



www.iss.it/stra

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
DIPARTIMENTO AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA
REPARTO AMBIENTE E TRAUMI

OSSERVATORIO NAZIONALE AMBIENTE E TRAUMI (ONAT)

**Fernanda Tagliaferri, Christian Compagnone e
Franco Servadei**

Inquadramento del trauma cranico e cenni di terapia medica e chirurgica

[2007]

Publicato in *Salute e Sicurezza Stradale: l'Onda Lunga del Trauma*, a cura di Franco Taggi e Pietro Marturano, C.A.F.I. Editore, Roma, 2007, pp. 281-292

L'ONAT/ISS ringrazia C.A.F.I. Editore (www.cafieditore.com) che ha generosamente messo a disposizione il presente articolo per una sua maggiore diffusione ai fini della ricerca e della prevenzione.



Il contenuto di questa pubblicazione può essere utilizzato citando la fonte nel modo seguente:

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

Inquadramento del trauma cranico e cenni di terapia medica e chirurgica

di Fernanda Tagliaferri, Christian Compagnone, Franco Servadei

Introduzione

La incidenza del trauma cranico in Europa è stimata attorno ai 235 casi per 100.000 abitanti per anno ⁽¹⁾. Il trauma cranico rappresenta, per frequenza e per impiego di risorse, uno dei maggiori problemi sanitari, risultando la prima causa di morte in Italia fra i 15 ed i 44 anni (**ISTAT. Anuario. Cause di Morte.**). L'incidenza di ricovero in ospedale in Italia è di circa 250-300 casi ogni 100.000 abitanti ogni anno ⁽²⁾, la gran parte classificati come traumi minori, questi dati sono sovrapponibili a quelli di altri paesi europei ^(3, 4, 5, 6, 7). (**Tabella 1**). L'incidenza di pazienti in coma dopo trauma cranico è di circa 20-25 casi per 100.000 abitanti per anno (**ISTAT. Anuario. Cause di Morte**). Le cause più frequenti sono rappresentate nella **Tabella 2** ^(8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Come si può vedere, in Italia la prima causa del trauma sono gli incidenti stradali, seguiti dalle cadute accidentali ^(15, 8). Sono da considerare, tra le concause, le tossicosi (abuso d'alcool e uso di droghe), che possono rendere difficile l'esame neurologico obiettivo. Gli esiti di numerose malattie sono migliorati sostanzialmente mano a mano che ne è stata compresa la fisiopatologia e che ad esse sono stati applicati diversi avanzamenti tecnologici. Nel trauma cranico, tuttavia, nonostante i progressi nel migliorare il trasporto del paziente, la diagnosi ed il trattamento, l'incidenza di esiti sfavorevoli seppur diminuita rimane troppo elevata ⁽¹⁶⁾. Sia la prognosi globale che il successo del trattamento sono determinati non solo dalla gravità del danno iniziale ma anche da una serie di altri fattori ⁽¹⁷⁾ quali la qualità del trattamento di emergenza, adeguati criteri di ospedalizzazione, il pronto riconoscimento ed evacuazione delle lesioni intracraniche con effetto massa, la prevenzione e la correzione dei fenomeni che determinano l'insorgenza del danno cerebrale secondario. I pazienti con trauma cranico sono stati divisi in tre gruppi, in accordo con la Glasgow Coma Score (GCS) ⁽¹⁸⁾ (**Tabella 3**), e cioè in gravi (GCS 3-8), moderati (GCS 9-13), e lievi (GCS 14-15). Ogni categoria "dovrebbe avere" una omogeneità di rischio di ematoma intracranico e di prognosi. Tuttavia, in pazienti con trauma cranico lieve sono state riconosciuti diversi sottogruppi considerando come segni clinici che aumentano il rischio di ematoma la presenza di amnesia, cefalea, vomito, perdita di coscienza o di deficit neurologici, mentre i fattori di rischio sono la coagulopatia, la età maggiore di 60 anni, la epilessia pre-trauma, l'abuso di alcol o droghe, e la frattura cranica. ⁽¹⁹⁾.

