaxalone, afferma che l'abbassamento del CBF, il consumo cerebrale di

ossigeno, l'ICP e la vasocostrizione cerebrale sono dose-dipendenti [175]. Si pensa che l'alfaxalone riduca il CBF principalmente attraverso il suo effetto depressivo sul metabolismo neuronale intracellulare, e secondariamente attraverso vasocostrizione cerebrale. L'influenza dell'alfaxalone sull'ICP, sull'emodinamica cerebrale e sul metabolismo cerebrale, ne supportano l'impiego nei protocolli anestetici per interventi intracranici [175].

Propofol

Studi comparativi hanno dimostrato che il propofol migliora la perfusione cerebrale e mantiene l'autoregolazione pressoria in maniera più sicura rispetto agli anestetici inalatori [176, 177, 178, 179]. Il propofol ha anche effetto neuroprotettivo tramite la modulazione dei recettori GABA e degli effetti antiossidanti; inoltre, si è dimostrato capace di abbassare ICP e la pressione intraoculare [180, 156]. Tuttavia, può anche causare ipotensione e poiché viene meno la capacità autoregolatoria della pressione nel paziente con TBI, un eccessivo abbassamento della MAP porta a diminuzione del CBF. Altri effetti collaterali sono la comparsa di aritmie, apnea o ipoventilazione: per questo motivo potrebbe essere necessario sottoporre il paziente a ventilazione intermittente a pressione positiva (IPPV) [181].

La nuova formulazione del propofol, Propovet Multid (versione europea della Zoetis del PropoFol28 USA), contiene un conservante, l'alcol benzilico (E1519) che potrebbe essere tossico per il gatto quando somministrato in grandi dosi. Anche se la somministrazione di Propovet Multid è sicuro nel gatto sano e non ci sono indicazioni di tossicità, a causa della scarsa capacità di coniugare l'acido glucuronico, la metabolizzazione di questo componente potrebbe essere più lenta, causando un risveglio prolungato [182]. Per questo motivo è ragionevole evitarne l'uso in gatti debilitati o con insufficienza epatica [156]. Un dosaggio accurato e un meticoloso monitoraggio sono essenziali.

Barbiturici

Le proprietà benefiche dei barbiturici comprendono effetti neuroprotettivi grazie alla riduzione del fabbisogno di ossigeno delle cellule nervose, vasocostrizione cerebrale, riduzione dell'ICP e maggiore protezione da danno neuronale indotto dai neurotrasmettitori eccitatori [146]. Altre potenziali proprietà neuroprotettive comprendono la riduzione della conduttività dei canali del sodio e un ridotto ingresso intracellulare di calcio, potenziamento degli effetti antiossidanti del cAMP [146]. I loro principali svantaggi comprendono tempi di recupero più lunghi, ipotensione e potenti effetti depressivi sul respiro che sono dannosi nei pazienti con TBI in particolare in quelli che hanno perso la capacità autoregolatoria della pressione cerebrale [146]. A causa dei numerosi effetti collaterali oggi sono poco utilizzati, qualora si scelga di utilizzarli è bene usare barbiturici a rapida metabolizzazione come il tiopentale sodico [146].

Ketamina

La ketamina è un farmaco anestetico con potente azione analgesica e ipnotica. Inibendo il recettore NMDA, la ketamina può avere effetti neuroprotettivi perché l'attivazione dei recettori NMDA svolge un ruolo chiave nella morte neuronale e nell'eccitotossicità [183]. Altri potenziali vantaggi sono la stimolazione del sistema cardiovascolare e la depressione respiratoria minima grazie all'effetto broncodilatatore dato dal blocco del reuptake delle catecolamine e dall'inibizione della via vagale che causa direttamente il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale [184]. I benefici della ketamina hanno portato a riesaminare il suo ruolo nel neurotrauma. Storicamente, la ketamina era controindicata a causa degli aumenti indotti dalla stessa nell'ICP. Letteratura più remota basata su pazienti con lesioni intracraniche non traumatiche ma croniche, ha mostrato un aumento nell'ICP e i presunti effetti della ketamina sull'ICP sono stati perpetuati in testi specialistici [185, 186, 187, 188]. Tuttavia, recenti studi e metanalisi di trials clinici

randomizzati sull'uso di ketamina nel TBI non sono riusciti a dimostrare l'aumento di ICP [183, 189]. Altri studi nel TBI umano mostrano CPP medio più alto e più bassi CRI di farmaci vasopressori nei pazienti trattati con ketamina [190, 191]. Un recente studio del 2017 ha dimostrato che nei pazienti con emorragia subaracnoidea acuta dopo TBI, non solo la ketamina ha abbassato la pressione intracranica, ma inoltre le aree cerebrali ischemiche post-trauma erano inferiori nel gruppo trattato con la ketamina, documentando quindi la capacità di aumentare anche il CBF [192]. Gli effetti inotropi della Ketamina dipendono in larga parte dall'aumento delle catecolamine circolanti, dovuto all'inibizione del reuptake a livello neuronale. Per questo motivo, nella pratica clinica, i pazienti che assumono farmaci come Alfa e Beta bloccanti, benzodiazepine e calcio-antagonisti, possono avere un effetto cardiovascolare ridotto o assente; dal punto di vista ritmico invece sono stati segnalati effetti protettivi verso le disritmie indotte dalla digitale [184]. Questi risultati suggeriscono che il farmaco ha un effetto antiaritmico diretto sul miocardio e un effetto aritmogenico indiretto mediante stimolazione simpatica. La ketamina può essere un utile farmaco per la gestione del trauma cranico in medicina veterinaria, ma sono necessari ulteriori studi prima di inserirla nelle linee guida.

In medicina d'urgenza umana, l'uso del "Ketofol", una combinazione di propofol 1.5 mg/kg più ketamina 0.5 mg/kg per la sedazione procedurale d'urgenza, ha dimostrato avere un ottimo profilo di sicurezza ed efficacia [8, 193, 194, 195]. Il propofol è ben documentato essere un ottimo sedativo-ipnotico, ma la depressione respiratoria e l'ipotensione sono i suoi principali effetti collaterali avversi. Le proprietà simpaticomimetiche della ketamina possono attenuare questi effetti oltre ad aggiungere analgesia. La ketamina provoca vomito e disforia come effetti collaterali al risveglio mentre il propofol ha proprietà antiemetiche e ipnotiche [8]. In medicina umana questa combinazione è definita sicura per la sedazione procedurale e l'analgesia in pronto

soccorso [195]. L'aggiunta di ketamina al propofol promuove la stabilità emodinamica, il che è ottimo in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca nota o sospetta [196]. Vi sono prove che la sedazione indotta dal Ketofol fornisce una profondità di sedazione più costante rispetto al propofol da solo [197]. La somministrazione di ketamina a dosi inferiori a quella dissociativa (<1.5 mg/kg) esclude la necessità degli oppioidi e riduce i rischi della somministrazione del propofol [195, 196]. Nell'uomo, il tempo di recupero è più lungo di quello con dosi piene di propofol, ma inferiore a quello di dosi piene di ketamina [8, 195]. In trials clinici, si è visto che nei pazienti trattati con solo propofol, la depressione respiratoria e l'ipotensione erano più frequenti rispetto ai soggetti trattati con Ketofol mentre il risveglio non ha mostrato alcuna differenza [198]. In medicina veterinaria, uno studio del 2014, che confrontava il propofol con il Ketofol, ha evidenziato che nei cani indotti con il Ketofol, la MAP era più elevata ma la frequenza respiratoria più bassa ed è stato segnalato che l'intubazione e l'induzione erano sensibilmente migliori con il Ketofol rispetto al propofol [199].

Recentemente in medicina umana si sta iniziando ad utilizzare anche il "Fenofol", una combinazione di propofol 1 mg/kg e fentanyl 1µg/kg. Uno studio del 2018 ha confrontato il Ketofol con il Fenofol e ha dimostrato che danno entrambi induzione rapida e un'anestesia sicura con effetti emodinamici collaterali minimi, ma il fenofol può essere un'alternativa superiore in termini di depressione respiratoria [200]. Per quanto incoraggianti i risultati, questi studi sono stati fatti su una popolazione campione piccola, e non ci sono evidenze scientifiche sufficientemente forti per concludere che il Ketofol o il Fenofol siano da utilizzare come farmaci di prima scelta per la sedazione in urgenza.

Attualmente in medicina veterinaria non esistono studi che valutino l'attività del Fenofol in condizioni d'urgenza.

Anestetici inalatori

Gli anestetici inalatori hanno un effetto dose-dipendente anche sull'ICP. Con concentrazioni superiori a 1,5 volte della minima concentrazione alveolare efficace (MAC), l'ICP aumenta [201]. Anche l'ipoventilazione e l'ipercapnia indotte dall'anestesia aumentano l'ICP. Il rischio di aumentare l'ICP può essere ridotto al minimo titolando gli inalanti per fornire un'adeguata ventilazione e supporto cardiovascolare. A concentrazioni più basse, gli effetti vasodilatatori degli alogenati possono migliorare la perfusione cerebrale [202], ma se l'ICP è aumentata, gli alogenati sono controindicati e la TIVA è preferibile e raccomandata [146]. Uno studio ha segnalato che mentre l'isoflurano alla concentrazione di 1.3% (MAC 1.0%) distrugge le capacità di autoregolare l'ICP, il sevoflurano non la altera fino a concentrazioni del 3.3% (MAC 1.5%) [203]. Altri studi che hanno comparato isoflurano e sevoflurano nel paziente con problemi intracranici non sono riusciti a dimostrare la superiorità del sevoflurano [204, 205].

Nuovi agenti anestetici neuroprotettivi

Diversi farmaci sono oggetto di valutazione per loro possibili proprietà neuroprotettive. La lidocaina può ridurre il danno cerebrale secondario prevenendo l'afflusso di sodio nei neuroni ischemici [206, 207]. Ci sono alcune evidenze sperimentali che l'infusione di antiaritmici come la lidocaina alle dosi di 1.5-2 mg/kg dopo l'insorgenza dell'ischemia riduce la morte neuronale e migliora l'outcome neurologico [208]. Lo xenon è un'altra molecola che sta guadagnando interesse come potenziale agente neuroprotettivo [208]. Questo è un anestetico volatile, ma a differenza di altri agenti inalanti, esso produce il suo effetto attraverso l'antagonismo del recettore NMDA e non produce effetti emodinamici avversi.

Amantadina

L'amantadina sembrerebbe dimostrarsi un antagonista NMDA benefico nel trauma cranico. Una piccola popolazione di pazienti con TBI ha mostrato un miglioramento significativo nello stato neurologico e mortalità dopo somministrazione di amantadina rispetto ad un gruppo di controllo [209]. In un altro report clinico più recente, la somministrazione di amantadina solfato in pazienti con TBI severo (GCS<8), somministrata a 200 mg EV una volta al giorno per 3 giorni, ha dato come esito una mortalità del solo 6% contro un 51.51% nel gruppo di controllo e un GCS medio alla fine della terapia di 9.76 contro un 5.73 del gruppo di controllo [210]. Altri studi sono necessari, tuttavia, prima che l'amantadina possa essere raccomandata per l'uso clinico.

5.2.8 Corticosteroidi

Sulla base di precedenti evidenze sperimentali, gli steroidi sono stati spesso utilizzati nel trattamento di TBI [211, 212]. Tuttavia, i risultati dello studio CRASH eseguito su più di 10000 pazienti umani hanno dimostrato un aumento del rischio di morte a 2 settimane e 6 mesi negli adulti [213]. Questo studio ha concluso chiaramente che erano dannosi, così dannosi che lo studio fu interrotto anticipatamente perché la mortalità era troppo elevata nel gruppo trattato con glucocorticoidi. Nessun'esperienza simile è stata condotta in veterinaria, ma ci sono poche ragioni per supporre che i risultati sarebbero diversi [214]. Anche se i meccanismi che sono alla base di questo effetto negativo dei glucocorticoidi nel trauma cranico non sono completamente compresi e possono derivare da effetti generali sul metabolismo e pressione sanguigna, è stato dimostrato che i glucocorticoidi aumentano la morte neuronale in seguito ad una vasta gamma di insulti al SNC indipendentemente dalle lesioni stesse; è inoltre possibile che gli effetti dei glucocorticoidi sulle cellule immunitarie contribuiscano a questi risultati negativi [214]. Uno studio

del 2013 ha dimostrato che la somministrazione di corticosteroidi ad alto dosaggio nei pazienti umani peggiora la CIRCI (Critical Illness-related Corticosteroid Insufficiency) inducendo apoptosi dei neuroni ipotalamici [215]. I corticosteroidi non sono più raccomandati per i pazienti con TBI e sono stati rimossi dalle linee guida.

