



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

**Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e  
Chirurgia**

Tesi di Laurea

**IL SIGNIFICATO CLINICO DELLA TC CRANIO NEI  
PAZIENTI AMMESSI IN PRONTO SOCCORSO PER  
TRAUMA CRANICO LIEVE: ANALISI PRELIMINARE DI  
UNO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO**

Relatore:

**Dottor Francesco GAVELLI**

Candidato:

**Luca ROUSSEAU**

Matricola 20020410

Anno Accademico 2022/2023



# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>1</b>
1.1- IL TRAUMA CRANICO LIEVE.....	1
<i>Definizione di trauma cranico</i> .....	1
<i>Definizione di trauma cranico lieve</i> .....	1
<i>Epidemiologia</i> .....	2
<i>Cause principali</i> .....	2
<i>Fisiopatologia</i> .....	2
<i>Lesioni comunemente riscontrate</i> .....	6
<i>Diagnosi</i> .....	8
<i>Trattamento</i> .....	10
<i>Prognosi</i> .....	12
1.2- VARIABILI NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON mTBI .....	14
1.3- ELEMENTI CRITICI DELLA GESTIONE DEL TRAUMA CRANICO LIEVE .....	16
1.4- OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	17
<b>2. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>19</b>
2.1- DISEGNO E SETTING .....	19
2.2- PAZIENTI.....	19
2.3- ENDPOINTS .....	19
<i>Endpoint primario</i> .....	19
<i>Endpoints secondari</i> .....	20
2.4- RACCOLTA DATI.....	20
2.5- DIMENSIONE CAMPIONARIA E ANALISI STATISTICA .....	21
2.6- PRINCIPALI CONTRIBUTI APPORTATI DALLO STUDIO.....	22
<b>3. RISULTATI</b> .....	<b>23</b>
3.1- TRAUMA, RECLUTAMENTO, PERCORSO .....	23
3.2- ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA .....	26
3.3- TERAPIA DOMICILIARE.....	26
3.4- EVOLUZIONE DELLA CLINICA NEL TEMPO.....	28
<i>Clinica T0</i> .....	28
<i>Clinica T1 – 6h</i> .....	29
<i>Clinica T2 – 24h</i> .....	29
<i>Clinica T3 – 48h</i> .....	30
<i>Clinica T4 – 72h</i> .....	30
3.5- EVOLUZIONE DELLA TC NEL TEMPO.....	31
<i>TC a T0</i> .....	31
<i>TC a T1 – 6h</i> .....	32
<i>TC a T2 – 24h</i> .....	32

<i>TC a T3 – 48h.</i> .....	33
<i>TC a T4 – 72h.</i> .....	33
<i>Considerazioni sull'intero percorso.</i> .....	34
3.6- ADERENZA ALLE PRINCIPALI LINEE GUIDA PER TC .....	34
3.7- PAZIENTI IN TERAPIA ANTITROMBOTICA .....	35
3.8- FOLLOW-UP .....	36
3.9- INDIVIDUAZIONE DI PREDITTORI DI TC CON IMPATTO CLINICO .....	37
<b>4. DISCUSSIONE</b> .....	<b>38</b>
<b>5. CONCLUSIONI</b> .....	<b>42</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>43</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1- IL TRAUMA CRANICO LIEVE

### **Definizione di trauma cranico**

Per analizzare in che cosa sia il trauma cranico lieve e importante partire dalla definizione generale di trauma cranico. La più recente definizione è stata data dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke nel 2018<sup>1</sup> in cui il trauma cranico viene definito come una forma di lesione cerebrale acquisita che si verifica quando un trauma improvviso provoca danni al cervello. La lesione cerebrale traumatica (Traumatic Brain Injury - TBI) può verificarsi quando la testa colpisce improvvisamente e violentemente un oggetto o quando un oggetto penetra nel cranio e raggiunge il tessuto cerebrale. I sintomi di un TBI possono essere lievi, moderati o gravi, a seconda dell'estensione dei danni al cervello. Una persona con un lieve TBI (mild Traumatic Brain Injury – mTBI) può rimanere cosciente o perdere conoscenza per pochi secondi o minuti. Altri sintomi di un mTBI includono cefalea, confusione, vertigini, offuscamento del visus, transitorio acufene, momentanea disgeusia, astenia, letargia, alterazione del ritmo sonno-veglia, cambiamenti comportamentali o dell'umore e deficit di memoria, concentrazione, attenzione o pensiero. Sintomi che suggeriscono un danno più grave sono una cefalea ingravescente o che non si risolve, vomito o nausea ripetuti, convulsioni o crisi epilettiche, sopore, anisocoria o midriasi bilaterale, afasia, astenia/ipostenia o parestesie, atassia e aumento della confusione, dell'irrequietezza o dell'agitazione psico-motoria<sup>2</sup>.

### **Definizione di trauma cranico lieve**

Per quanto la definizione sia ancora dibattuta, secondo il Comitato per il Trauma Cranico Lieve dell'American Congress of Rehabilitation Medicine<sup>3</sup>, revisionato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il mTBI è definito da un punteggio della Glasgow Coma Scale (GCS)<sup>4</sup> compreso tra 13 e 15 a 30 minuti dal momento dell'infortunio e da uno o più dei seguenti sintomi: perdita di coscienza inferiore a 30 minuti; amnesia post-traumatica inferiore a 24 ore (Post Traumatic Amnesia - PTA); alterato stato mentale al momento dell'incidente (confusione, disorientamento, ecc.); e/o deficit neurologico transitorio<sup>5</sup>.

Tuttavia, in Letteratura tale definizione non è univoca e questo rende difficoltoso paragonare i risultati di studi diversi, che includono pazienti con criteri differenti. Ad esempio, un'altra definizione di largo utilizzo, più ampia, è quella di MHI (Mild Head Injury), che comprende qualunque trauma cranico in un paziente che si presenti avendo un GCS compreso tra 13 e 15<sup>6</sup>.

## **Epidemiologia**

Il TBI è una delle principali cause di morte e disabilità a livello mondiale, indipendentemente dal livello socioeconomico del paese preso in considerazione, e rappresenta una significativa proporzione degli anni di vita vissuti con disabilità. Studi basati sulla popolazione hanno evidenziato che ogni anno, nel mondo, tra 50 e 60 milioni di persone (compresi almeno 3,5 milioni negli Stati Uniti e 2,5 milioni in Europa) vengono colpite da un nuovo TBI, con diffusa predominanza maschile che varia negli studi nei rapporti di 1,1:1 e 4,6:1<sup>7</sup>. In Europa abbiamo un tasso di incidenza (calcolando sia morti che ospedalizzazioni) di 235 casi su 100.000 persone all'anno, un tasso di mortalità medio di 15 su 100.000 persone all'anno e un tasso di letalità dei casi del 2,7%<sup>7</sup>. La grande maggioranza dei casi (60-95%) rientra nella categoria di Trauma Cranico Lieve<sup>5</sup>. Il costo complessivo della gestione del trauma cranico in Europa si attesta intorno ai 33 miliardi di euro<sup>8</sup>. Si stima che circa un terzo delle morti da lesioni traumatiche sia dovuto ad un trauma cranico<sup>9</sup>.

## **Cause principali**

Fra le cause principali abbiamo sicuramente cadute e incidenti stradali<sup>10</sup>. Certi sottogruppi di persone, come gli atleti di sport di contatto (tra cui football americano, boxe, hockey su ghiaccio, arti marziali miste e calcio), il personale militare e le vittime di violenza domestica, sono particolarmente a rischio di subire mTBI<sup>11</sup>.

## **Fisiopatologia**

L'accelerazione/decelerazione rapida del cervello mediante forza meccanica può interrompere l'integrità della membrana cellulare e degli assoni, inducendo una cascata molecolare. La normalizzazione del metabolismo cerebrale alterato, della funzione cerebrovascolare e della connettività della rete neurale dopo un mTBI possono essere più

tardive rispetto al recupero clinico. Alcuni pazienti con mTBI (12-20%) mostreranno lesioni macrostrutturali intracraniche visibili alla tomografia computerizzata (TC); le lesioni più comuni sono contusioni cerebrali (la maggior parte frontali-temporali), ematomi subdurali ed emorragie subaracnoidee. Studi di imaging con risonanza magnetica suggeriscono che la patologia microstrutturale (ad esempio, l'integrità indebolita dei lunghi tratti di materia bianca) può essere presente anche nel mTBI, sebbene la natura, la localizzazione, il corso temporale e la rilevanza clinica di tali cambiamenti siano ancora poco chiari<sup>12</sup>.

La neurobiologia di base del mTBI è stata chiarita mediante modelli animali ed è sempre più supportata da studi condotti su esseri umani. È stata descritta come una cascata neurometabolica di eventi che coinvolge sfide bioenergetiche, alterazioni citoscheletriche e assonali, compromissioni nella neurotrasmissione e vulnerabilità a morte cellulare ritardata e disfunzione cronica<sup>13</sup>.

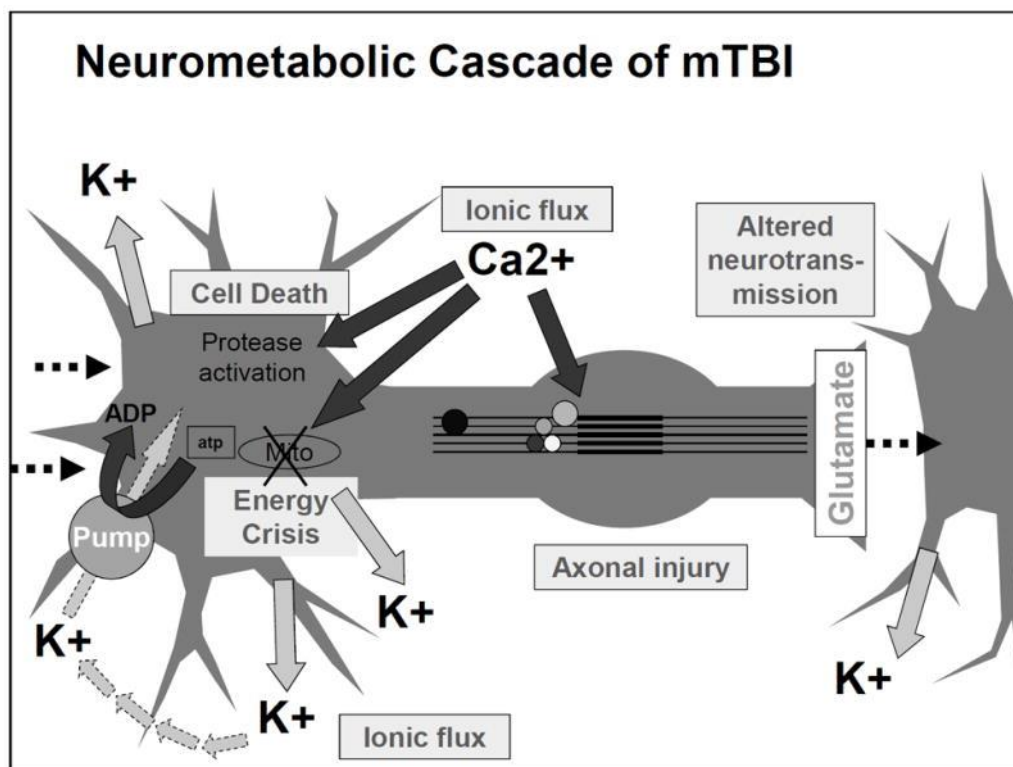


Figura 1 – Cascata neurometabolica nel mTBI<sup>13</sup>

La lesione biomeccanica porta a un flusso ionico e a una liberazione acuta e indiscriminata di glutammato<sup>14,15</sup>. L'efflusso di potassio e l'influsso di sodio e calcio avvengono a causa della meccanoporazione delle membrane lipidiche a livello cellulare (creazione di difetti subletali attraverso un insulto traumatico). Il flusso ionico iniziale e

la depolarizzazione possono quindi attivare canali ionici voltaggio- o ligando-dipendenti, creando uno stato diffuso simile a una “depressione spreading”, che potrebbe rappresentare il substrato biologico per deterioramenti molto acuto post-commozione<sup>13</sup> (**Figura 1**).

Nel tentativo di ripristinare l'omeostasi ionica e cellulare, le pompe ioniche di membrana ATP-dipendenti si iperattivano, causando iperglicolisi, impoverimento relativo delle riserve energetiche intracellulari e aumento di ADP<sup>16</sup>. Nelle fasi precoci, questa crescente richiesta di energia si verifica in un contesto di flusso sanguigno cerebrale normale o ridotto, risultando in un mismatch tra l'offerta e la domanda di energia.

Il flusso intracellulare di calcio, che si verifica precocemente e può persistere più a lungo rispetto ad altre perturbazioni ioniche, è gestito mediante il sequestro del calcio nei mitocondri. Tuttavia, questa soluzione a breve termine può portare a disfunzione mitocondriale, aggravare i problemi con il metabolismo ossidativo e peggiorare la crisi energetica cellulare.

Oltre alle perturbazioni energetiche acute, lo stato redox intracellulare viene alterato. Ciò mette ulteriore stress sul sistema, generando radicali liberi dannosi e modificando le vie metaboliche che possono innescare compromissioni più durature e predisporre alla vulnerabilità a lesioni ripetute, particolarmente rilevante nel contesto clinico delle commozioni cerebrali legate allo sport.

Dopo un periodo iniziale di iperglicolisi e disaccoppiamento metabolico, i tassi metabolici del glucosio entrano in uno stato di metabolismo compromesso che può durare fino a 7-10 giorni negli animali adulti ed è associato a compromissioni comportamentali nell'apprendimento spaziale.<sup>16</sup> La durata di questo periodo ipometabolico sembra variare con l'età, con gli animali più giovani che mostrano periodi più brevi (3 giorni) di compromissione.<sup>17</sup> Le modifiche post-traumatiche al metabolismo possono essere mediate da alterazioni dell'espressione genica<sup>18</sup> e dalla regolazione di enzimi/trasportatori<sup>13,19</sup>.

Le forze biomeccaniche trasmesse a neuroni e cellule gliali possono danneggiare i delicati e complessi componenti microstrutturali, tra cui arbusti dendritici, assoni e processi astrocitari. A seguito di flusso intra-assonale di calcio, i bracci laterali dei neurofilamenti possono essere fosforilati e collassare, provocando la perdita di integrità strutturale negli assoni<sup>20</sup>. La perturbazione dei microtubuli dovuta allo stiramento assonale può interferire con il trasporto assonale bidirezionale, isolando potenzialmente la sinapsi, riducendo la



neurotrasmissione normale e, nei casi gravi, portare a disconnessione assonale. Il flusso intra-assonale di calcio porta a danni proteolitici a spettina subassonale e ad altri componenti citoscheletrici<sup>21</sup>. Studi più recenti hanno indicato che i punti di ancoraggio citoscheletrici nella membrana cellulare, mediati attraverso proteine come le integrine, possono rappresentare un bersaglio molecolare primario delle lesioni traumatiche sia nei neuroni che nelle cellule vascolari<sup>13,22,23</sup>.

Gli assoni si dimostrano particolarmente vulnerabili allo stiramento biomeccanico. Studi iniziali hanno mostrato un aumento della permeabilità assonale dopo un TBI sperimentale<sup>24</sup>. Come già menzionato, il danno ai neurofilamenti e ai microtubuli porta a disfunzione assonale e alla possibilità di disconnessione. Se un tempo si pensava che la disconnessione assonale portasse inevitabilmente alla morte del corpo cellulare neuronale, studi su animali in vivo hanno dimostrato che l'assotomia perisomatica può verificarsi con atrofia e contrazione del neurone, senza morte cellulare<sup>25</sup>. Si presume che questo tipo di neurone gravemente danneggiato non sia in grado di svolgere funzioni normali. Alcuni studi hanno suggerito che l'integrazione dietetica di particolari acidi grassi potrebbe attenuare, o almeno alterare la tempistica del danno assonale dopo un TBI sperimentale<sup>16</sup>. Modelli di lesioni da stiramento in vitro mostrano ondulazioni e formazione di perle post-stiramento assonale: in alcuni casi, questi potrebbero recuperare, ma in altri il danno assonale è duraturo<sup>26,27</sup>.

Inoltre, recenti studi che utilizzano lesioni da percussioni di fluidi concentrate sui tratti della sostanza bianca del corpo calloso indicano che gli assoni non mielinizzati sono più vulnerabili alle lesioni (e mostrano una maggiore compromissione della funzione elettrofisiologica) rispetto alle fibre mielinizzate<sup>28</sup>. Questa scoperta, sebbene non replicata in uno studio comparativo su giovani animali, ha implicazioni nello sviluppo, poiché è noto che la mielinizzazione dei tratti assonali è uno dei cambiamenti maturativi che si verificano nel cervello giovane in crescita.

Studi recenti sui ripetuti mTBI nel cervello immaturo hanno dimostrato danni alla sostanza bianca e compromissioni cognitive associate<sup>29</sup>. Questo è in linea con gli studi su animali adulti che hanno mostrato, anche in questo caso, danni assonali più evidenti con ripetuti mTBI<sup>13,30</sup>.