FISIOPATOLOGIA

Nel 1966, Goldsmith ⁽²⁰⁾ ha classificato i tre principali meccanismi che possono generare un trauma cranico (danno iniziale o primario) :

1. Collisione tra il cranio ed un oggetto solido ad una apprezzabile velocità.
2. Un rapido movimento del cranio senza un significativo impatto fisico (lesioni da accelerazione e decelerazione).
3. Un meccanismo statico (da compressione).

Si verifica una lesione traumatica cerebrale quando le forze traumatiche oltrepassano la soglia strutturale di assorbimento del tessuto cerebrale . Queste forze possono essere compressive, da stiramento o da rottura. Il cranio dopo un trauma non subisce solo le forze causate dall'impatto ma anche quelle generate dai movimenti inerziali. Tali forze d'inerzia per l'interazione tra testa , collo e corpo generano delle accelerazioni traslazionali, rotazionali ed angolari ⁽²¹⁾

Vi sono due tipi di forze implicate nella patogenesi delle lesioni cranio encefaliche nei traumatismi cranici ⁽²¹⁾

- a) forze impulsive o inerziali: si generano dopo brusche accelerazioni e decelerazioni (es. knock down nei pugili).
- b) forze d'impatto: sono le cause più comuni di lesione cranio encefalica. Si associano quasi costantemente con lesioni da forze impulsive.

I traumi penetranti e i traumi chiusi

Il trauma penetrante è un trauma in cui il cranio è aperto e vi è una comunicazione "abnorme" fra tessuto cerebrale e ambiente. Le cause più frequenti di trauma cranico penetrante sono le ferite da arma da fuoco e le aggressioni con arma da taglio. Mentre in Italia tali eventi sono abbastanza rari, in altri paesi i traumi penetranti possono rappresentare sino al 40% del totale dei traumi ⁽²²⁾.

Il trauma chiuso è per definizione un trauma in cui non vi è apertura della scatola cranica . In genere si associa ad un incidente stradale o ad una caduta accidentale . In Italia rappresenta la gran parte dei traumi cranici (>95%) (ISTAT. **Anuario. Cause di Morte**).

Danno Primario e Secondario

Il danno primario è il danno diretto da impatto traumatico. È rappresentato da una serie di lesioni qui elencate di seguito come danno da contatto ⁽²¹⁾

Contatto	Accelerazione/Desaccelerazione
Lacerazione del cuoio capelluto	Rottura delle vene ponte (Ematoma Sottodurale)
Fratture del cranio con/senza ematoma Extradurale	Lesioni vascolari acute
Focolai lacero-contusivi	Danno Assonale Diffuso

Una lesione tipica del danno primario è il danno assonale diffuso, prodotto da un "stiramento" primario degli assoni, che interferisce con il trasporto assonoplasmico ed elettrico ^(23, 24).

Non esiste la possibilità di evitare il danno primario se non prevenendo l'incidente. Infatti, in Romagna ⁽²⁵⁾, dopo l'uso del casco vi è stata una netta riduzione dei pazienti ricoverati per ematoma extradurale, la tipica lesione da frattura/contatto.