5.2.9 Profilassi delle convulsioni

In medicina umana esiste una correlazione consolidata tra la gravità del TBI e lo sviluppo di convulsioni post-traumatiche oltre che un'aumentata incidenza di epilessia nei pazienti con TBI rispetto alla popolazione generale [216, 217, 218]. Nei pazienti veterinari, l'incidenza è meno ben documentata, ma uno studio recente ha riscontrato un aumento del tasso di epilessia nei cani (3.5%-6.8%) con trauma cranico rispetto alla popolazione generale (1,4%) [219]. Le convulsioni possono verificarsi in momenti diversi rispetto al trauma, sia precocemente (entro 7 giorni) o tardive (dopo 7 giorni). Prevenire lo sviluppo di crisi può limitare gli effetti nocivi dell'attività convulsiva come aumento della ICP e aumento del tasso metabolico. Una recente revisione di Cochrane ha valutato farmaci antiepilettici per la prevenzione delle crisi precoci e tardive e il risultato dell'impatto nell'uomo [220]. È stata trovata una minima evidenza che un trattamento profilattico delle convulsioni riducesse le crisi precoci e nessuna evidenza nella riduzione di crisi tardive o miglioramenti nell'outcome [220]. Le raccomandazioni attuali sono di effettuare il trattamento profilattico per 1 settimana dopo l'evento traumatico [221]. Non ci sono studi in medicina veterinaria che indaghino l'uso della profilassi delle crisi in pazienti con TBI. Se si sviluppano convulsioni, è ragionevole iniziare un trattamento di emergenza con benzodiazepine seguito da un trattamento antiepilettico di mantenimento (tabella 2). Kuo e al. suggeriscono che al fine di una continua valutazione neurologica può essere più indicato il levetiracetam [5]. Anche se i farmaci anticonvulsivi possono indurre

uno stato di sedazione del paziente che potrebbe interferire con il monitoraggio dello stato del sensorio, uno dei pochi parametri utili per valutare un peggioramento dello stato neurologico, l'effetto delle crisi convulsive sul peggioramento del danno cerebrale secondario può essere fatale, pertanto le crisi convulsive devono essere trattate aggressivamente e tempestivamente.

Farmaco	Dosaggio raccomandato
Diazepam	0.5 mg/kg EV bolo, CRI 0.2-1 mg/kg/h
Fenobarbitale	4 mg/kg carico, 2-3mg/kg EV/OS BID
Levetiracetam	60 g/kg carico, 20mg/kg EV/OS TID

Tabella 2 Dosaggi Farmaci antiepilettici [219]

5.2.10 Ipotermia terapeutica

I meccanismi che portano alla lesione cerebrale secondaria quali apoptosi, eccitotossicità, aumento dei mediatori dell'infiammazione, formazione di radicali liberi, disfunzione microcircolatoria e altri meccanismi, sono inibiti dall'ipotermia [222]. L'ipotermia terapeutica (32°–34°C), può proteggere da lesioni secondarie. Nell'uomo, l'ipotermia terapeutica è lo standard di cura per i pazienti dopo arresto cardiaco e ictus e può essere usato in caso di TBI con ipertensione intracranica e stato epilettico [223, 224]. Sebbene gli effetti positivi dell'ipotermia siano stati sperimentalmente dimostrati, un recente studio sugli esseri umani con ipertensione endocranica trattati con l'ipotermia terapeutica in aggiunta alle cure standard non ha dimostrato il beneficio teoricamente atteso [225]. Attualmente, in medicina veterinaria, c'è solo un case report di un paziente con TBI trattato con ipotermia terapeutica controllata e non indotta, che ha portato a buoni risultati [226]. Kuo e al. affermano che i pazienti con TBI che si presentano in ipotermia, è possibile farli riscaldare passivamente (ovvero lasciare che l'animale si riscaldi autonomamente senza fornire

calore attraverso fonti alternative), ma deve essere evitato il raffreddamento attivo [5].

5.2.11 Nutrizione e profilassi gastrointestinale

I pazienti con danno neurologico, tra cui il TBI, sono ad alto rischio di sviluppare ulcera gastrica con sanguinamento [227]. La profilassi dell'ulcera con inibitori della pompa protonica o anti H2 è efficace nel prevenire sanguinamento gastrointestinale negli esseri umani [5]. Anche in medicina veterinaria, farmaci come gli inibitori della pompa protonica, ad esempio pantoprazolo o omeprazolo e anti H2, come la famotidina, possono essere usati per la prevenzione dell'ulcera gastrica. Il supporto nutrizionale precoce è essenziale perché il trauma cranico è associato a uno stato ipermetabolico e ipercatabolico. La nutrizione enterale precoce mantiene l'integrità gastrointestinale, migliora la funzione immunitaria e attenua la risposta metabolica allo stress [228]. Uno studio retrospettivo su 797 persone con trauma cranico grave ha rilevato che l'alimentazione precoce (entro 5 giorni) riduce la mortalità a 2 settimane e la quantità di cibo ingerito dal paziente era inversamente proporzionale alla mortalità [229]. Quando si sceglie il metodo di somministrazione del cibo si deve considerare la capacità del paziente di proteggere le vie aeree, la tolleranza di una procedura chirurgica di posizionamento del sondino, e la durata presunta del posizionamento. Nei pazienti stabili, i sondini per esofagostomia sono ben tollerati e associati a poche complicazioni [230]. I proprietari possono essere istruiti a usarli e mantenerli puliti a casa, permettendo così l'assistenza domiciliare. La nutrizione parenterale deve essere considerata nei pazienti a rischio di aspirazione per mancanza del riflesso di deglutizione [6]. I prodotti commerciali disponibili sono molti e ben tollerati nei cani ospedalizzati [231].

Uno studio pilota del 2017 sull'uomo ha cercato di stabilire se la nutrizione enterale a bassa energia (75% RER) sia migliore di quella ad

alta energia proponendo anche un algoritmo decisionale per quantità e necessità di applicazione di tubo gastrico o duodenale. La nutrizione enterale precoce (EN) è associata con una degenza ospedaliera più breve, una minore incidenza di infezioni e ridotto tasso di mortalità nei pazienti con emorragia intracerebrale. Però, la nutrizione ad alta energia causa sempre complicanze cliniche, come la diarrea e la polmonite ab ingestis, e il vero vantaggio del supporto ad alta energia in questi pazienti non è stato dimostrato [232]. Lo studio ha mostrato una lieve riduzione della mortalità nei pazienti alimentati a bassa energia (3/40 vs 5/30). I parametri decisionali riportati nell'uomo sono difficilmente applicabili ai pazienti veterinari; l'unico dato fruibile è il fattore di scelta tra il posizionamento di un sondino gastrico o enterale, che in questo studio dipende dalla presenza di cibo nello stomaco 6h dopo la prima somministrazione [232].

5.2.12 Terapia chirurgica

La craniectomia decompressiva può essere eseguita in pazienti con ipertensione intracranica refrattaria a rischio di erniazione cerebrale [233]. Confrontando la craniectomia decompressiva con la terapia medica standard per l'ipertensione intracranica in uomini con TBI, si è visto che il più basso tasso di mortalità si aveva nel gruppo di pazienti sottoposti alla chirurgia [234]. Nei pazienti veterinari, la craniectomia decompressiva deve essere considerata in pazienti non responsivi alla terapia medica aggressiva, con lesione compressiva da frattura o con emorragia intracranica [235].

L'intervento chirurgico è riservato ai pazienti che non migliorano o le cui condizioni neurologiche deteriorano nonostante l'aggressività della terapia medica. L'imaging avanzato (TC o MRI) è necessario per la pianificazione chirurgica. L'obliterazione ventricolare e l'effetto massa identificati alla diagnostica per immagini dovrebbe essere considerati come un forte indicatore per il trattamento chirurgico in qualsiasi animale che non migliora con terapia medica [31].

Gli ematomi extra-assiali possono essere rimossi attraverso una craniectomia ampia. La chirurgia in questi pazienti può condurre a significative emorragie che richiedono trasfusioni di sangue. La rimozione di ematomi può esacerbare il sanguinamento quando viene rimossa la compressione dei vasi lesionati, portando a riaccumulo di sangue anche dopo l'intervento chirurgico [31].

Gli ematomi intra-assiali sono solitamente gestiti in modo conservativo. La chirurgia può essere indicata in pazienti con un rapido deterioramento dello stato neurologico o ingrandimento subacuto di un ematoma precedentemente piccolo: questi infatti possono causare delle contusioni emorragiche parenchimali con gravi segni neurologici a seconda della loro posizione [31].

Le contusioni cerebellari che causano la compressione del quarto ventricolo e la compressione del tronco cerebrale nell'uomo sono problematiche fortemente candidate al trattamento chirurgico per ridurre la compressione continua e il rischio di erniazione. Può essere indicata la chirurgia per contusioni cerebellari prima del deterioramento neurologico perché questi segni sono meno reversibili con la gestione conservativa [31].

L'ipertensione endocranica dovrebbe essere trattata inizialmente con le terapie precedentemente discusse. Tuttavia, circa il 20% dei pazienti umani con TBI richiede un intervento chirurgico decompressivo. La chirurgia è utile fintanto che il danno al cervello è reversibile, e ciò spesso è indicato dalla dilatazione pupillare bilaterale. L'intervento chirurgico per l'ipertensione endocranica comporta la creazione di una craniectomia sopra la regione più colpita, seguito da una durerectomia o da una duraplastica per permettere al cervello di gonfiarsi. In genere, le fratture del cranio non richiedono un intervento chirurgico. Tuttavia, se significativamente contaminate, le fratture comminute possono richiedere la stabilizzazione chirurgica, soprattutto se esposte. Nei cani, tali fratture del seno frontale possono essere associate a

pneumocefalo traumatico che dovrebbe essere sospettato in qualsiasi cane il cui stato neurologico si deteriori nonostante la terapia medica aggressiva. L'intervento chirurgico deve includere la rimozione di tutti i tessuti e le ossa devitalizzate. I frammenti ossei di grande dimensione possono essere risparmiati e riposizionati dopo un accurata pulizia e ammollo in una soluzione antibiotica [31].

5.3 Monitoraggio

Le rivalutazioni dello stato neurologico dovrebbero essere eseguite frequentemente per guidare la terapia e la diagnostica. La valutazione neurologica dovrebbe essere eseguita ogni ora per le 6-12 ore iniziali con un graduale diminuzione delle valutazioni se il paziente si stabilizza [5].

Monitoraggio della ICP

Nei pazienti umani con TBI, il monitoraggio della pressione intracranica è spesso utilizzato come parametro fondamentale per scegliere l'iter terapeutico in corso di ipertensione intracranica. Tuttavia, un recente confronto tra pazienti trattati per ipertensione intracranica con monitoraggio diretto dell'ICP o basato sulle sole informazioni cliniche e radiografiche ha evidenziato che nessuno dei due metodi era superiore in termini di outcome [236]. Ci sono pochi studi che valutano sistemi di monitoraggio diretti della ICP in cani e gatti perché la procedura è altamente invasiva e costosa [237, 238, 239]. La pressione intracranica può essere monitorata attraverso il posizionamento di un trasduttore a fibre ottiche nello spazio epidurale, intra-assiale o intraventricolare (fig. 18). Il monitoraggio diretto dell'ICP non è privo di rischi e può portare allo sviluppo di edema, emorragia, danno parenchimale e infezione [31]. Le vittime di trauma cranico umane devono mantenere un ICP inferiore a 20 mm Hg e un CPP ad un minimo di 70 mm Hg. Le informazioni prognostiche possono anche essere ottenute dalle misurazioni dell'ICP [6].