Negli studi su mTBI, i cambiamenti nei marcatori infiammatori sono stati in parte trascurati, ma sono ben documentati da tempo nei casi più gravi di TBI<sup>31</sup>. Dopo un TBI, si verifica un'attivazione e un'infiltrazione da parte della microglia, in particolare nei

modelli a impatto corticale, ma anche in modelli meno gravi come Fluid Percussion Injuries (FPI)<sup>32</sup>.

Studi più recenti suggeriscono che anche il mTBI possa scatenare cambiamenti infiammatori. Sia nei ratti adulti che nei ratti immaturi, studi di microarray riportano un'ampia sovra-regolazione di citochine e geni infiammatori dopo il TBI<sup>18,33</sup>. L'attivazione microgliale dopo FPI negli adulti, con o senza esposizione al pesticida paraquat, è stata associata a danni alla substantia nigra ed è stata implicata nell'aumento del rischio di parkinsonismo dopo il TBI<sup>34</sup>. Simili cambiamenti neuroinfiammatori sono stati riportati anche in modo subacuto in assenza di deficit comportamentali in uno studio diverso<sup>35</sup>. Una teoria che collega il rilascio di glutammato e l'attivazione dei recettori immunitari allo stress ossidativo e potenzialmente a un successivo danno cellulare è stata proposta e denominata "immunoeccitotossicità"<sup>13,36</sup>.

I modelli di mTBI hanno generalmente mostrato poche morti cellulari, anche in contesti in cui vengono descritti deterioramenti cognitivi misurabili<sup>29,37,38</sup>. Tuttavia, le conseguenze di ripetuti mTBI sono descritte meno bene: i deficit funzionali sembrano essere maggiori rispetto a un singolo TBI nella maggior parte dei modelli<sup>30,39,40</sup>, sollevando la possibilità che possano verificarsi cambiamenti strutturali a lungo termine, anche se mancano studi che esaminino lesioni croniche degli assoni e/o l'atrofia.

Non è chiaro se cambiamenti strutturali cronici possano evolversi su periodi di tempo più lunghi anche dopo un singolo lieve trauma. Nonostante questo, dopo un singolo FPI moderato/grave in ratti adulti, sono stati descritti gli sviluppi di atrofia cerebrale e dell'ippocampo<sup>41</sup>, così come perdite croniche di neuroni dopaminergici nella substantia nigra<sup>34</sup>. L'evoluzione cronica della lesione è stata anche descritta dopo un singolo impatto corticale controllato (CCI) in animali adulti<sup>42,43</sup>. I topi immaturi mostrano la comparsa tardiva di deficit cognitivi e perdita di tessuto dopo un singolo CCI<sup>44</sup>, ma altri studi che utilizzano un singolo FPI in ratti in fase di sviluppo non hanno mostrato perdite significative di neuroni nell'ippocampo o nella corteccia<sup>13,37</sup>.

### **Lesioni comunemente riscontrate**

- Commozione cerebrale.

Questa è solitamente una forma di mTBI senza danni strutturali evidenti, e si verifica come conseguenza di un TBI non penetrante. Di solito è causata da forze di

accelerazione/decelerazione dovute a un colpo diretto alla testa. Provoca uno stato mentale alterato transitorio, che può variare da confusione a perdita di conoscenza. Non può essere diagnosticata con una tomografia computerizzata (TC) o una risonanza magnetica (RM) di routine. Sequenze speciali di RM, come l'imaging a tensore di diffusione e la RM funzionale, possono portare a una diagnosi più precoce della commozione cerebrale<sup>45</sup>.

- Contusione.

Le contusioni possono essere di tipo coup o contrecoup. Le contusioni di tipo coup si verificano nel punto di impatto, mentre le lesioni di tipo contrecoup di solito avvengono sul lato contralaterale all'urto, di solito nel lobo basi-frontale e temporale anteriore<sup>45</sup>.

- Ematoma Extra-Assiale.

Gli ematomi extra-assiali includono sia ematomi epidurali (EDH) che ematomi subdurali (SDH). L'EDH di solito deriva da sanguinamento dall'arteria meningea media e dai suoi rami o da una frattura ed è generalmente acuto<sup>46</sup>. L'SDH può derivare dal sanguinamento di una vena di collegamento e può essere acuto o cronico<sup>45</sup>.

- Emorragia Subaracnoidea Traumatica (SAH).

L'emorragia subaracnoidea è più comunemente causata da traumi e deriva dalla lacerazione di piccoli capillari con successivo ingresso di sangue nello spazio subaracnoideo. Comunemente si verifica sulla convessità, mentre l'SAH secondario a rottura aneurismatica si verifica nelle cisterne basali<sup>45</sup>.

- Lesione Diffusa Assonale (DAI).

Questa può sottendere un TBI lieve o moderato e potenzialmente derivare da lesioni di taglio, stiramento o torsione degli assoni neuronali. Questo fenomeno è principalmente osservato alla giunzione tra la sostanza grigia e bianca, dove gli assoni neuronali entrano in una sostanza bianca più densa, grassa (mielinizzata) e meno piena di liquido. Tali forze di taglio causano lo stiramento dell'assone neuronale e il danno successivo al citoscheletro può portare a gonfiore dell'assone, aumento della permeabilità, ingresso di calcio,

distacco e morte dell'assone. La necrosi laminare diffusa è tipicamente osservata all'autopsia<sup>45,47,48</sup>.

- Sindrome del Secondo Impatto.

L'evento iniziale è spesso una commozione cerebrale, ma se il paziente (spesso un atleta) inizia a giocare senza riprendersi completamente da questa e subisce un altro infortunio, può verificarsi un'evoluzione rapida di edema cerebrale maligno, che si sviluppa nel corso di un breve periodo di tempo<sup>45</sup>.

- Encefalopatia Traumatica Cronica (CTE).

Questa è di solito una manifestazione ritardata di ripetuti traumi cranici lievi. È più comune negli atleti e può portare a disturbi psichiatrici, comportamenti suicidi, deficit di attenzione e disturbi della memoria e delle funzioni esecutive<sup>45</sup>.

## **Diagnosi.**

Il mTBI può essere difficile da diagnosticare in qualsiasi contesto perché i segni e i sintomi acuti dello stato mentale alterato (altered mental state - AMS) sono spesso sottili e transitori, e i test diagnostici disponibili (ad esempio la TC) non sono sensibili. Queste problematiche possono essere amplificate nell'ambito dell'assistenza primaria, dove i pazienti vengono spesso valutati giorni o addirittura settimane dopo un evento traumatico e possono emergere fattori che imitano sintomi simili a quelli del mTBI. Molteplici nuovi biomarcatori per il mTBI sono in fase di sviluppo, ma nessuno è stato ancora convalidato per scopi diagnostici<sup>49-53</sup>. Un'attenta anamnesi basata sulla segnalazione del paziente (e corroborata con la documentazione medica, quando disponibile) con esame fisico rimane lo standard di riferimento per la diagnosi di mTBI nell'assistenza primaria<sup>12</sup>.

Il primo passo critico dovrebbe essere stabilire un meccanismo d'infortunio plausibile. Il meccanismo d'infortunio deve trasmettere energia biomeccanica sufficiente per disturbare la funzione cerebrale, riconoscendo la variabilità tra persone<sup>54</sup>. Un trauma contundente alla testa non è necessario per la diagnosi di mTBI; in alcuni casi, forze di accelerazione-decelerazione (colpo di frusta)<sup>55</sup> o forze da esplosioni/scoppio possono causare un mTBI in assenza di contatto tra la testa e un'altra superficie.

In secondo luogo, il medico dovrebbe cercare segni e sintomi di AMS che si sono presentati immediatamente dopo l'impatto. Le prove più convincenti di AMS sono la perdita di coscienza (periodo osservato di mancata risposta), amnesia post-traumatica (lacuna di memoria dopo l'impatto) o confusione (ad esempio, incapacità di seguire comandi o disorientamento nel tempo o nel luogo). In alcune definizioni, sintomi più sottili come un pensiero rallentato<sup>56</sup> o sentirsi attoniti possono qualificarsi come prove di AMS. L'inizio di AMS si colloca tipicamente nel momento dell'impatto, ma può evolversi nel corso di minuti<sup>55,57</sup>.

In terzo luogo, è importante che i medici considerino potenziali fattori di confondimento e stabiliscano se questi fattori possano spiegare l'AMS. Il fattore di confusione più comune è probabilmente l'intossicazione da alcol o sostanze. Altri potenziali confondimenti includono lo stress psicologico acuto, il dolore muscoloscheletrico grave, la compromissione polmonare o circolatoria e la sincope o l'ipoglicemia prima di una caduta. Le persone esposte a un evento traumatico (ad esempio, assistere a violenza) che non comporta mTBI, psicologicamente stressante, e reagiscono con panico (ad esempio, paura della morte, tachicardia, iperventilazione) possono avere difficoltà a ricordare parte o tutto l'evento<sup>12</sup>.

I sintomi post-commozionali come mal di testa, vertigini, affaticamento, irritabilità e perdite di memoria possono supportare una diagnosi o innescare una valutazione diagnostica (e misure precauzionali come la rimozione dallo sport)<sup>55</sup>, ma in generale non dovrebbero essere utilizzati come unico fondamento per diagnosticare il mTBI.<sup>58,59</sup> Sintomi simili al mTBI sono comunemente segnalati dai pazienti con lesioni traumatiche che non coinvolgono la testa o il cervello<sup>60-62</sup>, pazienti con una varietà di condizioni di salute che spesso si verificano contemporaneamente al mTBI e persino da persone in salute<sup>63,64</sup>; la scarsa specificità di questi sintomi indebolisce la loro utilità diagnostica. Tuttavia, se un paziente presenta sintomi fisici, cognitivi o emotivi nuovi o peggiorati dopo un meccanismo plausibile di mTBI in assenza di AMS e fattori di confondimento che potrebbero giustificare quei sintomi, sarebbe prudente procedere con la gestione clinica assumendo che l'individuo potrebbe aver subito un mTBI<sup>55</sup>, ad esempio, limitando temporaneamente il paziente dalle attività potenzialmente pericolose fino a quando i sintomi non si risolvono e/o viene identificata e affrontata un'eziologia alternativa<sup>12</sup>.

Quando un operatore di assistenza primaria si trova di fronte a un paziente con sospetto mTBI entro le prime 48 ore dall'infortunio ed è il primo professionista medico a valutare

il paziente, la priorità assoluta è escludere un'emergenza neurochirurgica (ad esempio, emorragia intracerebrale in espansione). Si dovrebbe indagare sulla possibilità di lesioni della colonna cervicale valutando la mobilità del collo o la sensibilità alla palpazione degli elementi vertebrali ossei, eventuali traumi delle vie aeree e deficit sensitivo-motori. Risultati positivi della visita richiedono un'immediata stabilizzazione della colonna cervicale e una valutazione del trauma<sup>12</sup>.

Gli adulti di età superiore ai 64 anni e i pazienti anticoagulati sono a rischio elevato di sanguinamento intracranico<sup>65</sup>, portando a raccomandazioni che prevedono che vengano regolarmente sottoposti a TC e/o ricoverati in ospedale per osservazione.<sup>66,67</sup> I pazienti con fratture craniche o anomalie intracraniche correlate a traumi visibili in TC presentano tassi non trascurabili di deterioramento clinico (11,7%), intervento neurochirurgico d'urgenza (3,5%) e decesso (1,5%), specialmente gli adulti più anziani e i pazienti in terapia anticoagulante.<sup>68</sup> Segni di deterioramento clinico come ridotta reattività, sonnolenza, cefalea grave e in peggioramento, vomito ripetuto e insorgenza di segni neurologici focali giustificano una valutazione urgente in un reparto d'emergenza<sup>12,69</sup>.

Biomarcatori ematici possono svolgere un ruolo nel ridurre la richiesta di esami TC non necessari. Le "Scandinavian Neurotrauma Committee guidelines for adults"<sup>66</sup> suggeriscono che valori di S100B < 0,10 µg/L, se campionati entro 6 ore dall'infortunio, possano contribuire a escludere la necessità di TC nei pazienti di età inferiore ai 65 anni con un punteggio Glasgow Coma Scale di 14 o un punteggio Glasgow Coma Scale di 15 con perdita di coscienza o vomito ripetuto. Questo approccio è stato empiricamente convalidato<sup>70-72</sup>. All'inizio del 2018, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha approvato il Banyan Brain Trauma Indicator per gli adulti con sospetto mTBI, sulla base della evidenza che valori bassi di C-terminal idrolasi-L1 (<327 pg/mL) e proteina acida fibrillare gliale (<22 pg/mL) entro 12 ore dall'infortunio sono associati a una probabilità molto alta (0,996) di TC cerebrale negativa<sup>73</sup>. C-terminal idrolasi-L1 e proteina acida fibrillare gliale non sono ancora stati incorporati in alcune linee guida cliniche pubblicate. Non è ancora noto il loro valore incrementale rispetto alle regole decisionali cliniche<sup>12,67</sup>.

## **Trattamento.**

Dopo aver escluso complicazioni mediche critiche, il clinico dovrebbe fornire al paziente (e ai familiari e caregiver, se appropriato) un'educazione verbale e scritta<sup>74,75</sup>.

L'educazione dovrebbe comprendere una spiegazione di cosa sia un mTBI, aspettative favorevoli per il recupero e consigli su come gestire sintomi specifici<sup>49</sup>. Queste informazioni dovrebbero essere riesaminate nelle eventuali visite successive, se necessario<sup>12</sup>.

Il riposo relativo per le prime 24-48 ore dopo un mTBI è consigliato<sup>49,55,76</sup>; l'obiettivo è alleviare i sintomi e ridurre le richieste metaboliche del cervello. Il riposo completo, come sdraiarsi in una stanza buia ed evitare tutti gli stimoli sensoriali (ad esempio, leggere, interagire con familiari e amici, ecc.), non accelera la guarigione e quindi non è consigliabile<sup>76,77</sup>. Dopo un periodo iniziale di riposo relativo e stabilizzazione dei sintomi, i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a riprendere gradualmente le normali attività quotidiane nella misura in cui queste siano tollerate<sup>49,55</sup>. Ciò significa che le attività fisiche e cognitive possono essere riprese progressivamente a un ritmo che non peggiori significativamente i sintomi esistenti o ne generi di nuovi<sup>55,76</sup>. Condizioni ambientali con elevata stimolazione sensoriale possono essere gradualmente reintrodotte<sup>12</sup> (**Figura 2, Figura 3**).

Ulteriori necessità di trattamento possono insorgere in caso di aumento spropositato della pressione intracranica, potendo richiedere un intervento di decompressione (craniectomia decompressiva)<sup>78</sup>. Tale complicanza si può intuire e sospettare nel momento in cui si notano alterazioni alla TC e/o peggioramento della sintomatologia iniziale<sup>79</sup>.

Stage	Aim	Activity	Goal of Each Step
1	Symptom-limited activity	Usual daily activities that do not provoke symptoms	Gradual reintroduction to school and work
2	Light aerobic exercise	Walking or stationary biking at slow to medium pace without resistance.	Increase heart rate
3	Sport-specific exercise	Aerobic exercises such as running, sprinting, skating. Sport-specific warm-up and light drills. No head impact activities	Increase motion
4	Noncontact training drills	More intense training drills. May start progressive resistance training and weight lifting	Assess coordination, fitness, and concentration
5	Full contact practice	Participate in normal training activities including scrimmaging	Restore confidence and assess functional skills by coaching staff
6	Return to sport	Normal game play	

NOTE. There should be at least 24 h (or longer) for each step of the progression. If any symptoms worsen during exercise, the athlete should go back to the previous step.

Figura 2 - Il ritorno allo sport<sup>12</sup>

Symptom	Manifestation	Possible Accommodations
Decreased attention/poor concentration	Has trouble focusing during lessons and assignments.	Advise a lighter work load with shorter/modified assignments. Provide written notes of lessons.
Trouble remembering	Struggles holding instructions in mind, retaining information, and accessing new concepts. Trouble with reading comprehension and math calculations.	Provide written instructions, shorter reading assignments, and offer smaller amounts of new material to learn.
Decreased processing speed	Struggles to keep up with work demands and processes information at a slower rate.	Provide increased time for tests and/or assignments.
Cognitive fatigue	Decreased arousal.	Provide breaks throughout day as needed.
Emotional symptoms (eg, anxiety or depression)	Increased social isolation or lack of interest in participating in usual activities (eg, sports, clubs).	Provide encouragement to engage in social activities at school and outside of school. Suggest an appointment with a school counselor.
Headaches	Interferes with ability to concentrate and perform school work.	Breaks as needed in a quiet environment.
Light or noise sensitivity	Symptoms may worsen with screen time or in loud environments.	Offer written assignments vs computer-based assignments. Avoid loud settings, such as cafeteria or assemblies.
Symptom sensitivity	Symptoms worsen with cognitive and/or physical exertion.	Reduce cognitive or physical demands by providing rest breaks and completing work in small sections (ie, working to a point that does not elicit symptoms).