Il danno secondario si definisce come il danno provocato da eventi successivi al trauma iniziale ⁽¹⁷⁾. Fra le cause di origine sistemica la ipotensione arteriosa è la più frequente. Nel trauma cranico, l'autoregolazione del flusso ematico cerebrale (in condizioni normali il flusso è mantenuto costante anche con valori pressori oscillanti tra 70 e 200 mmHg), viene persa in forma totale o parziale ^(26, 27). Poiché ciò si associa a modificazioni del metabolismo del glucosio ⁽²⁸⁾ e dell'ossigeno ⁽²⁹⁾, si crea una situazione predisponente alla ischemia cerebrale, focale o, peggio, diffusa. Questo giustifica il peggioramento della prognosi e della mortalità associate alla presenza di ipotensione arteriosa. Chesnut et al, in un studio prospettico in 717 pazienti con trauma cranico grave, hanno trovato un'incidenza di ipotensione in 34.5 % dei pazienti, con un incremento della mortalità del 150% ⁽¹⁷⁾. Anche la ipossia si associa con un incremento della mortalità, soprattutto quando si presenta insieme all'ipotensione arteriosa. Altri fattori sono stati segnalati come responsabili di danno secondario: ipertermia, anemia, iponatremia ed iperglicemia ⁽¹⁷⁾.

Esiste ovviamente una interazione fra danno primario, danno secondario e meccanismi successivi di danno/riparazione.

Iperensione Intracranica ed Incuneamento

La scatola cranica è rigida, e in conseguenza le variazioni di volume determinano variazioni di pressione. La pressione intracranica (PIC) in condizioni normali ha un valore massimo compreso fra 10-15 mmHg. Nelle fasi iniziali un aumento di volume endocranico legato alla presenza di un ematoma post traumatico o di edema, può essere compensato dalla riduzione della componente ematica e liquorale. Questa fase di compenso ha una durata variabile in base all'entità del processo innescante l'aumento della PIC e all'ampiezza degli spazi liquorali. Independentemente dal tempo necessario per raggiungere la fase di compenso, una volta raggiunto questo stadio, l'evoluzione è sempre rapidamente ingravescente ⁽³⁰⁾.

Gli aumenti di pressione sono solitamente distrettuali. Ciò provoca un gradiente pressorio endocranico che è causa delle ernie endocraniche, le quali si distinguono in ⁽²¹⁾

- 1) laterali;
- 2) mediane ;

L'ernia tentoriale laterale, di gran lunga la più frequente, è costituita dall'ernia del lobo temporale al di fuori della fossa cranica media lungo il margine libero del tentorio con compressione del III nervo cranico e del mesencefalo.

La sintomatologia è tipicamente rappresentata da:

- 1) midriasi monolaterale (compressione sul III paio);
- 2) emiparesi contralaterale (interessamento vie motorie);
- 3) disturbi della coscienza (compressione sostanza reticolare ascendente).

L'ernia tentoriale mediana è causata dallo spostamento in basso del diencefalo a comprimere il mesencefalo, in questo caso avremo:

- 1) deterioramento della vigilanza ed obnubilamento della coscienza;
- 2) midriasi bilaterale;
- 3) deficit motori bilaterali.

I tipi di ematoma

In seguito ad un trauma cranico si possono formare vari tipi di ematoma/lesioni endocraniche. In particolare esistono ⁽²¹⁾:

- 1) Ematoma extradurale** : è la presenza di sangue fra la teca cranica e la dura madre, per rottura delle arterie e vasi meningei, frequentemente si associa a fratture del temporale. La apparenza radiologica è generalmente a lente biconvessa. Il 20% dei pazienti presenta una normale risposta neurologica all'esame neurologico iniziale (intervallo lucido), cui segue un peggioramento clinico. Fearnside et al ⁽³¹⁾, hanno trovato un'incidenza del 4.5 % di ematoma extradurale in pazienti con trauma cranico moderato.
- 2) Ematoma sottodurale acuto**: la presenza di sangue nel spazio sottodurale, causato dalla rottura delle vene ponte, delle arterie corticali, o associato a contusioni corticali con secondario sanguinamento nello spazio sottodurale.
- 3) Focolai lacero contusivi** : Le contusioni cerebrali sono lesioni focali prodotte da un danno di piccoli vasi sanguigni (capillari venosi o arteriosi) e altri componenti tissutali (cellule gliali, nervose, ecc) del parenchima neuronale. Ci sono diversi tipi di contusioni:
 - Coup Contusions: si producono nel luogo dell'impatto.
 - Contrecoup Contusions: si producono nel luogo opposto all'impatto ⁽³²⁾
 - Intermediate Coup Contusions: si producono in regioni profonde, fra il luogo dell'impatto e il luogo opposto all'impatto ⁽³³⁾
 - Contusioni delle Fratture: associate a fratture della teca cranica ⁽³³⁾
 - Gliding contusions: Occorrono nelle regione parasagittale, e la eziologia più probabile è il movimento rostrocaudale prodotto dalla forza del impatto. Coinvolge le strutture profonde della corteccia, le sostanza bianca delle circonvoluzioni e la superficie del gyrus. Le gliding contusions sono spesso associate ad un danno assonale diffuso ⁽³⁴⁾
 - Contusione dell'Erniazione: si trovano lobo temporale medio e nelle tonille cerebellari. Sono prodotte dall'impatto del cervello con il rigido tentorio o i margini ossei del forame magno.