Elettrocardiografia

Le miocarditi traumatiche causano frequentemente aritmie nei pazienti politraumatizzati [26], e per questo motivo i pazienti che mostrano sintomi o segni di trauma toracico dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio elettrocardiografico per 24-48 h dopo il trauma [240].

Pressione arteriosa sistemica

La pressione arteriosa sistemica dovrebbe essere monitorata al fine di mantenere una pressione arteriosa sistolica di 100 mmHg per assicurare un adeguato CPP [5]. La pressione arteriosa dovrebbe essere monitorata nei pazienti che sviluppano bradicardia, in quanto potrebbe essere indice del riflesso di Cushing.

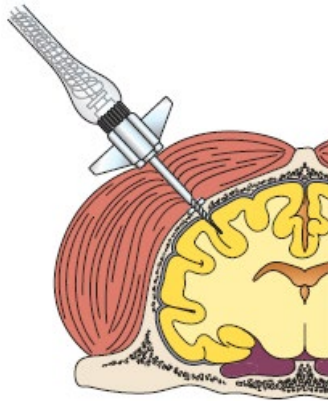


Figura 18 Un monitor della pressione intracranica (ICP) spesso si basa su un trasduttore a fibre ottiche posto all'interno del parenchima cerebrale per registrare le fluttuazioni nell'ICP [31].

6. PROGNOSI E COMPLICAZIONI

La prognosi per le vittime di traumi cranici gravi è spesso considerata da riservata a scarsa. La capacità di recupero da danni cerebrali di cani e gatti è notevole se confrontata con quella dell'essere umano, e la terapia aggressiva può avere successo anche in molti casi apparentemente senza speranza. Predire l'esito per un singolo paziente è difficile, ma diversi elementi possono assistere il clinico nella formulazione della prognosi. Questi fattori includono livello di coscienza, presenza o assenza di riflessi del tronco cerebrale, età, stato fisico generale, presenza e gravità di lesioni concomitanti, iper- e ipoglicemia, ed esito della MRI. Un cane o un gatto in coma senza riflessi del tronco encefalico dal momento dell'impatto è generalmente meno probabile che recuperi rispetto a un paziente che è immobile con la funzione intatta del tronco cerebrale.

Le potenziali complicanze immediate riscontrabili in pazienti con lesioni cerebrali includono coagulopatie (ad es. coagulazione intravascolare disseminata, coagulopatia da trauma), polmonite, alterazioni degli elettroliti (ad es. diabete centrale insipido) e sepsi. L'attività epilettica può comparire subito dopo il trauma (suggerendo un'emorragia intraparenchimale) o mesi o anni dopo. La maggior parte delle complicazioni associate a gravi traumi cranici sono curabili o prevenibili.

La prognosi dipende dalla gravità dei segni neurologici e dalla risposta al trattamento. Il punteggio MGCS è stato correlato alla prognosi ed ha evidenziando una correlazione quasi lineare tra punteggio e probabilità di sopravvivenza entro le prime 72 ore. Pazienti con alti punteggi MGSC avevano un'alta probabilità di sopravvivenza, mentre era improbabile che i pazienti con punteggi bassi sopravvivessero. Un punteggio di 9 sul MGSC era associato a circa il 50% di possibilità di sopravvivenza [38]. L'MGCS è stato di recente correlato con la sopravvivenza a lungo termine da 1 e 6 mesi dopo l'infortunio [39]. È stata di nuovo dimostrata una correlazione lineare tra MGCS e la

sopravvivenza a 1 e 6 mesi. Un'associazione tra MGCS e mortalità a lungo termine potrebbe consentire una previsione sulle possibilità di recupero e aiutare il processo decisionale al momento dell'arrivo in pronto soccorso. È stata valutata anche la possibilità di utilizzare i reperti ottenuti con la risonanza magnetica per formulare una prognosi nei pazienti con trauma. La presenza di una deviazione della linea mediana in risonanza magnetica era significativamente associata alla prognosi: infatti i cani senza questo reperto avevano una probabilità maggiore di sopravvivere a 1 mese [39].

Uno studio retrospettivo del 2015 ha valutato 72 casi di TBI nel cane, cercando di identificare i fattori prognostici negativi. Il risultato è stato che i cani che non sopravvivevano a seguito di un trauma cranico avevano: scarsa perfusione tissutale, gravi lesioni concomitanti confermate da aumentati punteggi ATT, grave trauma cranico evidenziato dalla diminuzione del MGCS, trattamento con HTS, e necessità di intubazione endotracheale [241].

Nell'uomo sono state segnalate complicanze a lungo termine associate ad alterazioni neuroendocrine quali la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) e la cerebral salt wast (CSW). Queste due condizioni sono associate a iponatremia e calo dell'osmolarità plasmatica ma differiscono nella patogenesi. Anomalie dell'ormone ipofisario sono state riportate in oltre il 50% dei sopravvissuti a un trauma cranico che sono stati esaminati per diversi mesi o più a seguito dell'evento [242]. La SIADH è caratterizzata da secrezione di ADH indipendente dall'osmolarità plasmatica e dal volume ematico arterioso effettivo mentre la CSW è un'inappropriata perdita renale di sodio associata a riduzione del volume ematico arterioso effettivo in corso di patologia cerebrale. La perdita di sodio nella SIADH è causata da un'elevata secrezione di ADH con ritenzione d'acqua e iponatremia da diluizione che determina una situazione di iponatremia isovolemica. Nella CSW la causa dell'iponatremia invece è

da imputare ad un'eccessiva escrezione di sodio da parte dei reni in particolare dal tubulo prossimale, mediata da un meccanismo centrale. Non è chiaro il meccanismo che inneschi questa sindrome ma nelle cerebrovasculopatie acute, l'aumentata pressione intracranica può rappresentare il segnale che induce la liberazione di BNP (Brain Natriuretic Peptide). Quindi, si può supporre che la successiva deplezione idro-elettrolitica e conseguente riduzione della volemia rappresentino un meccanismo di difesa per limitare ulteriori aumenti della pressione intracranica [8].

Tuttavia, in medicina veterinaria la letteratura, escludendo dei case report relativi a patologie intracraniche congenite, non ha un'evidenza chiara e inconfutabile sull'incidenza di tali sequele. È auspicabile che in futuro queste complicanze siano approfondite al fine di riconoscerle e ridurre la mortalità post-trauma nei nostri animali.

7. CASI CLINICI

Caso 1

Pallino, gatto europeo, maschio di 5 mesi, è stato ricoverato presso l'OVUD (Ospedale Veterinario Universitario Didattico, Università di Parma) a causa di un trauma automobilistico. Al triage si rilevava ipotensione, ipotermia e stato del sensorio depresso. L'esame neurologico ha rilevato uno stato mentale stuporoso e anisocoria. All'esame CT è stato rilevato pneumoencefalo di lieve entità, asimmetria ventricolare (il sinistro era maggiore del destro), sospetto versamento oculare, frattura del femore sinistro e una raccolta gassosa nel ventre del muscolo epiassiale destro. Per la CT è stata necessaria l'anestesia generale eseguita con il seguente protocollo: induzione con propofol 2 mg/kg iv e mantenimento con isofluorano 1% in ossigeno 100% in ventilazione spontanea. La frattura è stata temporaneamente stabilizzata con un bendaggio rigido ed è stata eseguita la seguente terapia: Ringer lattato 2 ml/kg/h ev, mannitolo 0.5 g/kg ev TID e metadone 0.1 mg/kg ev ogni 4 h. La terapia si è protratta per 4 giorni durante i quali le condizioni del paziente sono progressivamente e costantemente migliorate. Il gatto era in grado di alimentarsi da solo e per le prime 24h è stato aiutato con dell'alimentazione liquida. Il paziente è stato dimesso con risoluzione completa della sintomatologia neurologica ascrivibile al trauma cranico. È stato prescritto meloxicam 0,1 mg/kg os SID fino alla data della chirurgia ortopedica, eseguita con successo 4 giorni dopo la dimissione. Ad oggi il gatto sta bene, e ha recuperato completamente. .

Caso 2

Grumo, gatto europeo, maschio castrato di 4 anni e 3 mesi è stato recuperato in strada con segni di politrauma e ricoverato presso l'OVUD due ore dopo l'accaduto. Al triage presentava dispnea mista, stato del sensorio depresso, anisocoria, emottisi e lacerazioni a livello dell'anca sinistra. Sono stati eseguiti in urgenza una radiografia total-

body in proiezioni dorso-ventrale e latero-laterale che hanno evidenziato una contusione polmonare e una frattura del bacino. All'esame neurologico si evidenzia una zoppia dell'arto toracico destro, anisocoria con midriasi dell'occhio sinistro e risposta alla minaccia ridotta nell'occhio destro; questo ha permesso di localizzare il danno a livello prosencefalico. La CT non è stata eseguita per scelta dei proprietari. La terapia effettuata durante il ricovero è stata la seguente: ossigenoterapia in gabbia ossigeno per le prime 24h, Ringer lattato 1-2 ml/kg/h ev, mannitolo 0.5 g/kg ev TID, metadone 0.2 mg/kg ev ogni 4 h, e ampicillina/sulbactam 20 mg/kg ev TID. È stata alimentata con cibo liquido in siringa 24 h dopo il ricovero. Nei giorni seguenti, lo stato neurologico del paziente è progressivamente migliorato e in terza giornata l'esame neurologico risultava nella norma. Per questo motivo il gatto è stato dimesso con la seguente terapia: amoxicillina/ac. clavulanico 25 mg/kg per os BID, e meloxicam 0.1 mg/kg per os SID. Ad oggi il gatto sta bene

Caso 3

Amy, gatto europeo, femmina di 2 mesi è stata trovata in strada e condotta immediatamente presso l'OVUD. Al triage presentava segni di emorragia sclerale dell'occhio sinistro, ipotermia, letargia e movimenti di maneggio. L'esame neurologico ha evidenziato uno stato del sensorio stuporoso, con movimenti di maneggio in senso antiorario e reazioni posturali ridotte negli arti di destra: ciò ha permesso la localizzazione del danno a livello prosencefalico sinistro. L'animale è stato stabilizzato con ossigeno in gabbia ossigeno e fluidoterapia con Ringer lattato 1-2 ml/kg/h ev, dopo 12h è stata fatta una CT in anestesia generale con il seguente protocollo: induzione con propofol 2 mg/kg iv e mantenimento con isofluorano 1% in ossigeno 100% in ventilazione spontanea. Non è stato eseguito lo studio radiografico perché si è preferito eseguire subito una CT. L'esame CT ha mostrato emorragia intraparenchimale dell'encefalo, fratture multiple del cranio (alcune con

sub-lussazioni) compreso il basicranio, e rinite con versamento intranasale.

È stata ricoverata per un totale di 20 giorni durante i quali sono stati somministrati i seguenti trattamenti: Ringer lattato 1-2 ml/kg/ per 96 h, mannitolo 0.5 g/kg TID per 48h, e clindamicina 12 mg/kg ev BID per tutti i giorni di ricovero. L'alimentazione è stata somministrata attraverso un sondino esofageo per i primi 4 giorni ogni 4h, per i successivi è stato rimosso il sondino ed è stata alimentata forzatamente ogni 6 h. Al monitoraggio standard per i pazienti politraumatizzati, è stato aggiunto il rilevamento della temperatura ogni 4h poiché il paziente non riusciva a mantenerla nei range di normalità. Alle dimissioni, tutti i sintomi riferibili al trauma cranico si erano completamente risolti e la temperatura era stabile. È stato consigliato il proseguo della clindamicina per altri 7 gg. Ad oggi il gatto sta bene e si è ripreso completamente dal trauma.