Figura 3 - Il ritorno a scuola<sup>12</sup>

## Prognosi.

Recenti studi di coorte suggeriscono che almeno 1 su 5 pazienti con mTBI avrà sintomi che persistono per più di 1 mese<sup>80-84</sup> e che il recupero è spesso complicato da condizioni di salute preesistenti e comorbilità<sup>50,85,86</sup>. I bambini tornano a scuola dopo una mediana di 2-4 giorni<sup>87</sup> e il tempo mediano di ritorno al lavoro per gli adulti è di 1-2 settimane<sup>88</sup>, anche se 1 adulto su 5 rimane fuori dal lavoro a 6 mesi dall'infortunio<sup>88</sup>. Vi è scarsa evidenza di duratura compromissione oggettiva delle capacità cognitive<sup>89</sup> o delle prestazioni accademiche<sup>87</sup>.

La storia di precedenti mTBI<sup>84,85,90,91</sup> e le tipiche anomalie intracraniche alla TC del giorno dell'infortunio (ad esempio, ematoma subdurale)<sup>85,92</sup> sono stati predittori inconsistenti dell'esito clinico. Maggiore è il numero di sintomi che un paziente ha poco dopo il mTBI, maggiori sono i sintomi che tendono a persistere settimane e mesi dopo<sup>90,91,93,94</sup>. Negli adulti, i problemi di salute mentale pre-infortunio e il disagio psicologico post-infortunio (sintomi di depressione e ansia) sono predittori robusti di un recupero prolungato<sup>12,85,91,93,94</sup>.

È meno chiara, invece, l'associazione tra mTBI e lo sviluppo di problematiche croniche. Diversi studi che hanno utilizzato registri nazionali di dati sulla salute hanno valutato specificamente il rischio di demenza a seguito di un singolo mTBI. In particolare uno studio su un milione di pazienti adulti taiwanesi ha riportato che il mTBI era associato a un rischio di demenza aumentato di oltre 3 volte<sup>95</sup>. Il tempo medio dal mTBI alla diagnosi di demenza in questo studio è stato di un anno, sollevando la possibilità di causalità inversa. Uno studio successivo su oltre 800.000 militari maschi seguiti per oltre 30 anni



ha riportato un rischio aumentato del 70% di demenza di tipo non Alzheimer (prima dei 65 anni) dopo mTBI<sup>96</sup>. Tuttavia, gli autori hanno ipotizzato che questa entità del rischio fosse probabilmente dovuta a fattori confondenti residui che non erano stati considerati nello studio. Infine, in una ulteriore analisi di oltre 160.000 pazienti traumatizzati di età compresa tra 55 anni e più anziani, in cui è stato confrontato il rischio di demenza a seguito di mTBI rispetto a fratture agli arti (al fine di mitigare potenziali casi di causalità inversa o confondenti), è stato riscontrato che il mTBI era significativamente associato a un aumento del 22-26% del rischio di demenza nei successivi 5-7 anni, ma solo tra i pazienti di età pari o superiore a 65 anni al momento del TBI<sup>97</sup>. Insieme, questi studi suggeriscono che probabilmente esiste un rischio ridotto, ma significativo, di demenza a seguito di un singolo mTBI che non è dovuto esclusivamente a causalità inversa o confondimenti. È probabile, tuttavia, che gli adulti più giovani possano essere più resilienti o impiegino più tempo a sviluppare la demenza rispetto agli adulti più anziani che subiscono un mTBI<sup>11</sup>.

La Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) è una tauopatia neurodegenerativa associata all'esposizione a mTBI ripetuti. La CTE è stata collegata a turbe dell'umore, del comportamento e sintomi cognitivi e/o motori (tra cui il parkinsonismo e/o la malattia del motoneurone)<sup>98,99</sup> che possono assomigliare molto ad Alzheimer Disease, Parkinson Disease, demenza frontotemporale o persino Sclerosi Laterale Amiotrofica. I casi recentemente segnalati di solito sviluppano sintomi neurocomportamentali progressivi anni o decenni dopo l'esposizione a mTBI<sup>98</sup>, anche se in letteratura è stato riportato almeno un caso iniziale di CTE in un giocatore di football delle scuole superiori che è morto inaspettatamente<sup>100</sup>. Poiché la CTE è una diagnosi neuropatologica, la prevalenza della CTE nella popolazione generale è sconosciuta. Fino ad oggi, ampie ricerche di popolazione sulla CTE non sono state possibili a causa della mancanza di criteri diagnostici clinici concordati, precludendo quindi la diagnosi durante la vita. Le stime della prevalenza devono quindi fare affidamento su serie di autopsie di casi di CTE confermati neuropatologicamente, o serie di casi clinici che valutano la prevalenza di sindromi cliniche suggestive in popolazioni esposte a mTBI ripetuti, come gli atleti professionisti o i veterani militari. Inoltre, tra gli studi epidemiologici che riportano un'associazione tra TBI (o mTBI o mTBI ripetuti) e sindromi neurodegenerative che mancano di conferma mediante autopsia, resta sconosciuto il grado in cui queste diagnosi sindromiche cliniche riflettano la vera PD, AD, demenza frontotemporale, SLA, CTE o qualsiasi combinazione di queste<sup>11</sup>.

## 1.2- VARIABILI NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON mTBI

La variabilità nella gestione dei pazienti con trauma cranico lieve origina dalla scarsità in Letteratura di studi clinici di elevata qualità, visto che la maggior parte delle evidenze è originata da studi retrospettivi e dalle metanalisi che li hanno raggruppati.

Inoltre, in relazione all'eterogeneità della definizione, considerando quella di MHI, nel corso degli anni è stato evidenziato come un GCS di 13 sia comunque associato ad una maggiore incidenza di lesioni intracraniche anche con necessità di intervento chirurgico, nonché ad una più elevata mortalità e ad un peggior outcome neurologico; è pertanto in generale dibattuta la stessa classificazione dei traumi con GCS 13 come lievi<sup>6,101,102</sup>.

Attualmente le principali linee guida internazionali<sup>103-105</sup> sono sostanzialmente concordi nel dare indicazione (pur con variabili livelli di raccomandazione) ad eseguire una TC encefalo in tutti i pazienti con mTBI o MHI che, trascorse 2 ore dal trauma, hanno un GCS inferiore a 15 oppure che pur avendo un GCS pari a 15 presentano almeno un fattore di rischio per sviluppare una lesione intracranica o mostrano già dei segni di essa suggestivi.

Tuttavia, quando questo argomento è stato toccato dalla campagna americana Choosing Wisely, uno degli studi ad essa collegati ha dimostrato che il 40.5% dei pazienti che non presentavano criteri NEXUS II è stato sottoposto ugualmente a TC encefalo con un coefficiente complessivo di aderenza al protocollo di appena 0.52<sup>106</sup>.

Sebbene sia stato dimostrato che non vi sono differenze nell'outcome neurologico<sup>107</sup>, la Letteratura non è invece concorde su quale strategia sia più vantaggiosa dal punto di vista dei costi tra l'osservazione clinica prolungata senza esecuzione di indagini radiologiche e la dimissione precoce dopo esame TC<sup>108,109</sup>. È invece intuitivo e confermato da uno studio randomizzato come la prima strategia menzionata porti ad una minore esposizione radiologica per i pazienti<sup>109</sup>.

Un altro aspetto dibattuto riguarda la gestione del trauma cranico lieve in pazienti in terapia anticoagulante o antiaggregante. Nonostante le evidenze riguardanti il livello di rischio conferito da questi trattamenti siano talvolta discordanti<sup>110-114</sup>, come già anticipato, vi è diffuso consenso nel porre l'indicazione ad eseguire un'indagine TC in tutti i pazienti in terapia antitrombotica (ovvero anticoagulante o antiaggregante)<sup>103-105</sup>, mentre si stanno solo ultimamente rafforzando le evidenze a sostegno della non indicazione a ripetere l'esame a distanza di tempo, se il primo è negativo, per lo scarso numero di lesioni intracraniche ritardate, la cui incidenza nella maggior parte degli studi

oscilla tra lo 0 e il 6%<sup>115-121</sup>, ed il cui riscontro spesso non ha alcun impatto sulla gestione del paziente o l'outcome neurologico<sup>117,118,120,122</sup>. È comunque necessario sottolineare come questi studi siano ancora una volta in larga parte eterogenei e di scarsa qualità (spesso non sono analizzati distintamente anticoagulanti e antiaggreganti, e vi sono differenze anche nelle tempistiche della ripetizione dell'indagine TC); in aggiunta, sul fronte degli anti-coagulanti, la maggior parte dei pazienti arruolati erano in terapia con antagonisti della vitamina K (VKAs) o eparine, e mancano pertanto studi specifici sugli anticoagulanti diretti (DOACs), anche se i trial regolatori degli stessi avevano comunque mostrato un'incidenza di emorragie intracraniche inferiori rispetto ai VKAs<sup>123-126</sup>.

Diversa situazione è invece quella in cui la prima indagine mostri già una lesione: in questo caso, è stata dimostrata una certa incidenza di incremento dimensionale ed outcome neurologico sfavorevole nei pazienti in terapia antiaggregante, con un rischio più alto per quelli che assumono clopidogrel rispetto ad acido acetilsalicilico<sup>127</sup>.

Alcuni lavori in Letteratura hanno già cercato di investigare l'impatto che l'osservazione clinica e la TC, anche sequenziale, hanno sulla gestione del paziente nella vita reale. In due ampi studi prospettici, lesioni intracraniche definite come " clinicamente importanti " per natura ed estensione sono state riscontrate alla prima TC nell'8.5% e nel 6.5% dei casi, con necessità di intervento chirurgico rispettivamente nell'1.5% e nel 3.6% dei casi<sup>128,129</sup>. Le restanti evidenze disponibili, tuttavia, derivano da studi eterogenei per popolazione ed endpoints, in larga parte retrospettivi o di scarsa qualità metodologica, come anche evidenziato da alcune metanalisi<sup>130-132</sup>: pur con i limiti riportati, una di queste metanalisi ha stimato che la ripetizione della TC encefalo influenzi il percorso clinico del paziente nel 2.3-3.9% dei casi nei traumi lievi, nel 15.3-18.4% dei casi in quelli moderati e nel 19.3-25.3% dei casi in quelli severi<sup>130</sup>.

Confronto tra le indicazioni ad eseguire una TC dell'encefalo secondo le diverse linee guida internazionali.

	NICE (2014-2019)	ACEP (2008)	EFNS (2012)		
			CCTHR	NOC (GCS = 15)	NEXUS II
<b>mTBI associato a:</b>					
GCS < 15	✓	✓	✓		
età	✓ (> 65 anni)	✓ (> 60 anni)	✓ (> 65 anni)	✓ (> 60 anni)	
coagulopatia*	✓	✓			
deficit neurologico focale	✓	✓			
segni esterni di trauma al di sopra della clavicola		✓		✓	
intossicazione acuta da sostanze o alcol		✓		✓	
cefalea		✓		✓	
vomito	✓	✓	✓ (> 1 episodio)	✓	
convulsioni	✓	✓		✓	
deficit nella memoria a breve termine		✓		✓	
elevata dinamica‡	✓		✓		
amnesia retrograda > 30'	✓		✓		
segni di frattura del basicranio†			✓		
sospetta frattura della teca (aperta o infossata)			✓		
<b>MHI associato a:</b>					
GCS < 15	✓				
età		✓ (> 65 anni)			✓ (> 65 anni)
segni di frattura del basicranio†	✓	✓			✓
sospetta frattura della teca (aperta o infossata)	✓				✓
coagulopatia	✓	✓			✓
elevata dinamica‡	✓	✓			✓
convulsioni	✓				✓
deficit neurologico focale	✓				✓
> 1 episodio di vomito	✓				✓
alterato livello di coscienza					✓
anomalie del comportamento					✓

TC = Tomografia Computerizzata; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; ACEP = American College of Emergency Physician; EFNS = European Federation of Neurological Societies; CCTHR = Canadian Computed Tomography Head Rule; NOC = New Orleans Criteria; NEXUS II = National Emergency X-Ray Utilization Study II Rule; mTBI = mild Traumatic Brain Injury; MHI = Mild Head Injury; GCS = Glasgow Coma Scale.

La distinzione tra MHI e mTBI non è riportata direttamente nelle linee guida, ma desunta dalle caratteristiche utilizzate per definire il trauma. Le linee guida EFNS suggeriscono l'inclusione nei protocolli diagnostici di algoritmi o score come NOC, CCTHR e NEXUS II, oppure di rifarsi ai protocolli NICE e ACEP.

\* Si intende anche la terapia anticoagulante in atto.

‡ Si intende pedone investito, eiezione da veicolo, oppure caduta da 5 scalini o 1 metro circa (3 piedi nella dicitura americana).

† Emotimpano, oto-rinoliquorrea, segno degli occhi di panda, segno di Battle (ecchimosi retroauricolare).

Figura 4 - Tabella di confronto delle principali linee guida sulla gestione di mTBI e MHI

### 1.3- ELEMENTI CRITICI DELLA GESTIONE DEL TRAUMA CRANICO LIEVE

Nella gestione del trauma cranico lieve l'obiettivo del medico d'urgenza è identificare quella minima percentuale di pazienti che sono portatori di lesioni intracraniche potenzialmente evolutive e dunque meritevoli di un tempestivo trattamento. Questo si traduce essenzialmente nell'individuare i pazienti che, dopo un trauma cranico lieve, necessitano di essere sottoposti ad imaging specifico (che in regime di emergenza-urgenza è la tomografia computerizzata dell'encefalo o TC) per escludere lesioni post-traumatiche. La selezione di questi pazienti è guidata da dati clinici anamnestici (fattori di rischio pre-esistenti, dinamica del trauma, sintomi sperimentati a seguito dello stesso) e obiettivi (lesioni esterne, segni neurologici), che sono stati anche racchiusi in strumenti utili a definire la classe di rischio del paziente (Canadian Computed Tomography Head Rule o CCTHR, New Orleans Criteria o NOC, National Emergency X-Ray Utilization Study II Rule o NEXUS II) (**Figura 4**); pur con alcune differenze, tutti questi strumenti sono caratterizzati da elevatissima sensibilità ma bassa specificità<sup>67,128,129,133</sup>. Quest'ultimo aspetto non è trascurabile considerando che la TC è un esame che porta con sé un rischio radiologico<sup>134</sup>. Senza contare che alcuni studi hanno dimostrato che

l'utilizzo degli strumenti sopra riportati è ancora molto limitato<sup>106</sup>, e questo porta all'esecuzione di indagini non indicate con tutto ciò che ne consegue dal punto di vista del paziente (danno radiologico) e del sistema sanitario (costi e sostenibilità).

#### 1.4- OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo studio in oggetto si è proposto principalmente di quantificare l'impatto che la TC ha sulla reale gestione clinica dei pazienti, ovvero in quante occasioni reindirizza il percorso clinico degli stessi (ad esempio porta a ricovero ospedaliero rispetto alla dimissione, ad intervento neurochirurgico rispetto alla vigile attesa oppure a modifiche della terapia medica intese come somministrazione di reverse therapy o farmaci antiedemigeni o sospensione di antitrombotici). Per raggiungere tale obiettivo, vista la natura osservazionale dello studio, è stato inevitabile passaggio preliminare la descrizione della gestione del trauma cranico presso il DEA di II Livello sede dello studio, focalizzandosi sul quadro clinico di presentazione, l'evoluzione dello stesso, le indagini radiologiche effettuate con la relativa tempistica rispetto al trauma, le ore di osservazione trascorse in Pronto Soccorso o in Unità di Osservazione Breve Intensiva, i provvedimenti presi, la comparsa di complicanze a distanza, l'outcome neurologico e la mortalità.

Sono stati obiettivi secondari:

- valutare l'aderenza nella pratica clinica ai principali strumenti che dovrebbero guidare l'esecuzione della prima TC encefalo (CCTHR, NOC, NEXUS II);
- valutare la performance di questi strumenti nell'individuare lesioni intracraniche in generale e lesioni clinicamente rilevanti (ovvero meritevoli di intervento, ricovero o terapia farmacologica);
- ricercare nuovi predittori di lesioni "clinicamente significative";
- ricercare significative differenze nell'outcome dei pazienti con GCS 13 rispetto a quelli con GCS 14 o 15 viste le evidenze che suggeriscono di rivedere la classificazione del trauma cranico includendo tra i traumi moderati quelli con GCS di presentazione pari a 13;

- analizzare la sottopopolazione di pazienti in terapia antitrombotica per quantificare l'effettiva incidenza di lesioni ritardate e valutare il rischio conferito da specifici farmaci anticoagulanti e antiaggreganti o dalle loro associazioni.