Si definisce come emorragia intracerebrale post-traumatica un ematoma intraparenchimale maggiore di 2 cm, non in contatto con la superficie del cervello. Si trova nel 15% dell'autopsie ⁽³⁵⁾

Questi ematomi vengono prodotti per deformazione e rottura di vasi sanguigni (singoli o multipli) al momento del trauma.

Edema Cerebrale

Le forze traumatiche, oltre a provocare lesione diretta del tessuto nervoso, agiscono sulle strutture vascolari: si creano, quindi, modificazioni morfo-funzionali a carico della barriera ematoencefalica con uscita d'acqua e macromolecole dal compartimento vascolare a quello interstiziale e conseguente comparsa d'edema **vasogenico**. L'edema vasogenico interessa gli spazi intercellulari della sostanza bianca risparmiando la grigia e può essere perilesionale (in generale intorno a focolai lacero contusivi) o diffuso. Un secondo tipo d'edema è detto **citotossico**, legato essenzialmente a disturbi ischemici od ipossici, ed è caratterizzato da accumulo idrico endocellulare (astrociti) ⁽³⁶⁾

Autori come Marmarou ⁽³⁷⁾ e Teasdale ⁽³⁸⁾ hanno descritto la presenza precoce di un edema citotossico e una presenza tardiva di un edema vasogenico pericontusionale. Al contrario, Fukuda et al ⁽³⁹⁾ in studi animali hanno riscontrato la presenza di edema vasogenico pochi minuti dopo il trauma e lo sviluppo di edema citotossico in seguito, associato a riduzione della CCP (Pressione di Perfusione Cerebrale).

TRATTAMENTO

Tutti i pazienti traumatizzati devono essere sottoposti ad una valutazione iniziale d'accordo alle norme **ATLS (Advanced Trauma Life Support)**. In base a queste norme, si debbono garantire al più presto:

- **A. (Airway):** Si deve assicurare la pervietà delle vie aeree e l'immobilizzazione della colonna cervicale del paziente
 - Sollevare il mento
 - Estrarre i corpi estranei
 - Intubazione oro-tracheale/ cricotiroidotomia
- **B (Breathing):** Si deve assicurare la ventilazione e l'ossigenazione.
 - Valutare la meccanica ventilatoria
 - Somministrare ossigeno
 - Cercare e risolvere lo eventuale pneumotorace iperteso/ aperto
- **C (Circulation):** Si deve assicurare la volemia e la pressione arteriosa.
 - Identificare eventuali siti di emorragia esterna ed applicare compressione diretta.
 - Posizionamento di 2 cateteri endovenosi di grosso calibro ed iniziare infusione di Ringer lattato (riscaldato a 39°C)
 - Identificare eventuali siti di emorragia interna, valutare necessità intervento chirurgico.
- **D (Disability):** Breve valutazione neurologica.
 - Determinare livello di coscienza e GCS
 - Valutare pupille (grandezza, simmetria e reattività alla luce)
- **E (Exposure/ Environmental control)**
 - Spogliare il paziente per una valutazione completa
 - Prevenire l'ipotermia

Dopo la stabilizzazione iniziale del paziente è di estrema importanza riconoscere la gravità del trauma cranico, i suoi segni e sintomi prima di iniziare la terapia.