Caso 4

Pioggia 633, gatto europeo, femmina sterilizzata di 3 anni e 5 mesi è stato trasferito presso l'OVUD già sedato con metadone 0.2 mg/kg da un altro collega, per sospetto politrauma. Al triage presentava ipotermia (34.5°C), tachicardia e pressione arteriosa sistolica non rilevabile. È stato messo in gabbia ossigeno per le prime 12h. Lo stato di shock ipovolemico è stato trattato con un primo bolo di HTS al 7% (3 ml/kg), a cui non ha risposto, e successivi 2 boli di cristalloidi (5 ml/kg in 15 min). A causa dello stato del sensorio fortemente depresso non è stato possibile eseguire un esame neurologico; inoltre, è stato antagonizzato il metadone. All'esame emogasanalitico è stata evidenziata iponatremia. Dopo 48 h, è stato eseguito l'esame CT in anestesia generale con il seguente protocollo: induzione con propofol 2 mg/kg iv e mantenimento con isofluorano 1% in ossigeno 100% in ventilazione spontanea. La CT ha mostrato edema cerebrale e sospetta emorragia sub-aracnoidea di natura traumatica, frattura del condilo

mandibolare destro, palatoschisi traumatica, lussazione del femore destro e trauma vescicale con ematoma.

La gatta è stata ricoverata per un totale di 5 gg durante i quali sono stati somministrati i seguenti trattamenti: Ringer Lattato 1-2 ml/kg/h ev, mannitolo 0.5 g/kg ev ogni 6 h il primo giorno di ricovero e ogni 8 h il secondo giorno e ogni 12 h il terzo e quarto giorno, ampicillina/sulbactam 25 mg/kg ev TID, metadone 0.2 mg/kg ev ogni 4 h dal secondo giorno, meloxicam a 0.1 mg/kg SC SID. È stata alimentata forzatamente dopo le prime 24h con alimentazione liquida in siringa ogni 6h. Al momento della dimissione, il trauma cranico era risolto e l'animale era in grado di muoversi e alimentarsi da solo. È stata consigliato il proseguo della terapia antibiotica e un consulto ortopedico. Non sono pervenute notizie dell'animale dopo le dimissioni.

Caso 5

Mia, gatto europeo, femmina sterilizzata di 3 anni e mezzo è stato ricoverato presso l'OVUD per trauma cranico, emorragia mediastinica e pneumoderma della regione della gola. Al triage presentava ipotermia (37,0°C), tachipnea con rantoli e respiro discordante, PAS di 160 mmHg e disidratazione stimata al 7%. È stato immediatamente somministrato ossigeno in flow-by ed eseguite radiografie total body latero-laterale e dorso-ventrale che hanno messo in evidenza una sospetta contusione polmonare e un lieve pneumotorace. L'emogasanalisi venosa mostrava un'acidosi mista con anion gap nella norma. Non è stato eseguito l'esame CT per scelta dei proprietari. All'esame neurologico si evidenziava uno stato del sensorio depresso e anisocoria. È stata ricoverata per un totale di 6 giorni durante i quali sono stati somministrati Ringer lattato 2 ml/kg/h ev, butorfanolo 0.2 mg/kg ev ogni 4 h per le prime 96 h, acepromazina 10 mcg/kg ogni 6h per le prime 96 h, maropitant 1 mg/kg ev SID, ampicillina/sulbactam 20 mg/kg ev TID, enrofloxacin 5 mg/kg ev SID, e ossigeno attraverso

sondino nasale per le prime 48h. L'alimentazione è stata fatta tramite sondino rino-esofageo fino alla dimissione ogni 6h.

Alla dimissione, la gatta presentava ancora tosse, conati di vomito, ipertermia e stato del sensorio alterato. È stato consigliato il proseguo della terapia antibiotica per 10 gg e riposo forzato. Inoltre, sono state suggerite un'endoscopia e l'applicazione del sondino esofagostomico. L'animale è stato dimesso in condizioni non stabili poiché è stata trasferita in altra struttura e non sono pervenute informazioni sul follow-up.

7.1 Discussione

Dalla casistica riportata, sembrerebbe che i pazienti con trauma cranico siano una percentuale ridotta e soprattutto che abbiano una prognosi molto positiva. In realtà, questo dato è frutto della scelta di descrivere solo i casi in cui vi era una precisa identificazione del trauma cranico. I casi clinici riportati riguardano quei pazienti, riferiti presso l'OVUD in un periodo compreso tra ottobre 2018 e luglio 2019, in cui è stato possibile accertare con sicurezza la presenza di trauma cranico. Nello stesso periodo temporale sono stati riferiti diversi altri cani e gatti con sintomatologie neurologiche, che lasciavano sospettare un trauma cranico, ma che purtroppo sono deceduti prima che si potesse accertare la causa del problema.

Tutti e 5 i casi descritti sono gatti, e di questi 2 erano cuccioli. Per 4 pazienti, la causa di trauma cranico era legata ad un trauma automobilistico mentre per un gatto non c'era la certezza che l'incidente stradale ne fosse la causa. Questi risultati si dimostrano in linea con le principali cause di TBI descritte in letteratura [26].

Tre gatti presentavano lesioni multiple, fattore che evidenzia l'alta incidenza di trauma cranico nei politraumatizzati. Nei casi in cui è stata eseguita, la CT ha sempre confermato il sospetto clinico dell'esame neurologico, sottolineando quindi che la diagnosi di TBI è di tipo clinico

e che non sempre la diagnostica per immagini avanzata è indispensabile per impostare il primo approccio terapeutico mentre risulta fondamentale per confermare la diagnosi.

La scelta di utilizzare il metadone per fornire analgesia è stata guidata dal fatto che i pazienti trattati erano tutti politraumatizzati, e tale farmaco ci ha permesso una gestione del dolore efficace e a 360 gradi.

La terapia iperosmolare fatta con somministrazione di mannitolo a 0.5 mg/kg si è dimostrata efficace nella riduzione dell'edema cerebrale e quindi nella risoluzione dei sintomi clinici neurologici di tutti i pazienti. La soluzione salina ipertonica al 7% è stata utilizzata solo in un caso in quanto il gatto presentava iponatremia e ipotensione. Contrariamente a quanto riportato in letteratura, dopo il bolo di HTS, la pressione arteriosa non ha, tuttavia, mostrato incrementi. Questo potrebbe essere imputato al fatto che la quantità di sodio infusa non abbia generato un sufficiente gradiente osmotico perché la quantità di sodio ematico era troppo bassa.

Gli antibiotici sono stati utilizzati in tutti i casi che presentavano ferite/abrasioni a livello cutaneo, fratture o nel caso in cui l'animale fosse molto giovane e non vaccinato al fine di prevenire infezioni nosocomiali. La scelta dell'antibiotico è stata guidata dall'esperienza dei diversi medici.

Un limite nella gestione dei pazienti è stato che in nessuno di questi è stato registrato l'MGCS o l'ATT score. Questo ha impedito la valutazione seriale, costante e metodica dell'evoluzione dello stato neurologico. Purtroppo, la contemporanea presenza di altri degenti e il ridotto numero di persone capaci di utilizzare tali scale ha rappresentato una forte limitazione. Il monitoraggio della sintomatologia neurologica si è basata sull'esame neurologico quotidiano. Tutti i casi clinici presentati sono entrati in pronto soccorso in orari serali, e la valutazione neurologica completa è stata eseguita

almeno 12 h dopo il trauma. Data l'imprevedibilità dell'orario di accesso dei pazienti al pronto soccorso, sarebbe auspicabile il sistematico utilizzo delle scale di valutazione in modo da fornire già indicazioni sulla prognosi ed eventualmente modificare il trattamento terapeutico in base all'esito delle valutazioni seriali.

Alla luce della mia esperienza e della letteratura scientifica consultata per la stesura di questa tesi, ritengo che le operazioni da svolgere al momento dell'accesso in pronto soccorso di un paziente con trauma cranico si possano riassumere in questi punti:

- Verificare la presenza di attività respiratoria e cardiaca e, laddove assenti, iniziare la rianimazione cardiopolmonare.
- Se il paziente presenta crisi convulsive, somministrare come farmaco di prima scelta benzodiazepine o levetiracetam IV o IM; qualora persistano, somministrare dei barbiturici e, come ultima possibilità, boli di propofol.
- Escluse queste due condizioni, procedere al triage valutando: **Sistema Respiratorio** (Vie aeree, sforzo respiratorio, frequenza respiratoria, SpO₂, EtCO₂, ed eseguire una radiografia o una TFAST); **Sistema Cardiovascolare** (TRC, colore delle mucose, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, lattati e temperatura degli arti); **Sistema Nervoso** (stato del sensorio, risposta motoria, diametro pupillare, riflesso pupillare e nistagmo fisiologico); **Temperatura rettale**.

Una volta eseguito il triage, è necessario procedere con la stabilizzazione del paziente con:

- **Ossigenazione:** se PaO₂ > 80 mmHg e/o SpO₂ < 94%, somministrare ossigeno in flow-by o con gabbia ad ossigeno o con la ventilazione a pressione positiva.
- **Ventilazione:** se PaCO₂ > 35-40 mmHg, passare alla ventilazione a pressione positiva.

- **Perfusione:** se PAS < 90 mmHg, considerare la somministrazione di boli di cristalloidi, colloidi naturali o sintetici, vasopressori, inotropi positivi.
- **Intubazione endotracheale:** qualora il paziente si presenti stuporoso, comatoso o con riflesso della deglutizione assente.
- **Temperatura rettale:** in caso di ipotermia, utilizzare dei supporti termici, fluidi caldi ev, coperte, e luci a infrarossi.

Raggiunti questi end-points, iniziare la terapia per il trattamento della sintomatologia riferibile al trauma cranico:

- **Riduzione della ICP:** mannitolo, soluzione salina ipertonica, sollevare la testa di massimo 30°, valutare l'iperventilazione temporanea se presente rischio di erniazione cerebrale
- **Trattare le convulsioni e/o iniziare la profilassi anticonvulsiva** come descritto precedentemente.

CONCLUSIONI

Il trauma cranico nei nostri animali da compagnia è ancora oggi una condizione clinica che presenta un'elevata mortalità e tempi di recupero lunghi che non sempre riportano il paziente alla condizione originaria. A differenza dei pazienti umani, cani e gatti sono in grado di compensare molto meglio alla perdita di tessuto cerebrale e, perciò, anche pazienti in condizioni molto gravi sono in grado di recuperare quasi completamente. La prognosi nei nostri animali risulta migliore rispetto a quella dei pazienti umani anche per l'assenza dei problemi di "reinserimento sociale" dovuti alle disabilità e/o deficit acquisiti dopo il trauma.