## 2. MATERIALI E METODI

### 2.1- DISEGNO E SETTING

Lo studio è disegnato come osservazionale prospettico e monocentrico. L'arruolamento si è svolto presso il Dipartimento d'Emergenza e Accettazione o Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara, con la possibilità di effettuare le successive valutazioni presso l'Unità di Osservazione Breve-Intensiva (OBI) della stessa Struttura oppure i reparti di destinazione (es. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, Neurochirurgia o Unità di Terapia Intensiva). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale (CE 100/21).

### 2.2- PAZIENTI

Da giugno del 2021 a luglio del 2023 sono stati reclutati pazienti consecutivi che hanno fatto accesso al Pronto Soccorso dell'AOU Maggiore della Carità di Novara presentando trauma cranico lieve isolato o meno, definito come MHI (ovvero un qualunque trauma del cranio con GCS compreso tra 13 e 15), purché non presentassero i seguenti criteri di esclusione:

1. età < 18 anni;
2. gravidanza in atto;
3. mancata espressione di consenso informato da parte del paziente o di un rappresentante secondo le normative vigenti.

### 2.3- ENDPOINTS

#### **Endpoint primario.**

Cambiamento nella gestione clinica del paziente dopo una qualunque indagine TC (sia essa la prima o un controllo a distanza), inteso come endpoint composito generato dalla combinazione di tre possibili provvedimenti:

1. intervento neurochirurgico;
2. ricovero ospedaliero;

3. variazione nella terapia medica intesa come introduzione di nuovi farmaci (come antiedemigeni o reverse therapy di trattamenti antitrombotici in atto) o sospensione di farmaci in corso (come gli antitrombotici).

### **Endpoints secondari.**

- i tre componenti dell'endpoint primario considerati singolarmente;
- il riscontro di lesioni intracraniche alla prima indagine TC;
- il riscontro di lesioni intracraniche ritardate ad indagini TC successive alla prima;
- l'incremento dimensionale ad indagini TC successive alla prima di lesioni intracraniche diagnosticate in precedenza;
- l'outcome neurologico sfavorevole (inteso come una variazione della modified mRS > 1 rispetto al basa-le) a 90 giorni dal trauma;
- la mortalità a 90 giorni dal trauma.

## **2.4- RACCOLTA DATI**

I dati sono stati raccolti tramite una scheda di raccolta dati cartacea (CRF) e successivamente trasferiti su un database online condiviso tra gli sperimentatori autorizzati sul software RedCap® in uso all'Università del Piemonte Orientale. Per ogni paziente è stata svolta la raccolta dei principali dati anagrafici e demografici e i dati anamnestici principali remoti (con particolare attenzione allo stato neurologico pre-evento) e prossimi, questi ultimi focalizzandosi sulla dinamica dell'evento traumatico, sulla sua tempistica, sulla presentazione clinica e neurologica in PS e soprattutto sugli items inclusi nei sopra citati strumenti di aiuto clinico (ACEP, CCTHR, NOC e NEXUS II). Sono state poi raccolte le informazioni riguardanti le indagini TC eseguite, la loro tempistica rispetto al trauma, il numero e la natura delle lesioni eventualmente riscontrate. La valutazione clinica e neurologica del paziente è stata ripetuta a 6 ore dall'evento traumatico e, qualora questi non fosse dimesso prima e fosse trattenuto in regime di osservazione o ricovero per ragioni legate al trauma cranico, ogni 24 ore



dall'arruolamento fino alle 72 ore. È stato inoltre registrato qualunque intercorso cambiamento del quadro clinico-neurologico. L'outcome neurologico è stato infine verificato con follow-up telefonico a 90 giorni utilizzando la modified Rankin Scale (mRS); in tale occasione è stata inoltre indagata la comparsa di complicanze a distanza di tempo dal trauma.

## 2.5- DIMENSIONE CAMPIONARIA E ANALISI STATISTICA

Il dato presente in Letteratura più vicino a quello oggetto dell'obiettivo primario dello studio è risultato essere la percentuale di lesioni "cl clinicamente importanti", che nella definizione di Stiell et al. era stimata all'8.5%<sup>128</sup>. Partendo da questo dato e considerando un intervallo di confidenza del 95% e un'ampiezza intervallare di 0.05, la dimensione campionaria è stata fissata ad almeno 483 soggetti.

I dati sono stati analizzati innanzitutto in modo descrittivo. L'endpoint primario è stato calcolato in prima istanza sul totale delle indagini effettuate, ma in un secondo momento anche separatamente per il primo esame di ogni paziente e per gli esami di controllo eventualmente eseguiti.

Successivamente sono state prese in esame le caratteristiche del paziente alla presentazione in PS (con particolare focus sugli elementi inclusi negli strumenti di aiuto clinico) al fine di valutare come queste si associano ai principali endpoints sopra elencati (necessità di ricovero, intervento chirurgico o modifiche della terapia farmacologica, riscontro di lesioni in generale, outcome neurologico sfavorevole e mortalità a 90 giorni). Per farlo sono state effettuate analisi multivariate utilizzando regressioni lineari o logistiche come appropriato. È stata anche valutata l'aderenza alle indicazioni delle principali linee guida internazionali per quanto riguarda l'esecuzione della prima indagine TC calcolando il coefficiente kappa di Cohen.

L'analisi è proseguita con lo studio della sottopopolazione di pazienti in terapia antitrombotica, dapprima descrittivo con particolare attenzione all'incidenza di lesioni ritardate, e in un secondo momento ricercando eventuali differenze nel rischio conferito dai diversi principi attivi in uso o dalle loro varie associazioni. I confronti tra gruppi sono stati effettuati utilizzando i principali test statistici: le variabili categoriche sono state confrontate in analisi univariata utilizzando il test Chi Quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher come appropriato, mentre le variabili continue utilizzando il test di Mann-Whitney U o t di Student a seconda della distribuzione campionaria.

Quando presenti più di due gruppi è stato utilizzato il test di Kruskal-Wallis per le variabili continue ed il test Chi Quadrato con correzione di Bonferroni per le variabili categoriche.

## 2.6- PRINCIPALI CONTRIBUTI APPORTATI DALLO STUDIO

1. Lo studio è disegnato come prospettico osservazionale, pertanto dotato di un maggiore livello di evidenza rispetto alla maggior parte di quelli già presenti in Letteratura.
2. L'endpoint primario è la effettiva rilevanza clinica degli accertamenti eseguiti e non il semplice riscontro di lesioni che spesso è dimostrato in Letteratura non aver alcun significato per il paziente.
3. Particolare attenzione è posta alla raccolta dei dati riguardanti la terapia antitrombotica al fine di analizzare il rischio conferito dai singoli agenti e consolidare, se possibile, l'evidenza che suggerisce la non indicazione a ripetere l'indagine TC a distanza di tempo.

### 3. RISULTATI

#### 3.1- TRAUMA, RECLUTAMENTO, PERCORSO

Da giugno 2021 a luglio 2023 sono stati arruolati 510 pazienti in totale. In questa analisi preliminare sono stati inclusi i primi 288 casi, di cui è stata verificata la qualità dei dati. Da questi 288 casi, un singolo soggetto è stato eliminato dall'analisi perché si è allontanato dal Pronto Soccorso senza attendere la valutazione medica.

In prima battuta, in questo studio è stata osservata una percentuale di soggetti di sesso maschile del 55.1% e di sesso femminile del 44.9%, con una mediana di 71 anni (range interquartile o IQR 49 – 82).

Di questi pazienti, la mediana di tempo trascorso dal trauma alla visita in Triage è stata di 80 minuti (IQR 53 – 141). Il successivo tempo di attesa, prima dell'attenzione medica, è sempre stato funzionale all'affollamento dei locali e alla gravità del caso, con una mediana di 80 minuti.

Il trauma è stato isolato nel 44.9% dei casi, mentre il restante 55.1% si è presentato in Pronto Soccorso con lesioni agli arti (86.1%) e/o al torace (38%) e/o all'addome (9.5%).

Per quanto riguarda gli elementi scatenanti, nel 75.6% dei casi il trauma è stato accidentale. Le altre cause comprendono vertigine/presincope (2.8%), sincope (11.5%), crisi comiziale (1%) e aggressione (2.4%). Non è stato possibile indagare accuratamente la dinamica del trauma nel 6.6% dei casi, solitamente a causa delle condizioni di accesso del paziente (ad esempio in pazienti con demenza). Calcolando l'entità della dinamica secondo i criteri delle principali linee guida (CCHTR, linee guida NICE e ACEP), il trauma è stato valutato ad elevata dinamica solamente nell'11.4% dei casi (pedone investito - 3.8%; eiezione da veicolo – 3.1%; caduta da 5 scalini o 1 metro circa – 4.5%). Nell'86.4% dei casi la dinamica non è stata considerevole elevata e nel 2.2% non è stata determinabile neanche con l'aiuto dei caregivers.

Il 4.2% dei soggetti in studio era sotto l'effetto dell'alcol al momento del trauma.

Nel campione in studio solamente il 29.3% dei soggetti era classificabile come mTBI, con la restante parte classificabile solo come MHI. È stata infatti dichiarata una perdita di coscienza a causa del trauma nel 14.3% dei casi, a fronte di un 6.6% che non ha saputo definire se ci fosse stata o meno e un 79.1% che la negava. Amnesia (solitamente retrograda) dichiarata dal 12.9% dei soggetti, negata dall'82.6% e non valutabile nel 4.5% dei casi. Una transitoria confusione mentale è stata presente in seguito al trauma nel 17.1% dei soggetti, è stata invece negata nel 78.4%, mentre il dato era non valutabile nel 4.5% dei casi.

Per quanto riguarda il percorso dei pazienti, il 56.4% è stato dimesso direttamente dal Pronto Soccorso, il 30.3% è stato trasferito in Osservazione Breve Intensiva (OBI), il 12.2% è stato ricoverato (dopo Pronto Soccorso o OBI) e l'1% si è allontanato spontaneamente contro il parere medico.

In **Figura 5** sono riportate le indicazioni per cui il paziente è stato trasferito in OBI. Di tutti i soggetti trasferiti, il 69% è stato dimesso al domicilio, il 29.9% è stato ricoverato in altro reparto e solamente un caso ha avuto il decesso come esito (andando a comporre l'1.1% della casistica per questa sottopopolazione 87 pazienti).

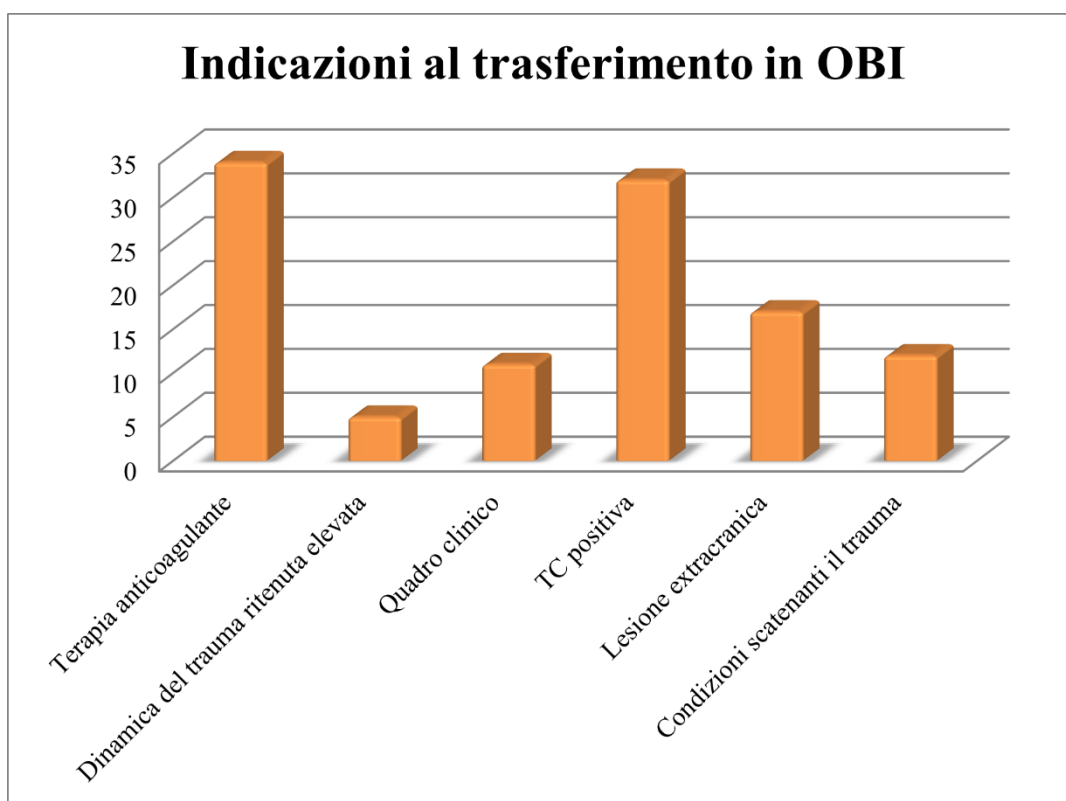


Figura 5

Le motivazioni per il ricovero, diretto o dopo OBI, sono risultate essere dovute, con possibili sovrapposizioni, al 13.1% per cause intracraniche, al 41% lesioni extracraniche e al 47.5% per patologie precipitanti il trauma (come riassunto in **Figura 6**).

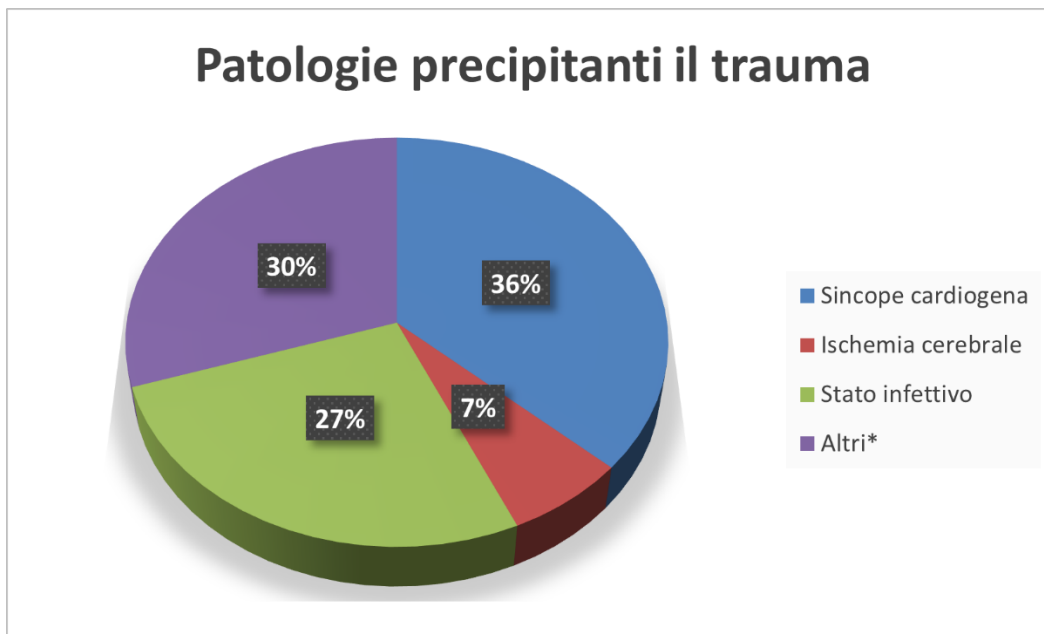


Figura 6

*\*tra cui insufficienza respiratoria e vertigini da patologia vestibolare*

I reparti di ricovero sono stati molteplici, di cui Medicina e Chirurgia d'Accettazione e Urgenza (MECAU) nel 13.1%, Rianimazione nel 1.6%, Neurochirurgia nel 13.1%, Neurologia nel 6.6%, Medicina Interna nel 21.3% e altri reparti, come Ortopedia e Cardiologia, nel 44.3% dei casi. Il ricovero è risultato nella dimissione del paziente al 83.6%, nel trasferimento a strutture di lungodegenza per riabilitazione al 11.5% e nel decesso al 4.9%. Nessuno ha avuto necessità di riabilitazione a causa delle lesioni intracraniche.

I soggetti analizzati hanno passato una mediana di 9 ore (IQR 5-38 ore) in Pronto Soccorso prima della dimissione, 16 ore prima di un ricovero (IQR 4-32 ore) e 6 ore prima di essere trasferiti in OBI (IQR 5-8 ore). In OBI la mediana di tempo trascorso prima di dimissione è stata di 27 ore (20-40 ore) e prima di ricovero di 23 ore (21-24 ore).

Tra gli 8 pazienti ricoverati per causa intracranica la mediana di permanenza è stata di 7 giorni (IQR 5-9 giorni). Di questi, 7 sono stati dimessi, nessuno in lungodegenza o istituto di riabilitazione, mentre 1 paziente è deceduto dopo 43 giorni di degenza in Rianimazione.

### 3.2- ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

Per quanto riguarda l'Anamnesi Patologica Remota (APR) il parametro principalmente utilizzato è stato il Charlson Comorbidity Index<sup>135</sup>. Altro parametro utilizzato è la Modified Rankin Scale<sup>136</sup> (mRS), per valutare l'evoluzione della clinica dopo 3 mesi dal trauma.