Trauma cranico lieve

La maggioranza dei pazienti con trauma cranico lieve puro sono dimessi dal pronto soccorso senza sequelae dopo un breve periodo di osservazione. Tuttavia, in alcuni pazienti con trauma cranico lieve è raccomandata la esecuzione di una TAC di encefalo. Le attuali capacità diagnostiche consentono, a nostro avviso, l'uso della TAC nei traumi minori in tutta Italia. Per i pazienti ad alto rischio si raccomanda un periodo di osservazione da 24 a 48h indipendentemente del risultato della TAC.⁽¹⁹⁾

Trauma cranico moderato

Purtroppo, non esiste ancora una linee guida Italiana per il trauma cranico moderato. Il gruppo di Ingebrigtsen⁽⁴⁰⁾ ha pubblicato una linea guida per il approccio iniziale al paziente con trauma cranico moderato. In questo lavoro si sottolinea la obbligatorietà di una TAC encefalo per tutti i pazienti con trauma cranico moderato. In caso di TAC encefalo normale si raccomanda il ricovero ed osservazione per almeno 12 ore ed eventuale seconda TAC. Durante il periodo di osservazione si deve eseguire una valutazione neurologica frequente. In caso di TAC encefalo patologica o deterioramento neurologico durante il periodo di osservazione il paziente va trasferito in reparto neurochirurgico.

Trauma cranico grave

Numerose linee guida sono state pubblicate per migliorare e standardizzare il trattamento del Trauma Cranico Grave^(41, 42, 43). In Italia, sono state pubblicate con lo auspicio della Società Italiana di Neurochirurgia (SINch) e della Società Italiana di Anestesia e Terapia Intensiva (SIAARTI) le "Raccomandazioni per il trattamento del grave traumatizzato cranico adulto".⁽⁴⁴⁾

Il trattamento può essere diviso in due parti: prevenzione del danno secondario, e trattamento della ipertensione intracranica. Il flusso sanguineo cerebrale (CBF) è altamente compromesso nel trauma cranico e strettamente in rapporto con la pressione di perfusione cerebrale (CPP). La CPP dipende dalla differenza fra pressione arteriosa media (MAP) e pressione intracranica (ICP). La CPP risulta di fondamentale importanza per garantire una corretta irrorazione del cervello. Inoltre, si deve garantire un corretto apporto di ossigeno con la intubazione orotracheale e la ventilazione meccanica (con lo obbiettivo di evitare la ipossiemia e mantenere la normocapnia), e una riduzione del consumo metabolico di ossigeno (evitando crisi epilettiche, febbre).

Il primo passo per trattare la ipertensione intracranica, è conoscere il suo valore inserendo un catetere per il monitoraggio. Certamente, non in condizioni di emergenza, dove il medico deve cominciare il trattamento senza aspettare il posizionamento di un catetere di ICP.

Esiste un ampio consenso sulle indicazioni al monitoraggio della ICP:

1. Pazienti con trauma cranico grave con una TAC encefalo anormale (presenza di contusioni, ematomi, edema, o cisterne compresse) al ricovero.
2. Pazienti con trauma cranico grave con una TAC encefalo normale, e almeno due criteri di gravità (età maggiore di 40 anni, risposta motoria anomala uni o bilaterale). Per il trattamento della ipertensione intracranica, esistono condotte di prima e di seconda linea

Condotte di prima linea:

- ❑ **Analgesia:** I farmaci più utilizzati sono gli oppiacei come la morfina o il fentanyl. Si deve sempre controllare la comparsa d'ipercapnia (per depressione respiratoria) o ipotensione. ⁽⁴⁵⁾
- ❑ **Sedazione:** Si preferiscono i farmaci di breve durata per facilitare la valutazione neurologica. I farmaci più utilizzati sono il propofol e il midazolam ⁽⁴⁵⁾. Tutti e due producono depressione respiratoria dose-dipendente.
- ❑ **Deliquorazione:** Il posizionamento di un catetere all'interno del sistema ventricolare cerebrale consente la monitoraggio dell'ICP ed il trattamento dell'ipertensione intracranica permettendo la fuoriuscita di liquor.
- ❑ **Mannitolo:** È un diuretico osmotico. Immediatamente dopo l'infusione si osserva l'espansione plasmatica che aumenta il CBF, mentre 15-30 min dopo l'infusione si verifica l'effetto osmotico che riduce l'edema cerebrale.
- ❑ **Iperventilazione:** Con ICP normale mantenere sempre la normocapnia. L'iperventilazione con PaCO₂ inferiore a 30 mmHg può essere utilizzata, per brevi periodi di tempo, in caso di deterioramento neurologico acuto o ipertensione intracranica

Condotte di seconda linea:

- ❑ **Barbiturici:** Alte dosi di barbiturici (Tiopentone) riducono il metabolismo cerebrale e l'ICP. L'instabilità emodinamica e l'ipotermia sono le principali complicanze.
- ❑ **Craniectomia decompressive:** La rimozione di un lembo osseo permette l'aumento della compliance cerebrale e la diminuzione dell'ICP. Tuttavia, la craniectomia decompressiva è utilizzata con gran diversità di risultati e non può essere considerata uno standard di trattamento ⁽⁴⁶⁾.
- ❑ **Ipotermia:** Riduce il metabolismo ed il volume cerebrale ⁽⁴⁵⁾. Tuttavia, questa terapia è associata a maggior rischio d'infezioni e coagulopatia. Non è considerata uno standard di trattamento.

TABELLE

Tabella 1 — Dati sull'incidenza /100000abitanti/anno riportati in studi regionali

Paese	Anno dello Studio	Incidenza /100000abitanti/anno	severità del trauma
Italia (Romagna) ⁹	1998	250	Pazienti ricoverati
Italia (Romagna e Trentino) ³	1998	314	Pazienti ricoverati
Olanda ¹⁰	1997	88	Pazienti ricoverati
Norvegia (Troms) ¹¹	1993	169	Pazienti ricoverati
Svezia occidentale ¹²	1992	365	Pazienti ricoverati
Glasgow (UK) ¹³	1995	83	Pazienti ricoverati

Tabella 2 — Cause di Trauma Cranico in Europa divise per Paesi

Paese	1° causa	2° causa	3° causa	severità del trauma
Germania ³¹	Incidente Stradale (56%)	Cadute accidentali (31%)	Suicidio (12%)	Pazienti ricoverati
Inghilterra ³²	Cadute accidentali (40%)	Aggressione (20%)	Incidente Stradale	Pazienti ricoverati
Finlandia ¹⁴	Cadute accidentali (61%)	Incidente Stradale (26%)		Pazienti ricoverati
Francia (Aquitaine) ³³	Incidente Stradale (48%)	Cadute accidentali (42%)	Aggressione (6.4%)	Trauma Cranico Grave
Italia (Romagna) ⁹	Incidente Stradale (48%)	Cadute accidentali (33%)	Altri (9%)	Pazienti ricoverati
Italia (Romagna and Trentino) ³	Incidente Stradale (48%)	Cadute accidentali (33%)	Altri (9%)	Pazienti ricoverati
Olanda ¹⁰	Cadute accidentali (43%)	Incidente Stradale (22%)	Aggressione (15%)	Pazienti ricoverati
Norvegia (Troms) ¹¹	Cadute accidentali (62%)	Incidente Stradale (21%)	Aggressione (7%)	Pazienti ricoverati
Svezia ¹²	Cadute accidentali (54%)	Incidente Stradale (26%)	Altri (15%)	Trauma Cranico
Svezia occidentale ¹⁵	Cadute accidentali (58%)	Incidente Stradale (16%)	Aggressione (15%)	Pazienti ricoverati
Glasgow (UK) ¹³	Cadute accidentali (43%)	Aggressione (34%)	Incidente Stradale (10%)	Pazienti ricoverati