È importante comprendere che molto raramente un paziente presenta solo trauma cranico e, quindi, deve essere sempre considerato un politraumatizzato fino a prova contraria. Questo aspetto deve guidare quelli che sono i principi del trattamento. I problemi che alterano un punto dell'ABC (Airways Breath and Circulation) devono essere affrontati prima di iniziare qualsiasi terapia volta al trattamento del trauma cranico poiché il danno ipossico e la vasocostrizione cerebrale causati da una circolazione o una ventilazione inefficace sono i principali fattori che promuovono il danno secondario. Il fattore tempo è, come per la medicina umana, la chiave di volta per un trattamento efficace. Oggigiorno, la terapia per il trauma cranico risulta essere di tipo sintomatico: per questo motivo la ricerca sta scoprendo e testando nuove molecole (in particolare antagonisti del glutammato) in grado di bloccare le reazioni che causano il danno secondario. Per quanto la Ketamina sembri svolgere questa funzione, presenta purtroppo effetti collaterali importanti e ancora non trascurabili. In medicina veterinaria, la chirurgia intracranica decompressiva è un intervento complesso che richiede attrezzature e personale altamente qualificato. Per trattare correttamente ed efficacemente un trauma cranico grave, è necessario disporre di un'equipe in grado di attuare la rianimazione

extra-ospedaliera, avere un reparto di terapia intensiva, poter contare su una diagnostica per immagini avanzata (almeno la CT) e un neurochirurgo sempre reperibile, condizioni che attualmente poche cliniche nel nostro territorio sono in grado di soddisfare.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Barone R., Anatomia comparata degli animali domestici Vol 1° Osteologia pp 69-123, Bologna: Edagricole, 2006.
- [2] Martini F. et al, Anatomia Umana pp 125-152, Napoli: EdiSES s.r.l., 2012.
- [3] American College of Surgeons, Advanced Trauma Life Support-ATLS 9th edition pp 1-169, Chicago: American College of Surgeons, 2012.
- [4] Barone R., Anatomia comparata degli animali domestici Vol 6 pp 511-533, Bologna: Edagricole, 2006.
- [5] Kendon W. K., Lenore M. B. e Amanda R. T., «Head Trauma,» *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 48, pp. 111-128, 2018.
- [6] Curtis D.W., «Emergency management of the head trauma patient,» *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 30, n. 1, pp. 207-225, 2000.
- [7] Osvaldo C., Trauma care, la cura definitiva del trauma maggiore pp 99-120, Milano: Elsevier, 2012.
- [8] Tintinalli J. e Stapczynski J. S., Medicina di emergenza urgenza pp 1168-1189, Padova: Piccin, 2018.
- [9] Dewey C.W., Downs M.O., Aron D.N. et al., «Acute traumatic intracranial hemorrhage in dogs and cats,» *Vet comp orthop traumatol*, vol. 3, n. 6, pp. 29-35, 1993.
- [10] Platt S.R., Radaelli S.T. e McDonnell J.J., «Computed tomograph after mild head trauma in dogs,» *Vet Record*, vol. 151, n. 8, p. 243, 2002.

- [11] Sande A. e West C., «Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 2, n. 20, pp. 177-190, 2010.
- [12] Leonard S.E. e Kirby R., «The role of glutamate, calcium and magnesium in secondary brain injury,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 1, n. 12, pp. 17-32, 2002.
- [13] Maureen M. e Moore R.M., «Ischemia-reperfusion injury pathophysiology part I,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 4, n. 14, pp. 231-241, 2004.
- [14] Zink B.J., «Traumatic brain injury,» *Emerg Med Clin North Am*, vol. 14, pp. 115-150, 1996.
- [15] Goodman J.C., Valadka A.B., Gopinath S.P. et al., «Simultaneous measurement of cortical potassium, calcium and magnesium in head injury patient using microdialysis with ion chromatography,» *Acta Neurochir*, vol. 75, pp. 35-37, 1999.
- [16] McIntosh T.K., Vink R., Yamakami I. et al., «Magnesium protects against neurological deficit after brain injury,» *Brain Res*, vol. 482, pp. 252-260, 1989.
- [17] Chesnut R.M., «The management of severe traumatic brain injury,» *Emerg Med Clin North Am*, vol. 15, pp. 581-604, 1997.
- [18] Raghupathi R., Graham D.I. e McIntosh T.K., «Apoptosis after traumatic brain injury,» *J. Neurotrauma*, vol. 9, pp. 927-938, p. 17, 2000.
- [19] Smith D.H., Chen X.H., Pierce J.E. et al., «Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat,» *J. Neurotrauma*, vol. 14, p. 14, 1997.

- [20] Marmarou A., «A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema,» *Neurosurg Focus*, vol. 22, 2007.
- [21] Papadopoulos M.C. e Verkman A.S., «Aquaporin-4 and brain edema,» *Pediatr Nephrol*, vol. 778-784, p. 22, 2007.
- [22] Papadopoulos M.C., Krishna S. e Verkman A.S., «Aquaporin water channels and brain edema,» *Mt Sinai J Med*, vol. 242-8, p. 69, 2002.
- [23] Smits M., Dippel D.W., de Haan G.G. et al, «Minor head injury: guidelines for the use of CT-a multicenter validation study,» *Radiology*, vol. 245, p. 831-840, 2007.
- [24] Jane J.K. e Gean A.D., «Imaging for the diagnosis and management of traumatic brain injury,» *J Neurotherapeutics*, vol. 8, pp. 39-53, 2011.
- [25] Sharma D. e Holowaychuk M.K., «Retrospective evaluation of prognostic indicators in dogs with head trauma: 72 cases (January-March2011),» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 5, n. 25, pp. 631-639, 2015.
- [26] Simpson S.A., Syring R. e Otto C.M., «Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997-2003),» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 6, n. 19, pp. 588-602, 2009.
- [27] Siegel J.H., «The effect of associated injury, blood loss, and oxygen debt on death and disability in blunt traumatic brain injury,» *J Neurotrauma*, vol. 4, n. 12, pp. 579-590, 1995.
- [28] Raimondi M., «Lo stato dell'arte nella gestione del paziente traumatizzato in medicina umana,» in atti 36° *Congresso internazionale SCIVAC pp 54-60*, Rimini, 2018.

- [29] Dorbatz K.J., Hopper K., Rozanski E. et al., *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* pp. 148-190, Wiley Blackwell, 2018.
- [30] Silverstein D.C. e Hopper K., *Small Animal Critical Care Medicine* 2nd ed pp. 289-325, St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2014.
- [31] Plat S. e Garosi L., *Small Animal Neurological Emergencies* pp. 363-382 , Londra: Manson Publishing, 2012.
- [32] Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J. et al., «Hyperventilation,» *J Neurotrauma*, vol. 24, p. 87, 2007.
- [33] Davis D., Dunford V., Poste C. et al., «The impact of Hypoxia and Hyperventilation on outcome after paramedic rapid sequence intubation of severely,» *The journal of TRAUMA Injury, Infection and Critical Care*, vol. 57, pp. 1-10, 2004.
- [34] Biffi W.L., Harrington D.T. e Cioffi W.G., «Implementation of a tertiarytrauma survey decreases missed injuries,» *J Trauma*, vol. 54, p. 38-43, 2003.
- [35] Olsen D., Renberg W., Perret J. et al., «Clinical management of Flail Chest in dogs and cats: a retrospective study of 24 cases (1989-1999),» *J Am Anim Hosp Assoc* , vol. 38, pp. 315-320, 2002.
- [36] Ettinger S.J. e Feldman E.C., *Trattato di clinica medica veterinaria* pp. 365-372, Philadelphia: Elsevier Inc, 2015.
- [37] DiFazio J. e Fletcher D.J., «Updates in the management of the small animal patient with Neurologic Trauma,» *Vet Clin Smal. Anim*, n. 43, pp. 915-940, 2013.

- [38] Platt S., «Coma Scale,» in *Small Animal Critical Care Medicine 2nd ed*, St. Louis, Elsevier Saunders, 2015, pp. 422-425.
- [39] Beltran E., Platt S.R., McConnell J.F. et al., «Prognostic Value of early magnetic resonance imaging in dogs after traumatic brain injury: 50 cases,» *J Vet Intern Med*, n. 28, pp. 1256-1262, 2014.
- [40] Platt S.R., Radelli S.T. e McDonnell J.J., «The prognostic Value of the Modified Glasgow Coma Scale in Head trauma in Dogs,» *J Vet Intern Med*, n. 15, pp. 581-584, 2001.
- [41] Rockar R.A., Dorbatz K.S. e Shofer F.S., «Development of a scoring system for the veterinary trauma patient,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 2, n. 4, pp. 77-82, 1994.
- [42] Streeter E.M., Rozanski E.A., de LaForcade-Buress A. et al., «Evaluation of vehicular trauma in dogs: 239 cases (january-december 2001),» *J Am Vet Med Assoc*, n. 235, pp. 405-408, 2009.
- [43] Stillion J.R. e Fletcher D.J., «Admission base excess as a predictor of transfusion requirement and mortality in dogs with blunt trauma: 52 cases,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 5, n. 22, pp. 588-594, 2012.
- [44] Olsen L.E., Streeter E.M. e DeCook R.R., «Review of gunshot injuries in cats and dogs and utility of a triage scoring system to predict short term outcome: 37 cases,» *J Am Vet Med Assoc*, n. 245, pp. 923-929, 2014.
- [45] Hall K.E., Holowaychuk M.K., Sharp C.R. et al., «Multicenter prospective evaluation of dogs with trauma,» *J Am Vet Med Assoc*, vol. 3, n. 244, pp. 300-308, 2014.

- [46] Ash K., Hayes G.M., Goggs R. et al., «Performance evaluation and validation of the animal trauma triage score and modified Glasgow coma scale with suggested category adjustment in dogs: A VetCOT registry study,» *J Vet Emer Crit Care*, n. 10.1111/vec.12717, pp. 1-9, 2018.
- [47] Jeremitsky E., Omert L., Dunham M. et al., «The impact of hyperglycemia on patient with severe brain injury,» *J Trauma Acute Care Surg*, vol. 1, n. 58, p. 47-58, 2005.
- [48] Syring R.S., Otto C.M. e Dorbatz K.J., «Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997-1999),» *J Am Vet Med Assoc*, vol. 1, n. 218, pp. 1124-1133, 2001.
- [49] Rosenstein P.G., Tennent-Brown B.S. e Hughes D., «Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology and measurement,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 2, n. 28, pp. 85-105, 2018.
- [50] Rosenstein P.G., Tennent-Brown B.S. e Hughes D., «Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 2, n. 28, pp. 106-121, 2018.
- [51] Caines D., Sinclair M., Wood D. et al., «Evaluation of cerebrospinal fluid lactate and plasma lactate concentration in anesthetized dogs with and without intracranial disease,» *J Vet Res*, vol. 4, n. 77, pp. 297-302, 2013.
- [52] Galan-Rodriguez A., Carletti B.E., Morgaz-Rodriguez J. et al., «Short communication: cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and ratio in healthy adult dogs,» *Vet Rec*, vol. 10, n. 173, p. 249, 2013.

- [53] Sugi T., Fujishima M. e Omae T., «Lactate and pyruvate concentrations, and acid-base balance of cerebrospinal fluid in experimentally induced intracerebral and subarachnoid hemorrhage in dogs,» *Stroke*, vol. 6, n. 6, pp. 715-719, 1975.
- [54] Yin W., Tibbs R., Aoki K. et al., «Metabolic alterations in cerebrospinal fluid from double hemorrhage model of dogs,» *Neurol Res*, vol. 1, n. 23, pp. 87-92, 2001.
- [55] Inai S., Marmarou A., Clarke G.D. et al., «Production and clearance of lactate from brain tissue, cerebrospinal fluid, and serum following experimental brain injury.,» *J Neurosurg*, vol. 5, n. 69, pp. 736-744, 1988.
- [56] Hidetaka N., «Biomarkers for Neural Injury and Infection in Small Animals,» *Vet Clin Small Anim*, n. 44, pp. 1187-1199, 2014.
- [57] Thelin E.P., Nelson D.W. e Bellander B.M., «A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury,» *Acta Neurochir*, n. 159, pp. 209-225, 2017.
- [58] Uden J. e Romner B., «Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults? an evidence based review and meta-analysis,» *J Head Trauma Rehabil*, n. 25, pp. 228-240, 2010.
- [59] Thelin E.P., Jeppsson E., Frostell A. et al., «Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity,» *Crit Care*, n. 20, p. 285, 2016.

- [60] Uden J., Astrand R., Waterloo K. et al., «Clinical significance of serum S100B levels in neurointensive care,» *Neurocrit Care*, n. 6, pp. 94-99, 2007.
- [61] Raabe A., Kopetsch O., Woszczyk A. et al., «S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients.,» *Neurol Res*, n. 26, p. 440–445, 2004.
- [62] Werner C., Hoffman W.E., Kochs E. et al., «Transcranial doppler sonography indicates critical brain perfusion during hemorrhagic hypotension in dog,» *Anesth Analg*, n. 81, pp. 1203-1207, 1995.
- [63] Seo M., Choi H., Choi M. et al., «Transcranial Doppler ultrasound analysis of resistive index in rostral and caudal cerebral arteries in dogs,» *J Vet Sci*, vol. 1, n. 6, pp. 61-66, 2005.
- [64] Naqvi J., Yap K.H., Ahmad G. et al., «Transcranial doppler ultrasound: a review of the physical principles and major application in critical care,» *Int J Vascul Med*, p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/629378>, 2013.
- [65] Fukushima U., Sasaki S., Okano S. et al., «Non-invasive diagnosis of ischemic brain damage after cardiopulmonary resuscitation in dogs by using transcranial doppler ultrasonography,» *Vet Rad & Ultr*, vol. 41, n. 2, pp. 172-177, 2000.
- [66] Sasaoka K., Nakamura K., Osuga T. et al., «Transcranial doppler ultrasound examination in dogs with suspected intracranial hypertension caused by neurologic diseases,» *J Vet Intern Med*, n. 32, pp. 314-323, 2018.