La mRS pre-evento dei pazienti analizzati è risultata all'85.4% in assenza di sintomi, negli altri casi i pazienti partivano con un grado di disabilità non significativa nel 3.8%, con disabilità lieve nel 2.8%, disabilità moderata-severa nel 3.1% e severa nel 4.9% dei casi.

L'APR è risultata muta nel 28.9% dei casi. Nel resto dei soggetti le comorbidity più frequentemente riscontrate sono state l'ipertensione (80.9%), le patologie neoplastiche (18.2%), la cardiopatia ischemica cronica (16.2%), il diabete (13.2%), l'insufficienza renale cronica (12.7%), la pneumopatia cronica (11.3%), lo scompenso cardiaco cronico (8.3%). Non si è presentato alcun paziente con coagulopatie non legate a farmaci. Secondo questi dati, il Charlson Comorbidity Index è stato calcolato avere una mediana di 4 (IQR 3-6).

### 3.3- TERAPIA DOMICILIARE

La mediana del numero di farmaci assunti dai pazienti in studio si attesta a 2/die (IQR 0-6).

I pazienti in terapia antitrombotica (anticoagulante, antiaggregante, anticoagulante + antiaggregante o doppio antiaggregante) erano il 40.1% del campione. La distribuzione delle diverse terapie e dei diversi principi attivi è riportata nelle **Figure 7-8-9**.

## Terapia antitrombotica

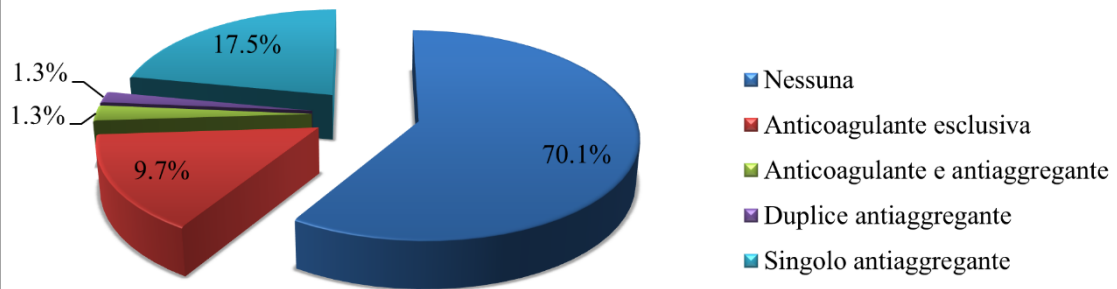


Figura 7

## Terapia anticoagulante

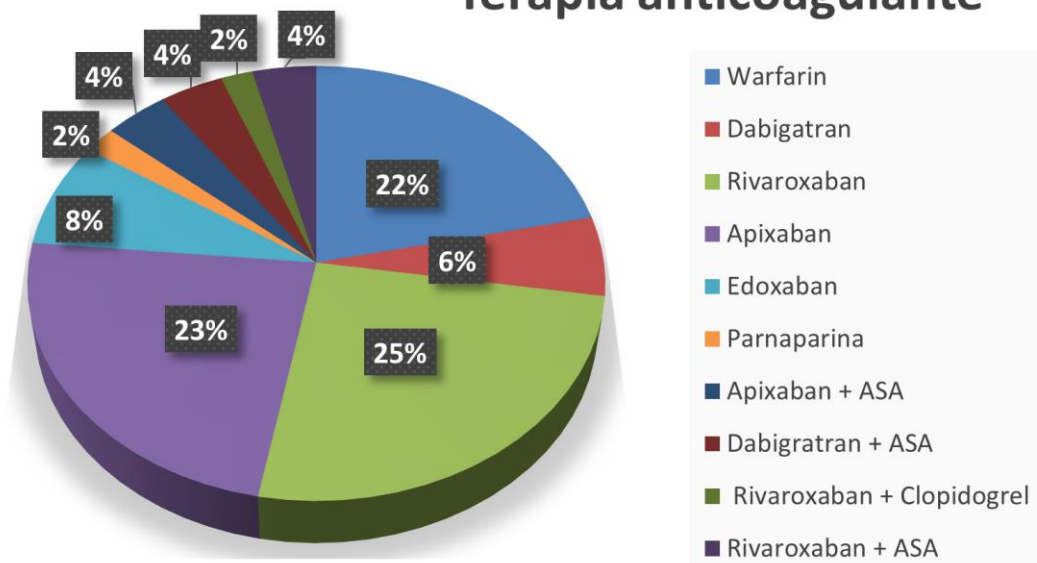


Figura 8

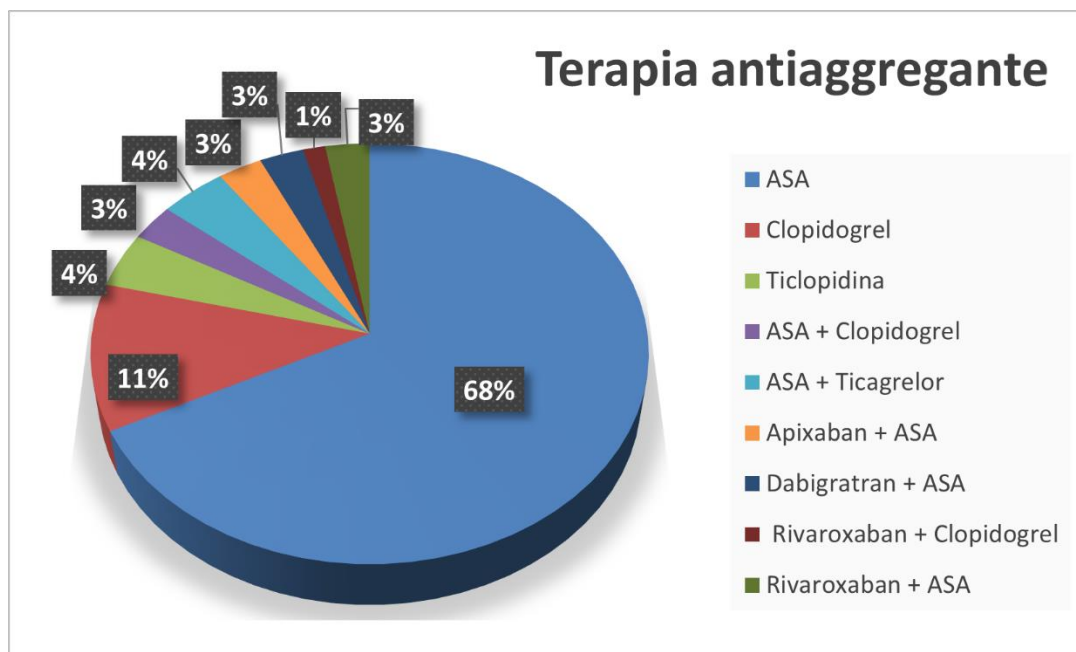


Figura 9

Dei pazienti in terapia anticoagulante, l'indicazione alla terapia non era nota nel 3.9% dai casi, era la terapia del tromboembolismo venoso nel 2.0%, nel 9.8% la profilassi del tromboembolismo venoso, nel 3.9% la profilassi del tromboembolismo in portatore di protesi valvolare meccanica, nell'80.4% la profilassi del tromboembolismo in corso di fibrillazione atriale.

### 3.4- EVOLUZIONE DELLA CLINICA NEL TEMPO

#### Clinica T0.

Il 96.5% dei pazienti si è presentato con un GCS-15, andando a costituire la larga maggioranza del campione. Solamente 9 persone si sono presentate con un GCS-14 (3.1% di tutti i soggetti) ed è stato riscontrato un singolo caso di GCS -13 (0.3%).

È stato riscontrato un deficit focale neurologico in un singolo soggetto (0.3% del campione), cefalea nel 16.4% dei casi, nausea nel 12.5%, vomito nel 7.7% (vomito ripetuto nel 31.8%), vertigine nel 10.1%, rallentamento ideomotorio nel 2.4%, disturbo del linguaggio nel 2.8%, alterazioni visive nel 2.8%, alterazioni comportamentali nel 2.1%.



Il 74.2% dei soggetti analizzati presentava segni visibili di trauma al di sopra della clavicola. Nel 2.1% dei soggetti erano presenti reperti che facevano pensare ad una frattura della teca cranica o del basicranio, con reperti come emotimpano (4 soggetti, 66.7%) e panda's eyes (2 soggetti, 33.3%).

### **Clinica T1 – 6h.**

Dei 287 casi iniziali, 169 hanno eseguito una valutazione clinica a T1 (60.8%), i restanti pazienti sono stati tutti dimessi.

La quasi totalità dei casi i pazienti non ha presentato variazioni del GCS di partenza. In 1 caso, il GCS indicato a 6 h era passato da 15 a 14, ma si trattava di un paziente anziano con decadimento cognitivo e un fluttuante stato di orientamento spazio/temporale.

Il campione non ha riportato deficit di nuova insorgenza, se non un singolo caso di ipoacusia. Il 5.9% dei soggetti presentava cefalea, l'1.8% nausea, l'1.8% vomito (1 soggetto senza red flags, i restanti 2 con vomito ripetuto) e l'1.8% vertigine.

In 1 caso su 7 (14.3%), il rallentamento ideomotorio è regredito rispetto a T0. Il disturbo del linguaggio insorto a T0 è regredito in 2 pazienti su 6 (33.3% dei casi). In 3 pazienti su 8 (37.5%) è regredito l'iniziale calo del visus. In 1 caso su 37 persone l'amnesia presente a T0 è regredita (2.7%).

In nessun caso è stato riscontrato rallentamento ideomotorio, disturbi del linguaggio, cali del visus o amnesie di nuova insorgenza.

### **Clinica T2 – 24h.**

L'esame clinico a T2 è stato svolto in 102 casi (35.5% del campione iniziale; 60.4% del campione a T1). I soggetti che non hanno proseguito il percorso clinico sono stati tutti dimessi. La quasi totalità dei casi i pazienti non ha presentato variazioni del GCS di partenza. In 2 casi, il GCS indicato a 24 h era passato da 15 a 14, ma si trattava ancora una volta di pazienti grandi anziani con decadimento cognitivo e un fluttuante stato di orientamento spazio/temporale.

Il singolo caso di ipoacusia di nuova insorgenza a T1 non è regredito. Si è presentato un singolo caso di deficit focale di nuova insorgenza (clonie arto inferiore destro).

Il 7.8% dei soggetti valutati presentava cefalea, quasi il 2% presentava nausea, il 2% vomito (vomito ripetuto in uno dei due casi presenti), il 2% vertigini.

In 2 casi sui 6 rimasti da T1 c'è stata la regressione del rallentamento ideomotorio (33.3%), il deficit del linguaggio è regredito in 3 casi sui 4 rimasti (75%), un paziente ha recuperato anche la memoria dell'evento (6.25% dei 16 con amnesia retrograda).

Non è stato rilevato alcun altro reperto di natura neurologica.

### **Clinica T3 – 48h.**

Sono 32 i soggetti che vengono valutati a T3 (11.1% del campione iniziale; 31.4% del campione precedente). Dei soggetti che non hanno proseguito il percorso, uno è deceduto, gli altri sono stati dimessi al domicilio. I pazienti valutati a T3 presentavano un GCS sovrapponibile a quello di ingresso nella quasi totalità dei casi (15 nel 84.4%, 14 nel 9.4%). Un paziente aveva un quadro neurologico deteriorato a GCS-8 a causa della lesione intracranica riportata, mentre un altro presentava GCS-12 ma in questo caso lo scadimento del quadro neurologico non è stato imputabile al traumatismo, bensì ad uno stato settico.

In un caso è esordito un nuovo deficit focale a carico del III nervo cranico a destra (3.1%) ed è regredito l'ultimo caso di deficit del linguaggio rimasto.

Il campione presentava cefalea (9.4%), nausea (3.1%), vomito ripetuto (3.1%) e vertigine (6.3%).

### **Clinica T4 – 72h.**

I soggetti a raggiungere T4 sono 8 (2.8% del campione iniziale; 25% del campione precedente). Tutti i soggetti che non hanno proseguito il percorso sono stati dimessi. Nessuno dei pazienti valutati aveva modificato il GCS rispetto a quello di partenza.

Nessun ulteriore elemento di nota salvo la regressione di uno dei deficit visivi visti in precedenza.

### 3.5- EVOLUZIONE DELLA TC NEL TEMPO

#### TC a T0.

La TC all'accesso è stata eseguita nella maggioranza dei pazienti, ovvero nell'86.8% dei casi, con una mediana di 3 ore di tempo trascorso dal trauma prima dell'indagine (IQR 2-4 ore), risultando negativa l'80.7% delle volte. Per 4 pazienti la prima TC è stata eseguita a T1, mentre per 1 è stata eseguita a T2 e non vengono presi in considerazione in **Figura 10**.

Le TC positive (19.3%) hanno riportato i risultati mostrati in **Figura 10**, il tutto con una mediana Marshall Score<sup>137</sup> di 2 (IQR 2-2).

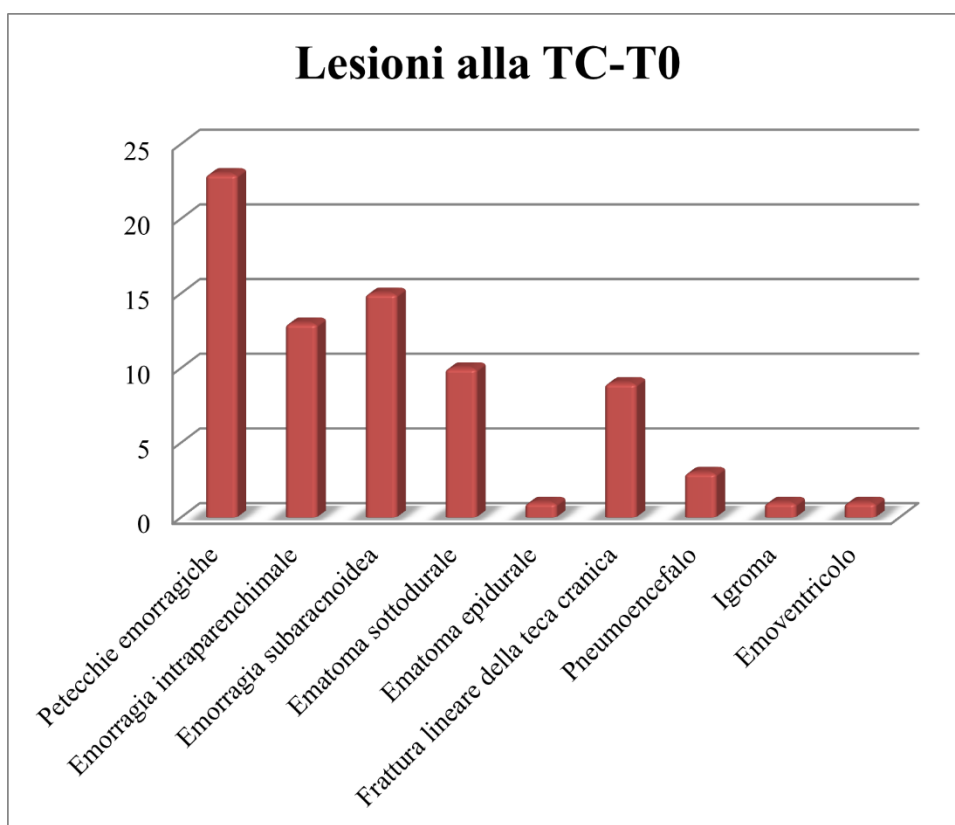


Figura 10

L'impatto clinico della TC si è rivelato nullo nel 96.8% dei casi. In 8 pazienti ha avuto rilevanza clinica, con il ricovero del paziente (100% dei casi) e, per 3 soggetti (37.5%),

in una terapia (reversal therapy per un paziente, complesso protrombinico a 3 fattori e plasma fresco, e terapia antiedemigena con mannitolo per gli altri due).

#### **TC a T1 – 6h.**

A T1 sono state eseguite 8 TC. Per 4 di questi soggetti (50%) la TC a T1 è stata la prima TC svolta. In 2 casi la TC è stata ripetuta per una variazione del quadro clinico del paziente con comparsa di cefalea, confusione e riferita sonnolenza. In 2 casi è stata eseguita su indicazione Neurochirurgica, la restante parte è stata fatta di routine (62.5%).

Il 62.5% di queste TC sono risultate positive. È stata rilevata una singola nuova lesione, in un paziente che ha eseguito la TC per il peggioramento del quadro clinico (petecchie ed emoventricolo). La lesione è stata giudicata in espansione in 2 casi sui 4 che ne avevano già eseguita una.

In generale, su tutte le TC risultate positive a T1, è stato riscontrato il 60% di petecchie, il 60% di emorragie intraparenchimale, il 40% di Emorragia Sub Aracnoidea (ESA), il 40% di emorragia subdurale, il 20% di emorragia epidurale, il 40% di fratture della teca ed emoventricolo in ogni caso (100%).