Tabella 3 – Glasgow Coma Scale

Apertura degli occhi	Migliore risposta motoria	Migliore risposta verbale
4: spontanea	6: obbedisce ai comandi	5: Orientata
3: Alla voce	5: Localizza il dolore	4: Confusa
2: Al dolore	4: Allontana lo stimolo doloroso	3: Vocalizzazione inappropriata
1: assente	3: Risposta riflessa in flessione	2: Incomprensibile
	2: Risposta riflessa in estensione	1: Assente
	1: Flaccidità	

Referenze:

1. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2005.
2. Servadei F, Verlicchi A, Soldano F, Zanotti B, Piffer S. Descriptive epidemiology of head injury in Romagna and Trentino. Comparison between two geographically different Italian regions. *Neuroepidemiology* 2002;**21**(6):297-304.
3. Engberg Aa W, Teasdale TW. Traumatic brain injury in Denmark 1979-1996. A national study of incidence and mortality. *Eur J Epidemiol* 2001;**17**(5):437-42.
4. Firsching R, Woischneck D. Present status of neurosurgical trauma in Germany. *World J Surg* 2001;**25**(9):1221-3.
5. Kay A, Teasdale G. Head injury in the United Kingdom. *World J Surg* 2001;**25**(9):1210-20.
6. Brell M, Ibanez J. [Minor head injury management in Spain: a multicenter national survey]. *Neurocirugia (Astur)* 2001;**12**(2):105-24.
7. Masson F, Thicoipe M, Aye P, et al. Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study. *J Trauma* 2001;**51**(3):481-9.
8. Servadei F, Antonelli V, Betti L, et al. Regional brain injury epidemiology as the basis for planning brain injury treatment. The Romagna (Italy) experience. *J Neurosurg Sci* 2002;**46**(3-4):111-9.
9. Meerhoff SR, de Kruijk JR, Rutten J, Leffers P, Twijnstra A. [Incidence of traumatic head or brain injuries in catchment area of Academic Hospital Maastricht in 1997]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;**144**(40):1915-8.
10. Ingebrigtsen T, Mortensen K, Romner B. The epidemiology of hospital-referred head injury in northern Norway. *Neuroepidemiology* 1998;**17**(3):139-46.
11. Andersson EH, Bjorklund R, Emanuelson I, Stalhammar D. Epidemiology of traumatic brain injury: a population based study in western Sweden. *Acta Neurol Scand* 2003;**107**(4):256-9.
12. Kay AD, Thornhill S, Teasdale GM. The head injured adult—who cares? *Br J Neurosurg* 2001;**15**(6):508-10.
13. Alaranta H, Koskinen S, Leppanen L, Palomaki H. Nationwide epidemiology of hospitalized patients with first-time traumatic brain injury with special reference to prevention. *Wien Med Wochenschr* 2000;**150**(22):444-8.
14. Kleiven S, Peloso PM, von Holst H. The epidemiology of head injuries in Sweden from 1987 to 2000. *Inj Control Saf Promot* 2003;**10**(3):173-80.
15. Servadei F, Ciucci G, Laroni L, Cuscini M, Piola C, Arista A. Diagnosis and management of minor head injury: a regional multicenter approach in Italy. *J Trauma* 1995;**39**(4):696-701.