- [67] Kim J. e Gean A., «Imaging for the diagnosis and management of traumatic brain injury.,» *Neurotherapeutics*, vol. 8, n. 1, pp. 39-53, 2011.
- [68] Caputo N., Stahmer C., Lim G. et al., «Whole-body computed tomographic scanning leads to better survival as opposed to selective scanning in trauma patients: a systematic review and meta-analysis,» *J Trauma Acute Care Surg*, vol. 77, n. 4, p. 534-539, 2014.
- [69] Chai O., Peery D., Bdolah-Abram T. et al., «Computed tomographic findings in dogs with head trauma and development of a novel prognostic computed tomography-based scoring system,» *Am J Vet Res*, vol. 78, n. 9, pp. 1085-1091, 2017.
- [70] Haydel M.J., Preston C.A., Mills T.J. et al., «Indications for computed tomography in patients with minor head injury,» *Λ Engl J Med*, vol. 343, p. 100-105, 2000.
- [71] Jagoda A.S., Bazarian J.J., Bruns J.J. Jr. et al., «Clinical policy: neuroimaging and decision making in adult mild traumatic brain injury in the acute setting,» *J Eemerg Nurs*, vol. 35,p. 145-155, 2009.
- [72] Yanai H., Tapia-Nieto R., Cherubini G.B. et al., «Results of magnetic resonance imaging performed within 48 hours after head trauma in dogs and association with outcome: 18 cases (2007–2012),» *J Am Vet Med A*, vol. 246, n. 11, pp. 1222-1229, 2015.
- [73] Lagared A., Ramos A., Pérez-Nunez A. et al., «The role of MR imaging in assessing prognosis after severe and moderate head injury,» *Acta Neurochir*, vol. 151, n. 4, pp. 341-356, 2009.

- [74] MAI W., Diagnostic MRI in dogs and cats, Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group, 2018.
- [75] Baker L., Havas K.A., Miller L.A. et al., «Gunshot wounds in military working dogs in Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom: 29 cases (2003–2009),» *J Vet Emerg and Critic Care*, vol. 23, n. 1, pp. 47-52, 2013.
- [76] Hanel RM, Palmer L, Baker J e al, «Best practice recommendations for prehospital veterinary care of dogs and cats,» *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 26, n. 2, pp. 166-233, 2016.
- [77] Chesnut R.M., Marshall S.B., Piek J. et al., «Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank,» *Acta Neurochir Suppl*, vol. 59, p. 121-125, 1993.
- [78] Huynh T., Messer M., Sing R. F. et al., «Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury,» *J traum inj, inf, critic care*, vol. 53, n. 3, pp. 488-493, 2002.
- [79] Syring R., «Assessment and treatment of central nervous system abnormalities in the emergency patient,» *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, vol. 35, n. 2, pp. 343-358, 2005.
- [80] Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. et al., «Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, 4th edition,» *Neurosurgery*, vol. 6, n. 1, pp. 6-15, 2017.
- [81] Davis D., Dunford J., Poste J. et al., «The impact of hypoxia and hyperventilation on outcome after paramedic rapid

- sequence intubation of severely head-injured patients,» *J Trauma Acute Care Surg*, vol. 57, n. 1, p. 1-8, 2004.
- [82] Muizelaar P., Marmarou A., Ward J. et al., «Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial,» *J Neurosurg*, vol. 75, n. 5, pp. 731-740, 1991.
- [83] Bulger E.M., Snyder D., Schoelles K. et al., «Special contribution. An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American College of Surgeons Committee on Trauma,» *Prehosp Emerg Care*, vol. 18, p. 163-173, 2014.
- [84] Kragh J.F., Littrel M.L., Jones J.A. et al., «Battle casualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding,» *J Emerg Med*, vol. 41, p. 590-597, 2011.
- [85] Happenstall R.B., Balderston R. e Goodwin C., «Pathophysiologic effects distal to a tourniquet in the dog,» *J Trauma*, vol. 19, n. 4, pp. 234-242, 1979.
- [86] Roberts I., Shakur H., Ker K. et al., «CRASH-2 Trial collaborators: antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury (review),» *Cochrane Database Syst Rev* 1, p. CD004896, 2011.
- [87] Roberts I., Belli A., Brenner A. et al., «Open Peer Review METHOD ARTICLE Tranexamic acid for significant traumatic brain injury (TheCRASH-3 trial): Statistical analysis plan for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial,» *Well Op Res*, vol. 3, n. 86, pp. 1-18, 2018.
- [88] Mrochuk M., Odochartaigh D. e Chang E., «Rural trauma patients cannot wait: tranexamic acid administration by

helicopter emergency medical services,» *AirMed J*, vol. 37, p. 34-37, 2015.

- [89] Kelmer E., Segev G., Papashvilli V. et al., «Effects of intravenous administration of tranexamic acid on hematological, hemostatic, and thromboelastographic analytes in healthy adult dogs,» *J Vet Emerg Critic Care*, vol. 25, n. 4, pp. 495-501, 2015.
- [90] Muri B., Schmierer P. e Sigrist N., «Hyperfibrinolysis diagnosed with rotational thromboelastometry and treated with tranexamic acid in a dog with acute traumatic coagulopathy,» *Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte GST*, vol. 160, n. 4, pp. 227-233, 2018.
- [91] Murphy L.A., Panek C.M., Bianco D. et al., «Effect of aminocaproic acid on clot strength and clot lysis of canine blood determined by use of an in vitro model of hyperfibrinolysis,» *Am J Vet Res*, vol. 77, n. 11, pp. 1258-1265, 2016.
- [92] Kelley D., Lester C., Shaw S. et al., «Thromboelastographic evaluation of dogs with acute liver disease,» *J Vet Intern Mec*, vol. 29, n. 4, pp. 1053-1062, 2015.
- [93] Brown J.C., Brainard B.M., Fletcher D.J. et al., «Effect of aminocaproic acid on clot strength and clot lysis of canine blood determined by use of an in vitro model of hyperfibrinolysis,» *Am J Vet Res*, vol. 77, n. 11, pp. 1258-1265, 2016.
- [94] Fletcher D.J., Blackstock K.J., Epstein K. et al., «Evaluation of tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid concentrations

- required to inhibit fibrinolysis in plasma of dogs and humans,» *Am J Vet Res*, vol. 75, n. 8, pp. 731-738, 2014.
- [95] Reginer A., Cazalot G. Cantaloube B., «Topical treatment of non-healing corneal epithelial ulcers in dogs with aminocaproic acid,» *Vet Rec*, vol. 157, n. 17, pp. 51-153, 2005.
- [96] Ng I., Lim J. Wong H., «Effects of head posture on cerebral hemodynamics: its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation,» *Neurosurgery*, vol. 54, n. 3, pp. 593-600, 2004.
- [97] Tasker R.C., «Intracranial pressure: influence of head-of-bed elevation and beyond,» *Pediatr Crit Care Med*, vol. 13, pp. 116-123, 2012.
- [98] Jeremitsky E., Omert L., Dunham M. et al., «The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury,» *J Trauma Acute Care Surg*, vol. 58, n. 1, p. 47-50, 2005.
- [99] Beckman D.L. Iam S.G., «Circulating catecholamines in cats before and after lethal head injury,» *Proc Soc Exp Biol Med*, vol. 160, pp. 200-202, 1979.
- [100] Rosner M.J., Newsome H.H. Becker D.P., «Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response.,» *J Neurosurg*, vol. 61, pp. 76-86, 1984.
- [101] Clifton G.L., Ziegler M.G. Grossman R.G., «Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury,» *Neurosurgery*, vol. 8, pp. 10-14, 1981.
- [102] Green D.M., O'Phelan K.H., Bassin S.L. et al., «Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients,» *Neurocrit Care*, vol. 13, pp. 299-306, 2010.

- [103] Graffagnino C., Gurram A.R., Kolls B. et al., «Intensive insulin therapy in the neurocritical care setting is associated with poor clinical outcomes,» *Neurocrit Care*, vol. 13, pp. 307-312, 2010.
- [104] Silvestrin D.C., Aldrich J., Haskins S.C. et al., «Assessment of changes in blood volume in response to resuscitative fluid administration in dogs,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 15, n. 3, p. 185-192, 2005.
- [105] Shackford S.R., Schmoker J.D. e Zhuang J., «The effect of hypertonic resuscitation of pial arteriolar tone after brain injury and shock,» *J Trauma Acute Care Surg*, vol. 37, n. 6, p. 899-908, 1994.
- [106] Angel N., Hoyt D.B., Coimbra R. et al., «Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock,» *Shock*, vol. 9, n. 3, p. 164-170, 1998.
- [107] Doyle J., Davis D. e Hoyt D., «The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury,» *J Trauma Acute Care Surg*, vol. 50, n. 2, p. 367-383, 2001.
- [108] Mouren S., Delayance S., Mion G. et al., «Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood perfused rabbit hearts,» *Anesth Analg*, vol. 81, p. 777-782, 1995.
- [109] Smith G.J., Kramer G., Perron P. et al., «A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep,» *J Surg Res*, vol. 39, n. 6, pp. 517-545, 1985.
- [110] Aiyagari V., Deibert E. e Diringier M., «Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high?,» *J Crit Care*, vol. 21, n. 2, pp. 163-72, 2006.

- [111] Chapman S.A., Irwin E.D., Thunselle M. et al., «Serum sodium response to hypertonic saline infusion therapy in traumatic brain injury,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 48, pp. 147-152, 2018.
- [112] Perel P., Roberts I. e Ker K., «Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients,» *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2, pp. 158-173, 2013.
- [113] Myburgh J., Cooper D.J., Finfer S. et al., «Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury,» *N Engl J Med*, vol. 357, n. 8, pp. 874-84, 2007.
- [114] Bayer O. , Reinhart K., sakr Y. et al., «Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison,» *Crit Care Med*, vol. 39, n. 6, p. 1335-1342, 2012.
- [115] Ekseth K., Ablidgaard L., Vegfors M. et al., «The in vitro effects of crystalloids and colloids on coagulation,,» *Anaesthesia*, vol. 57, n. 11, p. 1102-1108, 2002.
- [116] Chohan A.S., Greene S.A., Grubb T.L. et al., «Effects of 6% hetastarch (600/0.75) or lactated Ringer's solution on hemostatic variables and clinical bleeding in healthy dogs anesthetized for orthopedic surgery,» *Vet Anaesth Analg*, vol. 38, pp. 94-105, 2011.
- [117] Helmbold K.A., Mellema M.S., Hopper K. et al., «The effect of hetastarch 670/0.75 administered in vivo as a constant rate infusion on platelet closure time in the dog,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 24, pp. 381-387, 2014.
- [118] Gauthier V., Holowaychuk M.K., Kerr C.L. et al., «Effect of synthetic colloid administration on coagulation in healthy dogs

and cats with systemic inflammation,» *J Vet Intern Med*, vol. 29, pp. 276-285, 2015.