Il Marshall Score è risultato essere di 2 nell'80% dei casi positivi e di 6 nel 20%. Nessuna di queste rilevazioni ha avuto impatto clinico.

#### **TC a T2 – 24h.**

Dei 102 pazienti presenti a T2, 83 sono quelli che hanno eseguito TC cranio (81.4%). Di questi, il 71.1% la eseguiva per routine, il 27.7% su indicazione neurochirurgica e l'1.2% per un peggioramento del quadro clinico (un solo caso – vomito ripetuto e cefalea persistente).

La TC è risultata positiva nel 42.2% dei casi sottoposti. Dei pazienti che avevano già una TC positiva a T0 o T1, le lesioni sono risultate in riduzione nell'8.6% dei casi, nel 62.9% non si sono rilevate variazioni del quadro e nel 22.9% erano in espansione. Sono risultate positive (per lesioni petecchiali), dopo precedente negatività, 2 TC (5.7% del campione positivo).

Il 40% si presentava con petecchie, il 34.3% con emorragia intraparenchimale, il 45.7% con ESA, il 25.7% con emorragia subdurale, il 2.9% con emorragia epidurale, il 22.9% con frattura della teca, il 5.7% con pneumoencefalo e il 2.9% con igroma. Il 94.3% del campione aveva un Marshall Score di 2, un caso (2.85%) si presentava con Marshall Score di 3 e un caso (2.85%) con un Marshall score di 6.

Le TC positive hanno avuto impatto clinico nel 17.1% dei casi (7.2% del totale TC eseguite). Delle 6 TC con impatto clinico, il 33.3% (5.7% delle TC positive; 2.4% del totale TC) è stato ricoverato in altro reparto (Neurochirurgia in entrambi i casi) e il 66.7% (11.4% delle TC positive; 4.8% delle TC eseguite) ha variato la terapia (25% - interruzione anticoagulanti; 75% - interruzione antiaggreganti).

#### **TC a T3 – 48h.**

Dei 32 pazienti osservati a T3, 11 hanno eseguito un'indagine TC (34.4%), risultata positiva nel 72.7% dei casi. L'indicazione è stata per routine nel 45.5% dei casi, per indicazione neurochirurgica nel 45.5% e per peggioramento del quadro clinico nel 9% (un singolo caso – insufficienza respiratoria e precipitazione del GCS, che diventava 8).

Le lesioni sono risultate in diminuzione nel 12.5% dei casi, invariate nel 62.5% e in espansione nel 25%.

Il campione presentava emorragia intraparenchimale (37.5%), ESA (12.5%), emorragia subdurale (62.5%), emorragia epidurale (25%) e pneumoencefalo (12.5%). Il Marshall score, per le TC positive è risultato essere di 2 nel 87.5% dei casi e di 6 in un caso (12.5%).

Delle TC eseguite a T3 solo 2 hanno avuto un impatto clinico: in un caso il paziente è stato ricoverato e nell'altro è stato sottoposto a intubazione orotracheale per espansione delle lesioni con scadimento del GCS fino a 8.

#### **TC a T4 – 72h.**

Una singola TC è stata eseguita a T4, di routine, non dimostrando alcuna variazione rispetto al quadro iniziale. Rimanevano inalterati i reperti petecchiali, il sanguinamento

intraparenchimale e l'emoventricolo, con un Marshall Score di 2. Non è stato eseguito alcun intervento, medico o chirurgico, in relazione a questa TC.

### Considerazioni sull'intero percorso.

In definitiva, delle 352 TC eseguite nell'ambito dello studio, 16 (4.5%) hanno avuto un impatto clinico. Valutando il dato sulla prima TC di ogni paziente (254 TC), nel 5.5% dei casi (14 TC) l'esame ha modificato il percorso clinico (giustificando il ricovero o una modifica della terapia).

### 3.6- ADERENZA ALLE PRINCIPALI LINEE GUIDA PER TC

I medici di Pronto Soccorso hanno rispettato le linee guida per l'esecuzione di TC cranio a T0 secondo quanto riportato in **Figura 11**.

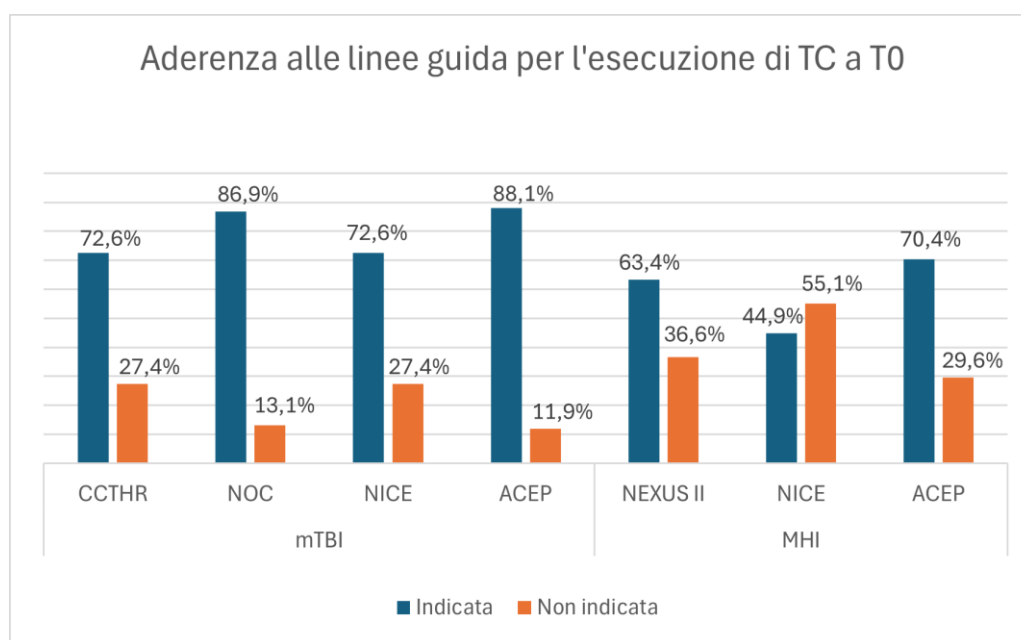


Figura 11

L'aderenza agli score decisionali è stata esigua, con molteplici TC eseguite sebbene non ci fosse indicazione. Gli indici di concordanza sono riportati in **Figura 12**.

Score	Classificazione del trauma	Indicazione	Non eseguita	Eseguita	K (IC95%)
NICE	MHI (287)	Indicata	32	126	0,179 (0,116 - 0,242)
		Non indicata	1	128	
	mTBI (84)	Indicata	3	20	0,154 (-0,030 - 0,337)
		Non indicata	1	60	
ACEP	MHI (287)	Indicata	24	61	0,289 (0,174 - 0,404)
		Non indicata	9	193	
	mTBI (84)	Indicata	1	9	0,080 (-0,174 - 0,334)
		Non indicata	3	71	
CCTHR	mTBI (84)	Indicata	3	20	0,154 (-0,030 - 0,337)
		Non indicata	1	60	
NOC	mTBI (84)	Indicata	1	10	0,068 (-0,170 - 0,306)
		Non indicata	3	70	
NEXUS II	MHI (287)	Indicata	30	75	0,315 (0,216 - 0,414)
		Non indicata	3	179	

Figura 12

La **Figura 13** riporta sensibilità e specificità dei diversi score calcolati su questa popolazione.

Score	Classificazione del trauma	Dato statistico	TC positiva	Impatto clinico
NICE	MHI (254)	Sensibilità	53,1%	78,6%
		Specificità	50,2%	51,3%
	mTBI (80)	Sensibilità	69,6%	87,5%
		Specificità	22,8%	26,4%
ACEP	MHI (254)	Sensibilità	73,5%	85,7%
		Specificità	23,4%	24,6%
	mTBI (80)	Sensibilità	91,3%	100%
		Specificità	12,3%	12,5%
CCTHR	mTBI (80)	Sensibilità	78,3%	87,5%
		Specificità	26,3%	26,4%
NOC	mTBI (80)	Sensibilità	91,3%	100%
		Specificità	14%	13,9%
NEXUS II	MHI (254)	Sensibilità	67,4%	85,7%
		Specificità	28,8%	30,4%

Figura 13

### 3.7- PAZIENTI IN TERAPIA ANTITROMBOTICA

Sul campione di 254 pazienti sottoposti a TC (la prima TC), questa è risultata positiva nel 17.3% dei casi di soggetti in terapia antitrombotica e nel 20.2% dei soggetti non in terapia antitrombotica (con un P-value non significativo – 0.61). Analizzando il dato per la sola terapia anticoagulante o antiaggregante si ottiene ancora un P-value non significativo (0.32 – terapia anticoagulante; 0.48 – terapia antiaggregante).

Similmente, andando a considerare l'impatto clinico della TC, vediamo come abbiano avuto un impatto nel 5.2% dei soggetti non in terapia antitrombotica e nel 6.2% dei soggetti in terapia (con un P-value non significativo – 0.77). Analizzando il dato per la sola terapia anticoagulante o antiaggregante si ottiene ancora un P-value non significativo (1.00 – terapia anticoagulante; 0.54 – terapia antiaggregante).

La terapia antitrombotica non è risultata correlata ad una più alta percentuale di lesioni ritardate (P-value 0.59). Considerando invece la sola terapia anticoagulante, è stata osservata una tendenza ad un maggior rischio di lesioni ritardate senza che fosse raggiunta la significatività statistica (P-value 0.10). Nessun paziente in terapia antiaggregante ha sviluppato lesioni ritardate.

Rispetto alla popolazione non in terapia, non è stata evidenziabile una maggiore predisposizione all'espansione delle lesioni riscontrate alla TC sia per quanto riguarda la terapia antitrombotica in generale, sia analizzando la singola terapia anticoagulante o antiaggregante (P-value 1.00 – terapia antitrombotica; P-value 1 – terapia antiaggregante; P-value 0.6 – terapia anticoagulante).

Non vi è significatività, rispetto alla popolazione non in terapia, nemmeno confrontando la doppia antiaggregazione, con la singola antiaggregazione o con la mancanza di tale terapia, né dal punto di vista della positività iniziale (P-value 0.44), né dal punto di vista dell'impatto clinico (P-value 0.6), né dal punto di vista dell'espansività della lesione (P-value 0.67).

Non sono state riscontrate differenze significative nell'analisi sui singoli farmaci e sulle varie combinazioni di farmaci.

### 3.8- FOLLOW-UP

Il Follow-Up è stato eseguito correttamente nel 71.1% dei casi. I restanti sono stati persi solitamente per mancata risposta.



Il 13.7% di questi ha presentato sintomi post-concussivi (39.3% - vertigine; 10.7% - deficit dell'attenzione; 10.7% - instabilità motoria; 10.7% - deficit mnesici; 53.6% - altro, tra cui cefalea e cervicgia come principali).

Il 14.7% dei soggetti ha eseguito un TC di controllo a circa 3 mesi (70% - nessuna lesione; 3.3% - ematoma subdurale cronico; 26.7% - altre lesioni, tra cui petecchie, igroma o le stesse lesioni riscontrate in Pronto Soccorso in riduzione).

Una sola lesione (aneurismi riscontrati in sede di Follow-Up, riscontrati in maniera fortuita e non correlabile al trauma cranico) è stata trattata chirurgicamente.

L'outcome neurologico è risultato sfavorevole in 7 casi (3.4% dei casi).

### 3.9- INDIVIDUAZIONE DI PREDITTORI DI TC CON IMPATTO CLINICO

In analisi univariata sono risultati associati ad una più alta probabilità di avere una TC con impatto clinico alcuni dei segni/sintomi clinici di presentazione tra cui le alterazioni del comportamento (P-value 0.0001), un'amnesia di qualsiasi tipo (P-value 0.0001), un disturbo del linguaggio (P-value 0.0003), la vertigine (P-value 0.01) e il rallentamento ideomotorio (P-value 0.0001). Le restanti variabili in studio (ad esempio, vomito anche in presenza di red flags, età, cefalea, terapia antitrombotica in corso) non hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con lo sviluppo di lesioni che avessero poi un impatto clinico. Un'unica variabile, la presenza di nausea alla prima valutazione, non ha raggiunto la significatività statistica, ma l'analisi ha restituito un P-value al di sotto della soglia di 0.10 selezionata per l'inclusione nel modello multivariato.

Il modello di regressione logistica creato con queste variabili (AUC 0.77, IC95% 0.72-0.82) ha mostrato che solo la presenza di un'amnesia di qualsiasi tipo era associata a lesioni con impatto clinico (P-value 0.02 – Odds-Ratio 2.89 – Intervallo di confidenza del 95% compreso fra 1.18 e 7.09).

## 4. DISCUSSIONE

Come detto nel capitolo di introduzione, la TC dell'encefalo risulta essere la principale indagine diagnostica (rapida e adatta alle emergenze-urgenze) nei soggetti che si presentano con trauma cranico (dal più grave al più lieve), arrivando ad essere routinaria anche in pazienti con traumi minori.

Nonostante il numero elevatissimo di traumi cranici, la mortalità stimata è esigua (0.1%)<sup>107</sup> e sono pochissimi gli interventi (farmacologici o chirurgici) che si rendono necessari per la limitazione di outcome sfavorevole<sup>128,129</sup>. Bisogna infatti considerare che le indicazioni alla terapia chirurgica, in un mTBI o MHI, non si rendono quasi mai necessarie, visto che la principale indicazione a questo tipo di approccio è legata ad uno scadimento del quadro neurologico (mai presente, almeno inizialmente, considerando che per definire tali traumi è necessario un GCS 13-15). Pertanto, poiché la percentuale di pazienti con trauma cranico minore che necessita di un qualunque intervento terapeutico è molto piccola, gli esami TC eseguiti senza che l'esito modifichi la storia clinica del paziente sono la maggioranza. Questa condizione è determinata almeno in parte dal fatto che gli score decisionali (NICE, ACEP, NOC, NEXUS II, CCTHR), che possono essere comunemente utilizzati per guidare la scelta clinica, sono molto sensibili e poco specifici, probabilmente perché sono stati costruiti principalmente con lo scopo che non rimanesse misconosciuta alcuna lesione potenzialmente evolutiva.

Lo studio su cui si basa questa tesi nasce con l'obiettivo di quantificare la proporzione di esami che hanno reale impatto clinico sul percorso del paziente, con particolare attenzione alla TC cranio, ponendosi di superare i limiti della precedente Letteratura con la natura prospettica e con la chiara distinzione fra mTBI ed MHI.

Da giugno 2021 a luglio 2023 sono stati arruolati 510 pazienti in totale. In questa analisi preliminare sono inclusi in totale 287, ovvero i casi di cui è stata ultimata la verifica della qualità dei dati.

Nel campione analizzato, solamente una piccola parte dei traumi riscontrati era classificabile come mTBI.

Andando a cercare di valutare il reale impatto della prima TC nei pazienti di questo studio, possiamo dire che, delle 254 persone che l'hanno eseguita (la maggior parte a T0, 4 a T1

e 1 a T2), solamente 14 (5.5%) hanno subito una modifica del percorso clinico. Sul dato totale delle TC svolte durante lo studio, la percentuale diminuisce ulteriormente, andando a 4.8%, dato che si sono aggiunte solamente 3 TC significative (arrivando ad un totale di 17 TC che hanno portato ad una variazione del percorso clinico). In funzione di questa indagine in un solo caso si è proceduto ad una manovra invasiva (intubazione orotracheale), mentre negli altri casi l'esito della TC ha giustificato il ricovero (12) o modifiche alla terapia in atto (7), con sospensione della terapia antitrombotica ed eventuale reversal.

Prendendo in considerazione i pazienti ricoverati si nota come nella grande maggioranza dei casi il ricovero sia stato puramente osservazionale con l'eccezione di un unico soggetto che è stato appunto sottoposto ad intubazione orotracheale ed è poi deceduto dopo una lunga degenza in Rianimazione. Peraltro, quest'ultimo soggetto è l'unico di tutto il campione che mostrava un GCS-13 all'ingresso. Uno degli obiettivi dello studio era proprio valutare le differenze tra le sottopopolazioni di pazienti con GCS-13 rispetto al gruppo con 14-15. Ciò non è stato possibile per la scarsa numerosità di questo primo sottogruppo. Tuttavia, rimane evidente come questo singolo paziente abbia avuto un decorso drammaticamente diverso rispetto al resto del campione in quanto è l'unico che ha necessitato sia di reversal therapy, sia di ricovero, sia di manovra invasiva (intubazione) ed è infine deceduto.