16. Thornhill S, Teasdale GM, Murray GD, McEwen J, Roy CW, Penny KI. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *Bmj* 2000;**320**(7250):1631-5.
17. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;**34**(2):216-22.
18. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;**2**(7872):81-4.
19. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, et al. Prospective validation of a proposal for diagnosis and management of patients attending the emergency department for mild head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**(3):410-6.
20. Goldsmith. Head Injury, Conference Proceedings. Philadelphia: Cavanness wf, Walker AE, 1966.
21. Bullock R. Head Injury. London: Chapman and Hall, 1997.
22. Thurman D, Guerrero J. Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury. *Jama* 1999;**282**(10):954-7.
23. Maxwell WL, Watt C, Graham DI, Gennarelli TA. Ultrastructural evidence of axonal shearing as a result of lateral acceleration of the head in non-human primates. *Acta Neuropathol (Berl)* 1993;**86**(2):136-44.
24. Povlishock JT. Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. *Brain Pathol* 1992;**2**(1):1-12.
25. Servadei F, Begliomini C, Gardini E, Giustini M, Taggi F, Kraus J. Effect of Italy's motorcycle helmet law on traumatic brain injuries. *Inj Prev* 2003;**9**(3):257-60.
26. Overgaard J, Tweed WA. Cerebral circulation after head injury. 1. Cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations. *J Neurosurg* 1974;**41**(5):531-41.
27. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002;**30**(4):733-8.
28. Langfitt TW, Obrist WD, Alavi A, et al. Computerized tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography in the study of brain trauma. Preliminary observations. *J Neurosurg* 1986;**64**(5):760-7.
29. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1984;**61**(2):241-53.
30. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand* 1960;**36**(Suppl 149):1-193.
31. Fearnside M, McDougall P. Moderate head injury: a system of neurotrauma care. *Aust N Z J Surg* 1998;**68**(1):58-64.
32. Gurdjian ES. Cerebral contusions: re-evaluation of the mechanism of their development. *J Trauma* 1976;**16**(1):35-51.
33. Linderberg R. Trauma of meninges and brain, in Pathology of the Nervous System. New York: McGraham Hill, 1971.
34. Adams JH, Doyle D, Graham DI, Lawrence AE, McLellan DR. Gliding contusions in non-missile head injury in humans. *Arch Pathol Lab Med* 1986;**110**(6):485-8.
35. Adams JH. Brain Damage in fatal non-missile head injury in man. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
36. Miller JD. Traumatic brain swelling and edema, in Head Injury. Baltimore: Williams and Wilkins.
37. Marmarou A. Traumatic brain edema: an overview. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994;**60**:421-4.

38. Teasdale GM. Head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;**58**(5):526-39.
39. Fukuda K, Tanno H, Okimura Y, Nakamura M, Yamaura A. The blood-brain barrier disruption to circulating proteins in the early period after fluid percussion brain injury in rats. *J Neurotrauma* 1995;**12**(3):315-24.
40. Ingebrigtsen T, Romner B, Kock-Jensen C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild, and moderate head injuries. The Scandinavian Neurotrauma Committee. *J Trauma* 2000;**48**(4):760-6.
41. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, et al. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;**139**(4):286-94.
42. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, et al. Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation. *Eur J Emerg Med* 1996;**3**(2):109-27.
43. Davella D, Brambilla GL, Delfini R, et al. Guidelines for the treatment of adults with severe head trauma (part III). Criteria for surgical treatment. *J Neurosurg Sci* 2000;**44**(1):19-24.
44. Procaccio F, Stocchetti N, Citerio G, et al. [Recommendations for the treatment of serious adult head injury. I. Initial evaluation, prehospital observation and treatment, hospitalization criteria, systemic and cerebral monitoring. Societa Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terpia Intensiva]. *Minerva Anestesiol* 1999;**65**(4):147-58.
45. Vincent JL, Berre J. Primer on medical management of severe brain injury. *Crit Care Med* 2005;**33**(6):1392-9.
46. Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Decompressive craniectomy in head injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;**10**(2):101-4.