- [119] Laxenaire M.C., Charpentier C. e Feldman L., «Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: Incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study,» *Anr. Fr Anesth Reanim*, vol. 13, pp. 301-310, 1994.
- [120] Zoran D.L., Jergens A.E., Riedsel D.H. et al., «Evaluation of hemostatic analytes after use of hypertonic saline solution combined with colloids for resuscitation of dogs with hypovolemia,» *Am J Vet Res*, vol. 53, pp. 1791-1796, 1992.
- [121] Sapsford W., «Hypertonic saline-dextran – the fluid of choice in the resuscitation of haemorrhagic shock?,» *R Army Mec Corps 2003*, vol. 149, pp. 110-120, 2003.
- [122] Rhind S.G., Crnko N.T., Baker A.J. et al, «Prehospital resuscitation with hypertonic saline-dextran modulates inflammatory, coagulation and endothelial activation marker profiles in severe traumatic brain injured patients,» *J Neuroinflam*, vol. 7, n. 5, pp. 1-17, 2010.
- [123] Battiston C., Andrews P.J., Graham C. et al., «Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury,» *Crit Care Med*, vol. 50, pp. 196-202, 2005.
- [124] Doyle J.A., Davis D.P. e Hoyt D.B., «The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury,» *J Trauma*, vol. 50, pp. 367-383, 2001.

- [125] Alpar E.K. e Killampalli V.V., «Effects of hypertonic dextran in hypovolaemic shock: a prospective clinical trial,» *Injury*, vol. 35, pp. 500-506, 2004.
- [126] Wade C.E., Kramer C.G. e Grady J.J., «Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies,» *Surgery*, vol. 122, pp. 609-616, 1997.
- [127] Drissen B. e Brainard B., «Fluid therapy for the traumatized patient,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 16, n. 4, pp. 276-279, 2006.
- [128] Li M. e Chen T., «Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis,» *Medicine*, vol. 94, n. 17, p. e736, 2015.
- [129] Mortazavi M., Romeo A., Deep A. et al., «Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis,» *J Neurosurg*, vol. 116, n. 1, pp. 210-221, 2012.
- [130] Fink M., «Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline,» *Continuum (Minneap Minn)*, vol. 18, n. 3, pp. 640-654, 2012.
- [131] Ropper A., «Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure,» *N Engl J Med*, vol. 367, n. 8, pp. 746-752, 2012.
- [132] Misura U.K., Kalita J., Ranjan P. et al., «Mannitol in intracerebral hemorrhage: a randomized controlled study,» *J Neurol Sci*, vol. 234, n. 1-2, pp. 41-45, 2012.
- [133] Dorman H.R., Sondheimer J.H. e Cadnapaphornchai P., «Mannitol-induced acute renal failure,» *Medicine (Baltimore)*, vol. 69, n. 3, p. 153-159, 1990.

- [134] Plumb D., Plumb's veterinary handbook, OXFORD, UK: Wiley-Blackwell, 2001.
- [135] Brain Trauma Foundation, «Brain Trauma Foundation: Management and prognosis of severe traumatic brain injury,» New York, 2000.
- [136] Roberts A., Pollay M., Engels C. et al., «Effect on intracranial pressure of furosemide combined with varying doses and administration rates of mannitol,» *J Neurosurg*, vol. 66, n. 3, pp. 440-446, 1987.
- [137] Todd M., Cutkomp J. e Brian J., «Influence of mannitol and furosemide, alone and in combination, on brain water content after fluid percussion injury,» *Anesthesiology*, vol. 105, n. 6, p. 1176-1186, 2006.
- [138] Battiston C., Andrews P., Graham C. et al., «Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury,» *Crit Care Med*, vol. 33, n. 1, pp. 196-202, 2005.
- [139] Francony C., Fauvage B., Falcon D. et al., «Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of intracranial pressure,» *Crit Care Med*, vol. 36, n. 3, pp. 795-800, 2008.
- [140] Zeng H., Wang Q., Deng Y. et al., «A comparative study on the efficacy of 10% hypertonic saline and equal volume of 20% mannitol in the treatment of experimentally induced cerebral edema in adult rats,» *BMC Neurosci*, vol. 11, p. 153, 2010.
- [141] Da Silva J., de Lima F., Valenca M. et al., «Hypertonic saline more efficacious than mannitol in lethal intracranial

hypertension model,» *Neurol Res*, vol. 32, n. 2, pp. 139-143, 2010.

- [142] Li M., Chen T., Chen S. et al., «Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury,» *Medicine*, vol. 64, n. 17, pp. 1-8, 2015.
- [143] Jagannatha A.T., Sriganesh K., Devi B.I. et al., «An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 27, pp. 68-73, 2016.
- [144] Alnemari A.M., Krafcik B.M., Mansour T.R. et al., «A comparison of pharmacologic therapeutic agents used for the reduction of intracranial pressure after traumatic brain injury,» *World Neurosurgery*, vol. 106, pp. 509-528, 2017.
- [145] Cortsidis G., Diamond N., Rahman A. et al., «Hypertonic saline infusion in traumatic brain injury increases the incidence of pulmonary infection,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 22, n. 8, pp. 1332-1337, 2015.
- [146] Armitage-Chan E., Wetmore L. e Chan D., «Anesthetic management of the head trauma patient,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 17, n. 1, pp. 5-14, 2007.
- [147] Lauer K.K., Connolly L.A. e Schmeling W.T., «Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients,» *Can J Anesthesia*, vol. 44, n. 9, pp. 929-933, 1997.
- [148] Roberts F., Hall R. e Kramer A., «Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of

- randomized controlled trials,» *Crit Care Med*, vol. 39, n. 12, pp. 2743-2751, 2012.
- [149] Sperry R., Bailey P., Reichman M. et al., «Fentanyl and sulfentanil increase intracranial pressure in head trauma patients,» *Anesthesiology*, vol. 77, pp. 416-420, 1992.
- [150] Lauer K., Connolly L. e Schmeling W., «Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients,» *Can J Anaesth*, vol. 44, pp. 929-933, 1997.
- [151] Albanese J., Viviani X., Poite F. et al., «Sulfentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics,» *Crit Care Med*, vol. 27, pp. 407-411, 1999.
- [152] De Nadal M., Munar F., Poca M. et al., «Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with severe head injury: absence of correlation to cerebral autoregulation,» *Anesthesiology*, vol. 92, pp. 11-19, 2000.
- [153] Hansen B., «Acute pain management,» *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, vol. 30, n. 4, pp. 899-916, 2000.
- [154] Pascoe P., «Opioid analgesics,» *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, vol. 30, n. 4, pp. 757-769, 2000.
- [155] Hansen B., Jonson R. «Pain management in hospitalized cat,» *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, vol. 32, n. 6, pp. 925-936, 2002.
- [156] Quandt J., «Analgesia, anesthesia, and chemical restraint in the emergent small animal patient,» *Vet Clin Small Anim*, vol. 43, pp. 941-953, 2013.
- [157] Robinson R. e Borer-Weir K., «The effects of diazepam or midazolam on the dose of propofol required to induce

anaesthesia in cats,» *Vet Anaesth Analg*, vol. 42, n. 5, pp. 493-501, 2015.

- [158] Robinson R. e Borer-Weir K., «A dose titration study into the effects of diazepam or midazolam on the propofol dose requirements for induction of general anaesthesia in client owned dogs, premedicated with methadone and acepromazine,» *Vet Anaesth Analg*, vol. 40, n. 5, pp. 455-463, 2013.
- [159] Zornow M., Scheller M., Sheehan P. et al., «Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits,» *Anesth Analg*, vol. 75, n. 2, p. 232-237, 1992.
- [160] Maier C., Steinberg G., Sun G. et al., «Neuroprotection by the alpha2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia,» *Anesthesiology*, vol. 79, n. 2, p. 317-323, 1993.
- [161] Cosar M., Eser O., Fidan H. et al., «The neuroprotective effect of dexmedetomidine in the hippocampus of rabbits after subarachnoid hemorrhage,» *Surg Neurol*, vol. 71, n. 1, pp. 54-59, 2009.
- [162] Aryan H., Box K., Ibrahim D. et al., «Safety and efficacy of dexmedetomidine in neurosurgical patients,» *Brain Inj*, vol. 20, n. 8, pp. 791-798, 2009.
- [163] Tsaousi G., Lamperti M. e Bilotta F., «Role of dexmedetomidine for sedation in neurocritical care patients: a qualitative systematic review and meta-analysis of current evidence,» *Clin Neuropharmacol*, vol. 39, n. 3, p. 144-151, 2016.

- [164] Pajoumand M., Kufera J., Bonds B. et al., «Dexmedetomidine as an adjunct for sedation in patients with traumatic brain injury.,» *J Trauma Acute Care Surg*, vol. 81, n. 2, p. 345-351, 2016.
- [165] Zornow M., Fleischer J., Scheller M. et al., «Dexmedetomidine, an alpha2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog,» *Anesth Analg*, vol. 70, n. 6, p. 624-630, 1990.
- [166] Keegan R.D., Greene S.A., Bagley R.S. et al., «Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs,» *Am J Vet Res*, vol. 56, n. 2, pp. 193-198, 1995.
- [167] Edelman G.J., Hoffman W.E. e Charbel F.T., «Cerebral hypoxia after etomidate administration and temporary cerebral artery occlusion,» *Anesth Analg*, vol. 85, n. 4, pp. 821-825, 1997.
- [168] Zed P.J, Mabassa V.H., Slavik R.S. et al., «Etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department: is adrenal suppression a concern?,» *CJEM*, vol. 8, p. 347-350, 2006.
- [169] Miner J.R., Danahy M., Moch A. et al., «Randomized clinical trial of etomidate versus propofol for procedural sedation in the emergency department,» *Ann Emerg Med*, vol. 49, p. 15-22, 2007.
- [170] Ambros B., Duke-Novakovski T. e Pasloske K.S., «Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and propofol in dogs,» *Am J Vet Res*, vol. 69, pp. 1391-1398, 2008.

- [171] Ferre P.J., Pasloske K., Whittem T. et al., «Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU,» *Vet Anaesth Analg*, vol. 33, pp. 229-236, 2006.
- [172] Muir W., Lerche P., Wiese A. et al., «Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs,» *Vet Anaesth Analg*, vol. 35, pp. 451-462, 2008.
- [173] Warne L.N., «Alfaxalone anesthesia in the cat,» in *Proceedings of the 19th International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium*, San Diego, California, 2013.
- [174] Warne L.N., Beths T., Fogal S. et al., «The use of alfaxalone and remifentanyl total intravenous anesthesia in a dog undergoing a craniectomy for tumor resection,» *Can Vet J*, vol. 55, pp. 1083-1088, 2014.
- [175] Warne L.N., Beths T., Whittem T. et al., «A review of the pharmacology and clinical application of alfaxalone in cats,» *The Veterinary Journal*, vol. 203, pp. 141-148, 2015.
- [176] McCulloch T., Visco E. e Lam A., «Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia,» *Anesthesiology*, vol. 93, n. 5, p. 1205-1209, 2000.
- [177] Cenic A., Craen R., Lee T.Y. et al., «Cerebral blood volume and blood flow responses to hyperventilation in brain tumors during isoflurane or propofol anesthesia,» *Anesth Analg*, vol. 94, n. 3, p. 661-666, 2002.
- [178] Holzer A., Winter W., Greher M. et al., «A comparison of propofol and sevoflurane anaesthesia: effects on aortic blood

flow velocity and middle cerebral artery blood flow velocity,» *Anaesthesia*, vol. 58, n. 3, pp. 217-222, 2003.

- [179] Strebel S., Lam A., Matta B. et al., «Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia,» *Anesthesiology*, vol. 83, n. 1, p. 66-76, 1995.
- [180] Hans P. e Bonhomme V., «Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia,» *Curr Opin Anaesthesiol*, vol. 19, n. 5, p. 498-503, 2006.
- [181] Chan D.L., Rozanski E.A., Freeman L.M. et al., «Colloid osmotic pressure in health and disease,» *Comp for Cont Edu of the Prac Vet*, vol. 23, pp. 896-904, 2001.
- [182] Taylor P.M., Chengelis C.P., Miller W.R. et al., «Evaluation of propofol containing 2% benzyl alcohol preservative in cats,» *J Feline Med Surg*, vol. 14, n. 8, pp. 516-526, 2012.
- [183] Zeiler F.A., Teitelbaum J., West M. et al., «The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury,» *Neurocrit Care*, vol. 21, n. 1, pp. 163-173, 2014.
- [184] Aroni .F, Iacovidou N., Dontas I. et al., «Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug,» *J Clin Pharmacol*, vol. 49, pp. 957-964, 2009.
- [185] Wyte S.R., Shapiro H.M., Turner P. et al., «Ketamine-induced intracranial hypertension,» *Anesthesiology*, vol. 36, n. 2, p. 174-176, 1972.
- [186] Shapiro H., Wyte S. e Harris A., «Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology,» *Br J Anaesth*, vol. 44, n. 11, pp. 1200-1204, 1972.