Un interessante riscontro è stato che la maggior parte delle TC significative sono state le prime (14 impatti clinici sulle prime 254 TC, contro solamente 2 rilevanti nelle successive 98), ponendo un punto interrogativo anche sulla reale necessità delle successive TC svolte, in mancanza di una variazione del quadro clinico del paziente. Questo dato in realtà conferma una tendenza già evidente nella Letteratura degli ultimi anni e già in parte recepita dalle principali linee guida (su tutte le linee guida NICE), per cui il controllo della TC a distanza di tempo in assenza di modifiche del quadro clinico non fornisce significative informazioni aggiuntive. I nostri dati confermano, infatti, un'incidenza molto bassa di lesioni ritardate (5.7%, in linea con i dati di Letteratura), che peraltro in nessun caso hanno avuto un significato clinico, trattandosi di petecchie puntiformi che non hanno richiesto ricovero o modifiche terapeutiche.

In generale si è osservata una scarsa aderenza agli strumenti decisionali, con un'elevata proporzione di TC che sono state eseguite in assenza di una netta indicazione. Tuttavia,

ancora una volta tali strumenti hanno mostrato una bassa specificità nell'individuare lesioni in generale ma soprattutto nell'individuare lesioni clinicamente significative: nessuno strumento ha infatti superato la specificità del 50.2% (NICE per MHI), pur con una sensibilità molto elevata.

È pertanto evidente come sia necessario individuare nuovi elementi clinici in grado di predire la presenza di lesioni che hanno un effettivo impatto sul percorso del paziente. L'analisi multivariata eseguita a tale scopo ha individuato solo la presenza di amnesia alla prima valutazione come effettivo predittore di TC con impatto clinico, mentre altre variabili che erano attese avere una buona performance non hanno raggiunto la significatività statistica, come l'età (un dato che va in conflitto con le odierne linee guida, che pongono questo elemento come fondante per la scelta di eseguire TC) e la terapia antitrombotica (un dato ancora più sorprendente considerando il razionale biologico ed il bias insito nel fatto che i pazienti in terapia antitrombotica avevano di per sé una probabilità aumentata di avere lesioni significative in quanto erano gli unici pazienti potenzialmente candidati a reversal therapy).

I limiti dello studio sono numerosi, a partire dal fatto che lo studio è stato disegnato come monocentrico, quindi non necessariamente generalizzabile su un gruppo diverso di soggetti o un diverso contesto ospedaliero. La struttura dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara è infatti un centro Hub in cui è presente il Servizio di Neurochirurgia e che prevede il funzionamento della TC 24/24 ore. Altri ospedali, più piccoli o magari senza macchinari adeguati, avrebbero forse restituito dei risultati differenti.

Inoltre, la scelta di non calcolare il trasferimento in OBI come un ricovero potrebbe determinare una non riproducibilità dei dati in tutti quegli ospedali dove non sia presente questo reparto, dovendo essi trasferire obbligatoriamente i pazienti in vari altri reparti. Se fosse stato considerato come ricovero, le TC significative sarebbero aumentate, ma sarebbero stati inclusi pazienti con lesioni minime e senza reale indicazione a ricovero secondo le linee guida.

Altro elemento da tenere in considerazione è legato alla scelta di inserire la sospensione dell'anticoagulante e/o antiaggregante e la reversal therapy come outcome, il che è di per sé un bias, considerando che un soggetto senza terapia non potrà seguire questo percorso clinico.

Un ulteriore limite di questo studio è dato dal fatto che il numero minimo di soggetti analizzati sia stato calcolato sull'obiettivo primario dello studio, ovvero la valutazione del reale impatto clinico della TC per la modifica del percorso di un paziente con MHI. La numerosità ottenuta potrebbe non essere sufficiente a raggiungere la significatività statistica per valutare gli endpoints secondari.

Passando al reclutamento, anche in questo caso sono presenti limiti. Una grossa parte di esso è stata fatta in ambito pandemico, rendendo difficoltosa l'acquisizione dei dati da parte dei reclutatori, impegnati dalla mole di lavoro del contesto.

## 5. CONCLUSIONI

In conclusione, nonostante i limiti dello studio, i dati raccolti sembrano confermare come sia necessaria un'inversione di rotta nella gestione del trauma cranico, al fine che questa sia in primo luogo focalizzata all'individuazione solo delle lesioni effettivamente significative.

Infatti, nella maggior parte dei casi i pazienti che hanno eseguito TC non avevano lesioni intracraniche. Tuttavia, anche nella percentuale di pazienti con TC positiva, le lesioni riscontrate non hanno giustificato nessun intervento terapeutico.

Complessivamente l'osservazione clinica non ha portato ad alcun provvedimento terapeutico né quando effettuata su pazienti con TC negativa considerati "a rischio" (come quelli in terapia anticoagulante), né su pazienti con TC positiva per lesioni.

Per quanto riguarda la ricerca di un elemento che possa predire l'outcome della prima TC, la presenza di un'amnesia di qualunque natura sembrerebbe essere l'elemento più promettente. L'analisi finale dello studio potrebbe confermare questo dato e, forse, aggiungere ulteriori reperti significativi. Tuttavia, per una conferma definitiva potrebbe essere necessario uno studio dedicato in modo tale da calcolare una numerosità adeguata del campione, che nel caso di questo studio è stata invece calcolata su un altro endpoint.

Se l'analisi definitiva, svolta su tutti i 510 pazienti arruolati, dovesse confermare questi dati, si potrebbe disegnare un protocollo di gestione del trauma cranico minore che identifichi nuovi predittori di lesioni per decidere se eseguire o meno la TC del cranio, e che riduca le ore di osservazione e il numero delle TC di controllo non necessarie, sempre individualizzando il percorso sulle caratteristiche del paziente e soprattutto sulla presenza di un caregiver in grado di proseguire l'osservazione al domicilio. Questo avrebbe benefici sia dal punto di vista economico, per il SSN, che gestionale, poiché andrebbe a ridurre la permanenza di questi pazienti e il numero di esami da loro eseguiti con un impatto significativo sul loro carico assistenziale, tenendo conto che il trauma cranico minore rappresenta una delle principali cause degli accessi di Pronto Soccorso nella nostra realtà.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Traumatic Brain Injury (TBI) | National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Accessed January 3, 2024. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/traumatic-brain-injury-tbi>
2. National Academies of Sciences E, Division H and M, Services B on HC, Injury C on the R of the D of VAE for TB. Definitions of Traumatic Brain Injury. In: *Evaluation of the Disability Determination Process for Traumatic Brain Injury in Veterans*. National Academies Press (US); 2019. Accessed November 26, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542588/>
3. Definition of mild traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 8(3):p 86-87, September 1993.
4. Glasgow Coma Scale/Score (GCS). MDCalc. Accessed February 26, 2024. <https://www.mdcalc.com/calc/64/glasgow-coma-scale-score-gcs>
5. Lefevre-Dognin C, Cogné M, Perdrieau V, Granger A, Heslot C, Azouvi P. Definition and epidemiology of mild traumatic brain injury. *Neurochirurgie*. 2021;67(3):218-221. doi:10.1016/j.neuchi.2020.02.002
6. Servadei F, Teasdale G, Merry G. Defining Acute Mild Head Injury in Adults: A Proposal Based on Prognostic Factors, Diagnosis, and Management. *J Neurotrauma*. 2001;18(7):657-664. doi:10.1089/089771501750357609
7. Peeters W, Van Den Brande R, Polinder S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1683-1696. doi:10.1007/s00701-015-2512-7
8. Scholten AC, Haagsma JA, Panneman MJM, van Beeck EF, Polinder S. Traumatic Brain Injury in the Netherlands: Incidence, Costs and Disability-Adjusted Life Years. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110905. doi:10.1371/journal.pone.0110905
9. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic Brain Injury–Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths — United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(9):1-16. doi:10.15585/mmwr.ss6609a1
10. Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, et al. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*. 2004;(43 Suppl):28-60. doi:10.1080/16501960410023732
11. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66:75-80. doi:10.1016/j.mcn.2015.03.001
12. Silverberg ND, Iaccarino MA, Panenka WJ, et al. Management of Concussion and Mild Traumatic Brain Injury: A Synthesis of Practice Guidelines. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(2):382-393. doi:10.1016/j.apmr.2019.10.179
13. Giza CC, Hovda DA. The New Neurometabolic Cascade of Concussion. *Neurosurgery*. 2014;75(0 4):S24-S33. doi:10.1227/NEU.0000000000000505
14. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg*. 1990;73(6):889-900. doi:10.3171/jns.1990.73.6.0889

15. Takahashi H, Manaka S, Sano K. Changes in extracellular potassium concentration in cortex and brain stem during the acute phase of experimental closed head injury. *J Neurosurg.* 1981;55(5):708-717. doi:10.3171/jns.1981.55.5.0708
16. Yoshino A, Hovda DA, Kawamata T, Katayama Y, Becker DP. Dynamic changes in local cerebral glucose utilization following cerebral concussion in rats: evidence of a hyper- and subsequent hypometabolic state. *Brain Res.* 1991;561(1):106-119. doi:10.1016/0006-8993(91)90755-k
17. Thomas S, Prins ML, Samii M, Hovda DA. Cerebral metabolic response to traumatic brain injury sustained early in development: a 2-deoxy-D-glucose autoradiographic study. *J Neurotrauma.* 2000;17(8):649-665. doi:10.1089/089771500415409
18. Li HH, Lee SM, Cai Y, Sutton RL, Hovda DA. Differential gene expression in hippocampus following experimental brain trauma reveals distinct features of moderate and severe injuries. *J Neurotrauma.* 2004;21(9):1141-1153. doi:10.1089/neu.2004.21.1141
19. Tavazzi B, Vagnozzi R, Signoretti S, et al. Temporal window of metabolic brain vulnerability to concussions: oxidative and nitrosative stresses--part II. *Neurosurgery.* 2007;61(2):390-395; discussion 395-396. doi:10.1227/01.neu.0000255525.34956.3f
20. Pettus EH, Povlishock JT. Characterization of a distinct set of intra-axonal ultrastructural changes associated with traumatically induced alteration in axolemmal permeability. *Brain Res.* 1996;722(1-2):1-11. doi:10.1016/0006-8993(96)00113-8
21. Büki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection?--Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(2):181-193; discussion 193-194. doi:10.1007/s00701-005-0674-4
22. Alford PW, Dabiri BE, Goss JA, Hemphill MA, Brigham MD, Parker KK. Blast-induced phenotypic switching in cerebral vasospasm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(31):12705-12710. doi:10.1073/pnas.1105860108
23. Hemphill MA, Dabiri BE, Gabriele S, et al. A possible role for integrin signaling in diffuse axonal injury. *PLoS One.* 2011;6(7):e22899. doi:10.1371/journal.pone.0022899
24. Pettus EH, Christman CW, Giebel ML, Povlishock JT. Traumatically induced altered membrane permeability: its relationship to traumatically induced reactive axonal change. *J Neurotrauma.* 1994;11(5):507-522. doi:10.1089/neu.1994.11.507
25. Singleton RH, Zhu J, Stone JR, Povlishock JT. Traumatically induced axotomy adjacent to the soma does not result in acute neuronal death. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2002;22(3):791-802. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-03-00791.2002
26. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2013;246:35-43. doi:10.1016/j.expneurol.2012.01.013
27. Tang-Schomer MD, Johnson VE, Baas PW, Stewart W, Smith DH. Partial interruption of axonal transport due to microtubule breakage accounts for the formation of periodic varicosities after traumatic axonal injury. *Exp Neurol.* 2012;233(1):364-372. doi:10.1016/j.expneurol.2011.10.030
28. Reeves TM, Phillips LL, Povlishock JT. Myelinated and unmyelinated axons of the corpus callosum differ in vulnerability and functional recovery following traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2005;196(1):126-137. doi:10.1016/j.expneurol.2005.07.014



29. Prins ML, Hales A, Reger M, Giza CC, Hovda DA. Repeat traumatic brain injury in the juvenile rat is associated with increased axonal injury and cognitive impairments. *Dev Neurosci*. 2010;32(5-6):510-518. doi:10.1159/000316800
30. Longhi L, Saatman KE, Fujimoto S, et al. Temporal window of vulnerability to repetitive experimental concussive brain injury. *Neurosurgery*. 2005;56(2):364-374; discussion 364-374. doi:10.1227/01.neu.0000149008.73513.44
31. Israelsson C, Bengtsson H, Kylberg A, et al. Distinct cellular patterns of upregulated chemokine expression supporting a prominent inflammatory role in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008;25(8):959-974. doi:10.1089/neu.2008.0562
32. Kelley BJ, Lifshitz J, Povlishock JT. Neuroinflammatory responses after experimental diffuse traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66(11):989-1001. doi:10.1097/NEN.0b013e3181588245
33. Giza CC, Prins ML. Is being plastic fantastic? Mechanisms of altered plasticity after developmental traumatic brain injury. *Dev Neurosci*. 2006;28(4-5):364-379. doi:10.1159/000094163
34. Hutson CB, Lazo CR, Mortazavi F, Giza CC, Hovda D, Chesselet MF. Traumatic brain injury in adult rats causes progressive nigrostriatal dopaminergic cell loss and enhanced vulnerability to the pesticide paraquat. *J Neurotrauma*. 2011;28(9):1783-1801. doi:10.1089/neu.2010.1723
35. Shultz SR, MacFabe DF, Foley KA, Taylor R, Cain DP. Sub-concussive brain injury in the Long-Evans rat induces acute neuroinflammation in the absence of behavioral impairments. *Behav Brain Res*. 2012;229(1):145-152. doi:10.1016/j.bbr.2011.12.015
36. Blaylock RL, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. *Surg Neurol Int*. 2011;2:107. doi:10.4103/2152-7806.83391
37. Gurkoff GG, Giza CC, Hovda DA. Lateral fluid percussion injury in the developing rat causes an acute, mild behavioral dysfunction in the absence of significant cell death. *Brain Res*. 2006;1077(1):24-36. doi:10.1016/j.brainres.2006.01.011
38. Lyeth BG, Jenkins LW, Hamm RJ, et al. Prolonged memory impairment in the absence of hippocampal cell death following traumatic brain injury in the rat. *Brain Res*. 1990;526(2):249-258. doi:10.1016/0006-8993(90)91229-a
39. DeFord SM, Wilson MS, Rice AC, et al. Repeated mild brain injuries result in cognitive impairment in B6C3F1 mice. *J Neurotrauma*. 2002;19(4):427-438. doi:10.1089/08977150252932389
40. Prins ML, Alexander D, Giza CC, Hovda DA. Repeated mild traumatic brain injury: mechanisms of cerebral vulnerability. *J Neurotrauma*. 2013;30(1):30-38. doi:10.1089/neu.2012.2399
41. Smith DH, Chen XH, Pierce JE, et al. Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat. *J Neurotrauma*. 1997;14(10):715-727. doi:10.1089/neu.1997.14.715
42. Dixon CE, Kochanek PM, Yan HQ, et al. One-year study of spatial memory performance, brain morphology, and cholinergic markers after moderate controlled cortical impact in rats. *J Neurotrauma*. 1999;16(2):109-122. doi:10.1089/neu.1999.16.109

43. Kochanek PM, Hendrich KS, Dixon CE, Schiding JK, Williams DS, Ho C. Cerebral blood flow at one year after controlled cortical impact in rats: assessment by magnetic resonance imaging. *J Neurotrauma*. 2002;19(9):1029-1037. doi:10.1089/089771502760341947
44. Pullela R, Raber J, Pfankuch T, et al. Traumatic injury to the immature brain results in progressive neuronal loss, hyperactivity and delayed cognitive impairments. *Dev Neurosci*. 2006;28(4-5):396-409. doi:10.1159/000094166
45. Georges A, M Das J. Traumatic Brain Injury. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed November 14, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459300/>
46. Ginsburg J, Huff JS. Closed Head Trauma. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed January 11, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557861/>
47. Saboori P, Walker G. Brain Injury and Impact Characteristics. *Ann Biomed Eng*. 2019;47(9):1982-1992. doi:10.1007/s10439-019-02199-z
48. Mesfin FB, Gupta N, Hays Shapshak A, Taylor RS. Diffuse Axonal Injury. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed January 11, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448102/>
49. Lumba-Brown A, Yeates KO, Sarmiento K, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline on the Diagnosis and Management of Mild Traumatic Brain Injury Among Children. *JAMA Pediatr*. 2018;172(11):e182853. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2853
50. Zetterberg H, Morris HR, Hardy J, Blennow K. Update on fluid biomarkers for concussion. *Concussion Lond Engl*. 2016;1(3):CNC12. doi:10.2217/cnc-2015-0002
51. McCrea M, Meier T, Huber D, et al. Role of advanced neuroimaging, fluid biomarkers and genetic testing in the assessment of sport-related concussion: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2017;51(12):919-929. doi:10.1136/bjsports-2016-097447
52. O'Connell B, Kelly ÁM, Mockler D, et al. Use of Blood Biomarkers in the Assessment of Sports-Related Concussion-A Systematic Review in the Context of Their Biological Significance. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2018;28(6):561-571. doi:10.1097/JSM.0000000000000478
53. Mayer AR, Kaushal M, Dodd AB, et al. Advanced biomarkers of pediatric mild traumatic brain injury: Progress and perils. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;94:149-165. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.08.002
54. Rowson S, Duma SM, Stemper BD, et al. Correlation of Concussion Symptom Profile with Head Impact Biomechanics: A Case for Individual-Specific Injury Tolerance. *J Neurotrauma*. 2018;35(4):681-690. doi:10.1089/neu.2017.5169
55. McCrory P, Meeuwisse W, Dvořák J, et al. Consensus statement on concussion in sport-the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med*. 2017;51(11):838-847. doi:10.1136/bjsports-2017-097699
56. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI, Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(11):1637-1640. doi:10.1016/j.apmr.2010.05.017