- [187] Gardner A., Olson B. e Lichticer M., «Cerebrospinal-fluid pressure during dissociative anesthesia with ketamine,» *Anesthesiology*, vol. 35, n. 2, p. 226, 1971.
- [188] List W.F., Crumrine R.S., Cascorbi H.F. et al., «Increased cerebrospinal fluid pressure after ketamine,» *Anesthesiology*, vol. 36, n. 1, p. 98-99, 1972.
- [189] Wang X., Ding X., Tong Y. et al., «Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials,» *J Anesth*, vol. 28, pp. 821-827, 2014.
- [190] Schmittner M., Vajkoczy S., Horn P. et al., «Effects of fentanyl and S(1)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study,» *J Neurosurg Anesthesiol*, vol. 19, n. 4, p. 257-262, 2007.
- [191] Kolenda H., Gremmelt A., Rading S. et al., «Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients,» *Acta Neurochir*, vol. 138, n. 10, pp. 1193-1199, 1996.
- [192] Von der brelie C., Seifert M., Rot S. et al., «Sedation of patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage with ketamine is safe and might influence the occurrence of cerebral infarctions associated with delayed cerebral ischemia,» *World Neurosurg*, vol. 97, pp. 374-382, 2017.
- [193] Miner J.R., Gray R.O., Bahr J. et al., «Randomized clinical trial of propofol versus ketamine for procedural sedation in the emergency department,» *Acad Emerg Med*, vol. 17, p. 604-611, 2010.

- [194] Willman E.V. e Andolfatto G., «A prospective evaluation of “ketofol” (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department,» *Ann Emerg Med*, vol. 49, p. 23, 2007.
- [195] Andolfatto G. e Willman E.D., «A prospective case series of single-syringe ketamine-propofol (Ketofol) for emergency department procedural sedation and analgesia in adults,» *Acad Emerg Med*, vol. 18, p. 237-245, 2011.
- [196] Green S.M., Andolfatto G. e Krauss B., «Ketofol for procedural sedation? Pro and con.,» *Ann Emerg Med*, vol. 54, p. 444-448, 2011.
- [197] David H. e Shipp J., «A randomized controlled trial of ketamine/propofol versus propofol alone for emergency department procedural sedation,» *Ann Emerg Med*, vol. 57, p. 435-431, 2011.
- [198] Sanjay A., «Combining ketamine and propofol (“Ketofol”) for emergency department procedural sedation and analgesia: a review,» *West J Emerg Med*, vol. 9, n. 1, pp. 20-23, 2008.
- [199] Martinez-Taboada F. e Leece E., «Comparison of propofol with ketofol, a propofol-ketamine admixture, for induction of anaesthesia in healthy dogs,» *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 41, n. 6, pp. 575-582, 2014.
- [200] Nazemroaya B., Majedi M.A., Salmani S. et al., «Comparison of propofol and ketamine combination (Ketofol) and propofol and fentanyl combination (Fenofol) on quality of sedation and analgesia in the lumpectomy: a randomized clinical trial,» *Advanced Biomedical Research*, vol. 7, p. 134, 2018.

- [201] Artu A., «Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with isoflurane or fentanyl in dogs,» *Anesthesiology*, vol. 60, n. 6, p. 575-579, 1984.
- [202] Newberg L.A., Milde J.H. e Michenfelder J.D., «Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia,» *Anesthesiology*, vol. 93, n. 5, p. 1205-1209, 2000.
- [203] McCulloch T.J., Visco E. e Lam A.M., «Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia.,» *Anesthesiology*, vol. 93, n. 5, pp. 1205-1209, 2000.
- [204] Petersen K.D, Landsfelt U., Cold G.E. et al., «Intracranial pressure and cerebral hemodynamics in patients with cerebral tumors,» *Anesthesiology*, vol. 98, n. 2, pp. 329-336, 2003.
- [205] Sponheim S., Skraastad O., Helseth E. et al., «Effect of 0.5 and 1.0 MAC isoflurane, sevoflurane and desflurane on intracranial and cerebral perfusion pressure in children,» *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 47, n. 8, pp. 932-938, 2003.
- [206] Pietropaoli J.A., Rogers F.B., Shackford S.R. et al., «The deleterious effects of intraoperative hypotension on outcome in patients with severe head injuries,» *J Trauma*, vol. 33, n. 3, pp. 403-407, 1992.
- [207] Hemmings H.C., «Neuroprotection by Na⁺ channel blockade,» *J Neurosurg Anesthesiol*, vol. 16, n. 1, pp. 100-101, 2004.
- [208] Lei B., Popp S., Capuano-Waters C. et al., «Effects of delayed administration of low-dose lidocaine on transient focal cerebral ischemia in rats,» *Anesthesiology*, vol. 97, n. 6, pp. 1534-1540, 2002.

- [209] Cornick J.L., «Anesthetic management of patients with neurologic abnormalities,» *Compend Contin Edu Pract Vet*, vol. 14, n. 2, pp. 163-172, 1992.
- [210] Saniova B., Drobny M., Kneslova L. et al., «The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate,» *J Neural Transm*, vol. 111, pp. 511-514, 2004.
- [211] Maxwell R., Long D. e French L., «The effects of glucosteroids on experimental coldinduced brain edema,» *J Neurosurg*, vol. 34, n. 4, pp. 477-487, 1971.
- [212] Hall E., «The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone,» *J Neurosurg*, vol. 76, n. 1, pp. 13-22, 1992.
- [213] Edwards P., Arango M., Balica L. et al., «Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury outcomes at 6 months,» *Lancet*, vol. 365, n. 9475, pp. 1957-1959, 2005.
- [214] Jeffery N.D., «Corticosteroid use in small animal neurology,» *Vet Clin Small Anim*, vol. 44, pp. 1059-1074, 2014.
- [215] Zhu H., Zhao Z., Zhou Y. et al., «High-dose glucocorticoid aggravates TBI-associated corticosteroid insufficiency by inducing hypothalamic neuronal apoptosis,» *Brain Research*, vol. 1541, pp. 69-80, 2013.
- [216] Torbic H., Forni A., Anger K. et al., «Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury,» *Am J Health Syst Pharm*, vol. 70, n. 9, pp. 759-766, 2013.
- [217] Ferguson P., Smith G., Wannamaker B. et al., «A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for

- traumatic brain injury,» *Epilepsia*, vol. 51, n. 5, pp. 891-898, 2010.
- [218] Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K. et al., «How common are the “common” neurologic disorders?,» *Neurology*, vol. 68, n. 5, pp. 326-337, 2007.
- [219] FriedenberG S., Butler A., Wei L. et al., «Seizures following head trauma in dogs: 259 cases (1999–2009),» *J Am Vet Mec Assoc*, vol. 241, n. 11, pp. 1479-1483, 2012.
- [220] Thompson K., Pohlmann-Eden B., Campbell L. et al., «Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury,» *Cochrane Database Syste Rev*, vol. 8, p. CD009900, 2015.
- [221] Temkin N., Dikmen S., Wilensky A. et al., «A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures,» *N Engl J Med*, vol. 323, n. 8, pp. 497-502, 1990.
- [222] Sadaka F. e Veremakis C., «Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review,» *Brain Inj*, vol. 26, n. 7, pp. 899-908, 2012.
- [223] Jiang J.Y., Yu M.K. e Zhu C., «Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases,» *J Neurosurg*, vol. 93, n. 4, pp. 546-549, 2000.
- [224] McCarthy P., Scott K., Ganta C. et al., «Hypothermic protection in traumatic brain injury,» *Pathophysiology*, vol. 20, n. 1, pp. 5-13, 2013.

- [225] Andrews P., Sinclair L., Rodriguez A. et al., «Hypothermia for intracranial hypertension,» *N Engl J Med*, vol. 373, n. 25, pp. 2403-2412, 2015.
- [226] Hayes G., «Severe seizures associated with traumatic brain injury managed by controlled hypothermia, pharmacologic coma, and mechanical ventilation in a dog,» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 19, n. 6, pp. 629-634, 2009.
- [227] Kamada T., Fusamoto H., Kawano S. et al., «Gastrointestinal bleeding following head injury: a clinical study of 433 cases,» *J Trauma Acute Care Surg*, vol. 17, n. 1, p. 44-47, 1977.
- [228] Marik P., Varon J. e Trask T., «Management of head trauma,» *Chest*, vol. 122, n. 2, pp. 699-711, 2002.
- [229] Hartl T., Greber L., Ni Q. et al., «Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury,» *J Neurosurg*, vol. 109, n. 1, pp. 50-56, 2008.
- [230] Levine P., Smallwood L. e Buback J., «Esophagostomy tubes as a method of nutritional management in cats: a retrospective study,» *J Am Anim Hosp Assoc*, vol. 33, n. 5, pp. 405-410, 1997.
- [231] Olan N.V. e Prittie J., «Retrospective evaluation of ProcalAmine administration in a population of hospitalized ICU dogs: 36 cases (2010–2013),» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 25, n. 3, pp. 405-412, 2015.
- [232] Shen Y., Cheng X., Ying M. et al., «Early low-energy versus high-energy enteral nutrition support in patients with traumatic intracerebral haemorrhage: protocol for a randomised controlled trial,» *BMJ Open*, vol. 7, doi:10.1136/bmjopen-2017-019199, 2017.

- [233] Farahvar A., Gerber L., Chiu Y.L. et al., «Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury,» *J Neurosurg*, vol. 114, n. 5, pp. 1471-1478, 2011.
- [234] Hutchinson P., Kolas A., Timofeev I. et al., «Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension,» *N Engl J Med*, vol. 375, n. 12, pp. 1119-1130, 2016.
- [235] Dewey C.W. e Fletcher D.J., «Medical and surgical management of the brain-injured pet,» in *Veterinary surgery. small animal*, St. Louis, Saunders, 2012, pp. 508-509.
- [236] Chesnut R., Temkin N., Carney N. et al., «A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury,» *N Engl J Med*, vol. 367, n. 26, pp. 2471-2481, 2012.
- [237] Dewey C., Bailey C., Haskins S. et al., «Evaluation of an epidural intracranial pressure monitoring system in cats,» *J Vet Emerg Crit Car*, vol. 7, n. 1, pp. 20-33, 1997.
- [238] Llie L., Thomovsky E., Johnson P. et al., «Relationship between intracranial pressure as measured by an epidural intracranial pressure monitoring system and optic nerve sheath diameter in healthy dogs,» *Am J Vet Res*, vol. 76, n. 8, pp. 724-731, 2015.
- [239] Bagley R.S., Keegan R.D., Greene S.A. et al., «Intraoperative monitoring of intracranial pressure in five dogs with space-occupying intracranial lesions,» *J Am Vet Med Assoc*, vol. 207, n. 5, pp. 588-591, 1995.
- [240] Marcolini E. e Keegan J., «Blunt cardiac injury,» *Emerg Mec Clin North Am*, vol. 33, n. 3, pp. 519-527, 2015.

- [241] Sharma D. e Holowaychuk M.K., «Retrospective evaluation of prognostic indicators in dogs with head trauma: 72 cases (January–March 2011),» *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 25, n. 5, pp. 631-639, 2015.
- [242] Agha A., Bairbre R., Mylotte D. et al., «Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury,» *Clinical Endocrinology*, vol. 60, pp. 584-591, 2004.