57. McCrory P, Feddermann-Demont N, Dvořák J, et al. What is the definition of sports-related concussion: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2017;51(11):877-887. doi:10.1136/bjsports-2016-097393
58. Ruff RM, Iverson GL, Barth JT, Bush SS, Broshek DK, NAN Policy and Planning Committee. Recommendations for diagnosing a mild traumatic brain injury: a National Academy of Neuropsychology education paper. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 2009;24(1):3-10. doi:10.1093/arclin/acp006
59. US Department of Health & Human Services; Centers for Disease Control (CDC); National Center for Injury Prevention and Control. Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States: Steps to Prevent a Serious Public Health Problem: (371602004-001). Published online 2003. doi:10.1037/e371602004-001
60. Meares S, Shores EA, Batchelor J, et al. The relationship of psychological and cognitive factors and opioids in the development of the postconcussion syndrome in general trauma patients with mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2006;12(6):792-801. doi:10.1017/S1355617706060978
61. Meares S, Shores EA, Taylor AJ, et al. Mild traumatic brain injury does not predict acute postconcussion syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(3):300-306. doi:10.1136/jnnp.2007.126565
62. Cassidy JD, Cancelliere C, Carroll LJ, et al. Systematic review of self-reported prognosis in adults after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(3 Suppl):S132-151. doi:10.1016/j.apmr.2013.08.299
63. Iverson GL, Lange RT. Examination of “postconcussion-like” symptoms in a healthy sample. *Appl Neuropsychol.* 2003;10(3):137-144. doi:10.1207/S15324826AN1003\_02
64. Hunt AW, Paniccia M, Reed N, Keightley M. Concussion-Like Symptoms in Child and Youth Athletes at Baseline: What Is “Typical”? *J Athl Train.* 2016;51(10):749-757. doi:10.4085/1062-6050-51.11.12
65. Minhas H, Welsher A, Turcotte M, et al. Incidence of intracranial bleeding in anticoagulated patients with minor head injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Haematol.* 2018;183(1):119-126. doi:10.1111/bjh.15509
66. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med.* 2013;11:50. doi:10.1186/1741-7015-11-50
67. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet Lond Engl.* 2001;357(9266):1391-1396. doi:10.1016/s0140-6736(00)04561-x
68. Marincowitz C, Lecky FE, Townend W, Borakati A, Fabbri A, Sheldon TA. The Risk of Deterioration in GCS13-15 Patients with Traumatic Brain Injury Identified by Computed Tomography Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma.* 2018;35(5):703-718. doi:10.1089/neu.2017.5259
69. Home | Living Concussion Guidelines. Accessed January 11, 2024. <https://concussionsontario.org/>

70. Undén L, Calcagnile O, Undén J, Reinstrup P, Bazarian J. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC Med.* 2015;13:292. doi:10.1186/s12916-015-0533-y
71. Ananthaharan A, Kravdal G, Straume-Naesheim TM. Utility and effectiveness of the Scandinavian guidelines to exclude computerized tomography scanning in mild traumatic brain injury - a prospective cohort study. *BMC Emerg Med.* 2018;18(1):44. doi:10.1186/s12873-018-0193-2
72. Minkkinen M, Iverson GL, Kotilainen AK, et al. Prospective Validation of the Scandinavian Guidelines for Initial Management of Minimal, Mild, and Moderate Head Injuries in Adults. *J Neurotrauma.* 2019;36(20):2904-2912. doi:10.1089/neu.2018.6351
73. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):782-789. doi:10.1016/S1474-4422(18)30231-X
74. Gravel J, D'Angelo A, Carrière B, et al. Interventions provided in the acute phase for mild traumatic brain injury: a systematic review. *Syst Rev.* 2013;2:63. doi:10.1186/2046-4053-2-63
75. Nygren-de Boussard C, Holm LW, Cancelliere C, et al. Nonsurgical interventions after mild traumatic brain injury: a systematic review. Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(3 Suppl):S257-264. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.009
76. Schneider KJ, Leddy JJ, Guskiewicz KM, et al. Rest and treatment/rehabilitation following sport-related concussion: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2017;51(12):930-934. doi:10.1136/bjsports-2016-097475
77. Silverberg ND, Iverson GL. Is rest after concussion "the best medicine?": recommendations for activity resumption following concussion in athletes, civilians, and military service members. *J Head Trauma Rehabil.* 2013;28(4):250-259. doi:10.1097/HTR.0b013e31825ad658
78. Khellaf A, Khan DZ, Helmy A. Recent advances in traumatic brain injury. *J Neurol.* 2019;266(11):2878-2889. doi:10.1007/s00415-019-09541-4
79. Intracranial hypertension. nhs.uk. Published October 18, 2017. Accessed November 26, 2023. <https://www.nhs.uk/conditions/intracranial-hypertension/>
80. Dikmen S, Machamer J, Fann JR, Temkin NR. Rates of symptom reporting following traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2010;16(3):401-411. doi:10.1017/S1355617710000196
81. McMahon P, Hricik A, Yue JK, et al. Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma.* 2014;31(1):26-33. doi:10.1089/neu.2013.2984
82. Theadom A, Parag V, Dowell T, et al. Persistent problems 1 year after mild traumatic brain injury: a longitudinal population study in New Zealand. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2016;66(642):e16-23. doi:10.3399/bjgp16X683161
83. de Koning ME, Scheenen ME, van der Horn HJ, et al. Non-Hospitalized Patients with Mild Traumatic Brain Injury: The Forgotten Minority. *J Neurotrauma.* 2017;34(1):257-261. doi:10.1089/neu.2015.4377

84. Zemek R, Barrowman N, Freedman SB, et al. Clinical Risk Score for Persistent Postconcussion Symptoms Among Children With Acute Concussion in the ED. *JAMA*. 2016;315(10):1014-1025. doi:10.1001/jama.2016.1203
85. Silverberg ND, Gardner AJ, Brubacher JR, Panenka WJ, Li JJ, Iverson GL. Systematic review of multivariable prognostic models for mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015;32(8):517-526. doi:10.1089/neu.2014.3600
86. King NS, Kirwilliam S. Permanent post-concussion symptoms after mild head injury. *Brain Inj*. 2011;25(5):462-470. doi:10.3109/02699052.2011.558042
87. Rozbacher A, Selci E, Leiter J, Ellis M, Russell K. The Effect of Concussion or Mild Traumatic Brain Injury on School Grades, National Examination Scores, and School Attendance: A Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2017;34(14):2195-2203. doi:10.1089/neu.2016.4765
88. Bloom B, Thomas S, Ahrensberg JM, et al. A systematic review and meta-analysis of return to work after mild Traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2018;32(13-14):1623-1636. doi:10.1080/02699052.2018.1532111
89. Karr JE, Areshenkoff CN, Garcia-Barrera MA. The neuropsychological outcomes of concussion: a systematic review of meta-analyses on the cognitive sequelae of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2014;28(3):321-336. doi:10.1037/neu0000037
90. Howell DR, Zemek R, Brilliant AN, Mannix RC, Master CL, Meehan WP. Identifying Persistent Postconcussion Symptom Risk in a Pediatric Sports Medicine Clinic. *Am J Sports Med*. 2018;46(13):3254-3261. doi:10.1177/0363546518796830
91. van der Naalt J, Timmerman ME, de Koning ME, et al. Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT): an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):532-540. doi:10.1016/S1474-4422(17)30117-5
92. Panenka WJ, Lange RT, Bouix S, et al. Neuropsychological outcome and diffusion tensor imaging in complicated versus uncomplicated mild traumatic brain injury. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122746. doi:10.1371/journal.pone.0122746
93. Cnossen MC, van der Naalt J, Spikman JM, et al. Prediction of Persistent Post-Concussion Symptoms after Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2018;35(22):2691-2698. doi:10.1089/neu.2017.5486
94. Iverson GL, Gardner AJ, Terry DP, et al. Predictors of clinical recovery from concussion: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2017;51(12):941-948. doi:10.1136/bjsports-2017-097729
95. Lee YK, Hou SW, Lee CC, Hsu CY, Huang YS, Su YC. Increased risk of dementia in patients with mild traumatic brain injury: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2013;8(5):e62422. doi:10.1371/journal.pone.0062422
96. Nordström P, Michaëlsson K, Gustafson Y, Nordström A. Traumatic brain injury and young onset dementia: a nationwide cohort study. *Ann Neurol*. 2014;75(3):374-381. doi:10.1002/ana.24101
97. Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Kaup A, Barnes DE, Yaffe K. Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity. *JAMA Neurol*. 2014;71(12):1490-1497. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2668
98. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology*. 2013;81(13):1122-1129. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a55f7f

99. McKee AC, Gavett BE, Stern RA, et al. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(9):918-929. doi:10.1097/NEN.0b013e3181ee7d85
100. Omalu B, Bailes J, Hamilton RL, et al. Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in American athletes. *Neurosurgery*. 2011;69(1):173-183; discussion 183. doi:10.1227/NEU.0b013e318212bc7b
101. Uchino Y, Okimura Y, Tanaka M, Saeki N, Yamaura A. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Mild Head Injury - Is it Appropriate to Classify Patients with Glasgow Coma Scale Score of 13 to 15 as "Mild Injury"? *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(10):1031-1037. doi:10.1007/s007010170008
102. Culotta VP, Sementilli ME, Gerold K, Watts CC. Clinicopathological Heterogeneity in the Classification of Mild Head Injury. *Neurosurgery*. 1996;38(2):245-250. doi:10.1097/00006123-199602000-00002
103. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, et al. Mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol*. 2012;19(2):191-198. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03581.x
104. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ, et al. Clinical Policy: Neuroimaging and Decisionmaking in Adult Mild Traumatic Brain Injury in the Acute Setting. *Ann Emerg Med*. 2008;52(6):714-748. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.08.021
105. *2019 Surveillance of Head Injury: Assessment and Early Management (NICE Guideline CG176)*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019. Accessed November 25, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551814/>
106. DeAngelis J, Lou V, Li T, et al. Head CT for Minor Head Injury Presenting to the Emergency Department in the Era of Choosing Wisely. *West J Emerg Med*. 2017;18(5):821-829. doi:10.5811/westjem.2017.6.33685
107. Geijerstam JLA, Oredsson S, Britton M. Medical outcome after immediate computed tomography or admission for observation in patients with mild head injury: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;333(7566):465. doi:10.1136/bmj.38918.669317.4F
108. Norlund A, Marké LÅ, Geijerstam JLA, Oredsson S, Britton M. Immediate computed tomography or admission for observation after mild head injury: cost comparison in randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;333(7566):469. doi:10.1136/bmj.38918.659120.4F
109. Mahoney E, Agarwal S, Li B, et al. Evidence-based guidelines are equivalent to a liberal computed tomography scan protocol for initial patient evaluation but are associated with decreased computed tomography scan use, cost, and radiation exposure. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(3):573-579. doi:10.1097/TA.0b013e318265cb95
110. Uccella L, Zoia C, Bongetta D, et al. Are Antiplatelet and Anticoagulants Drugs A Risk Factor for Bleeding in Mild Traumatic Brain Injury? *World Neurosurg*. 2018;110:e339-e345. doi:10.1016/j.wneu.2017.10.173
111. Van Den Brand CL, Tolido T, Rambach AH, Hunink MGM, Patka P, Jellema K. Systematic Review and Meta-Analysis: Is Pre-Injury Antiplatelet Therapy Associated with Traumatic Intracranial Hemorrhage? *J Neurotrauma*. 2017;34(1):1-7. doi:10.1089/neu.2015.4393
112. Li J, Brown J, Levine M. Mild head injury, anticoagulants, and risk of intracranial injury. *The Lancet*. 2001;357(9258):771-772. doi:10.1016/S0140-6736(00)04163-5

113. Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of anticoagulation on mortality in patients with blunt head trauma\*. *Br J Neurosurg.* 2012;26(4):525-530. doi:10.3109/02688697.2011.650736
114. Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of preinjury antiplatelet agents on mortality in patients with blunt head trauma. *Br J Neurosurg.* 2013;27(1):12-18. doi:10.3109/02688697.2012.705361
115. Menditto VG, Lucci M, Polonara S, Pomponio G, Gabrielli A. Management of Minor Head Injury in Patients Receiving Oral Anticoagulant Therapy: A Prospective Study of a 24-Hour Observation Protocol. *Ann Emerg Med.* 2012;59(6):451-455. doi:10.1016/j.annemergmed.2011.12.003
116. McCammack K, Sadler C, Guo Y, Ramaswamy R, Farid N. Routine Repeat Head CT may not be Indicated in Patients on Anticoagulant/Antiplatelet Therapy Following Mild Traumatic Brain Injury. *West J Emerg Med.* 2015;16(1):43-49. doi:10.5811/westjem.2014.10.19488
117. Cohn B, Keim SM, Sanders AB. Can Anticoagulated Patients be Discharged Home Safely from the Emergency Department after Minor Head Injury? *J Emerg Med.* 2014;46(3):410-417. doi:10.1016/j.jemermed.2013.08.107
118. Chauny JM, Marquis M, Bernard F, et al. Risk of Delayed Intracranial Hemorrhage in Anticoagulated Patients with Mild Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Emerg Med.* 2016;51(5):519-528. doi:10.1016/j.jemermed.2016.05.045
119. Verschoof MA, Zuurbier CCM, De Beer F, Coutinho JM, Eggink EA, Van Geel BM. Evaluation of the yield of 24-h close observation in patients with mild traumatic brain injury on anticoagulation therapy: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *J Neurol.* 2018;265(2):315-321. doi:10.1007/s00415-017-8701-y
120. Campiglio L, Bianchi F, Cattalini C, et al. Mild brain injury and anticoagulants: Less is enough. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(4):296-305. doi:10.1212/CPJ.0000000000000375
121. Uccella L, Zoia C, Perlasca F, Bongetta D, Codecà R, Gaetani P. Mild Traumatic Brain Injury in Patients on Long-Term Anticoagulation Therapy: Do They Really Need Repeated Head CT Scan? *World Neurosurg.* 2016;93:100-103. doi:10.1016/j.wneu.2016.05.061
122. Connon FF, Namdarian B, Ee JLC, Drummond KJ, Miller JA. Do Routinely Repeated Computed Tomography Scans in Traumatic Brain Injury Influence Management?: A Prospective Observational Study in a Level 1 Trauma Center. *Ann Surg.* 2011;254(6):1028-1031. doi:10.1097/SLA.0b013e318219727f
123. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
124. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
125. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
126. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
127. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, et al. Antiplatelet therapy and the outcome of subjects with intracranial injury: the Italian SIMEU study. *Crit Care.* 2013;17(2):R53. doi:10.1186/cc12575

128. Stiell IG, Clement CM, Rowe BH, et al. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *JAMA*. 2005;294(12):1511-1518. doi:10.1001/jama.294.12.1511
129. Mower WR, Gupta M, Rodriguez R, Hendey GW. Validation of the sensitivity of the National Emergency X-Radiography Utilization Study (NEXUS) Head computed tomographic (CT) decision instrument for selective imaging of blunt head injury patients: An observational study. *PLoS Med*. 2017;14(7):e1002313. doi:10.1371/journal.pmed.1002313
130. Reljic T, Mahony H, Djulbegovic B, et al. Value of Repeat Head Computed Tomography after Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2014;31(1):78-98. doi:10.1089/neu.2013.2873
131. Stippler M, Smith C, McLean AR, et al. Utility of routine follow-up head CT scanning after mild traumatic brain injury: a systematic review of the literature. *Emerg Med J*. 2012;29(7):528-532. doi:10.1136/emered-2011-200162
132. Almenawer SA, Bogza I, Yarascavitch B, et al. The Value of Scheduled Repeat Cranial Computed Tomography After Mild Head Injury: Single-Center Series and Meta-analysis. *Neurosurgery*. 2013;72(1):56-64. doi:10.1227/NEU.0b013e318276f899
133. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med*. 2000;343(2):100-105. doi:10.1056/NEJM200007133430204
134. Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys*. 2003;85(1):47-59. doi:10.1097/00004032-200307000-00011
135. Charlson Comorbidity Index (CCI). MDCalc. Accessed February 21, 2024. <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>
136. Modified Rankin Scale for Neurologic Disability. MDCalc. Accessed February 21, 2024. <https://www.mdcalc.com/calc/1890/modified-rankin-scale-neurologic-disability>
137. Oswood MC. Marshall Scale for Head Trauma. Published online 2018.