

Studio clinico:

3 Ruolo prognostico dell'ipertensione endocranica precoce nell'ESA

3.1 Premessa

Il danno cerebrale precoce (EBI) si riferisce al danno generalizzato che si verifica nelle prime 72 ore dall'emorragia sub-aracnoidea.(46,47)

Mentre tradizionalmente la letteratura si concentra sugli eventi tardivi che portano al vasospasmo tra il III e il XIV giorno dall'emorragia subaracnoidea, nuovi studi si focalizzano sui meccanismi fisiopatologici che insorgono immediatamente dopo la rottura dell'aneurisma. Sono numerosi i fattori chiamati in causa, responsabili di EBI, ma il principale evento immediato al momento della rottura e nelle prime 24-48 h è l'incremento della pressione intracranica che costituisce il trigger per una serie di modificazioni fisiopatologiche che portano alla morte neuronale.

Sebbene l'incremento della pressione intracranica, sia il più importante fattore per arrestare il sanguinamento dopo rottura di aneurisma cerebrale, contribuendo alla sopravvivenza di alcuni pazienti, la persistenza di ipertensione intracranica attraverso ipoperfusione cerebrale sta alla base del danno cerebrale secondario.(46)

3.2 Razionale dello studio

L'incremento della pressione endocranica nel paziente con trauma cranico è stato ampiamente studiato e riconosciuto come fattore in grado di condizionare negativamente la prognosi, al contrario è poco studiato l'effetto dell'ipertensione endocranica precoce sull'outcome dei pazienti con ESA.(51)

Il monitoraggio della pressione intracranica è una procedura diffusamente utilizzata nei pazienti con ESA grave, ma il timing del posizionamento non è precisamente standardizzato e sono scarsi i dati in letteratura sulla misurazione della PIC nelle prime 24 h.

Ipotizziamo che la PIC sia frequentemente elevata durante le prime 24-48 h dal ricovero ospedaliero e che l'ipertensione endocranica in questa fase, in quanto principale determinante del danno secondario e trigger per le alterazioni che portano all'EBI, sia correlata all'outcome.

3.3 Obiettivi dello studio

Gli obiettivi dello studio sono:

- Valutazione dell'incidenza dell'ipertensione endocranica precoce nelle prime 24-48 h dal ricovero ospedaliero nelle ESA classe IV-V H-H.
- Valutazione dell'impatto che l'ipertensione endocranica precoce ha sulla mortalità a 30 giorni.
- Valutazione dell'impatto dell'ipertensione endocranica precoce sull'outcome a 15 e 30 giorni, valutato tramite la scala GCS ed i deficit neurologici residui.
- Valutazione dell'ischemia cerebrale nei primi 3-5 giorni dal ricovero ed alla dimissione e relazione con l'ipertensione endocranica precoce.

3.4 Materiali e Metodi

E' stato condotto uno studio osservazionale su pazienti con ESA di alto grado (scala H-H4-5) da rottura di aneurisma cerebrale, ricoverati presso la Terapia Intensiva Neurochirurgica dell'Azienda Ospedaliera Pisana nel periodo compreso tra gennaio 2005 e dicembre 2011.

Sono stati raccolti dati demografici, comorbidità, SAPSII score, esame neurologico iniziale secondo GCS e scala di H-H ed esame delle pupille, una valutazione sulla gravità del quadro TAC secondo la scala di Fisher e dati circa la localizzazione dell'aneurisma.

I pazienti sono stati trattati in modo conforme alle linee guida stabilite dalla American Stroke Association (divisione di American Heart Association).(10). Durante la fase pre-ospedaliera od ospedaliera i pazienti hanno ricevuto un trattamento rianimatorio aggressivo con intubazione, ventilazione, supporto cardiovascolare e terapia osmotica quando appropriato sulla base del deterioramento neurologico.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti a cui è stato posizionato un monitoraggio della pressione endocranica nelle prime 24 ore e sono stati sottoposti a trattamento chirurgico o endovascolare entro 48 ore secondo un protocollo di early treatment.

Tutti i pazienti sono stati seguiti da un punto di vista neurologico con monitoraggio continuo o orario della PIC e della PPC, Doppler transcranico giornaliero per escludere segni di vasospasmo, esame neurologico con studio orario delle pupille e valutazione del GCS con finestre neurologiche, TC di controllo post-trattamento, in III-V giornata o in caso di modificazioni cliniche o segni di ipertensione endocranica. Sono stati seguiti così da garantire l'omeostasi: stabilità cardiovascolare, adeguati scambi respiratori, equilibrio acido-base ed

idroelettrolitico, normotermia e normoglicemia ed hanno ricevuto infusione endovenosa di nimodipina e trattamento secondo la strategia delle 3H (ipervolemia, ipertensione, emodiluzione) dopo esclusione dell'aneurisma dal circolo cerebrale.

3.5 Criteri di inclusione

- Emorragia sub aracnoidea spontanea secondaria a rottura di aneurisma cerebrale.
- Emorragia sub aracnoidea classe IV-V H-H.
- Trattamento early (entro 48 ore) chirurgico o endovascolare.
- Posizionamento entro le prime 24 ore di sistemi di monitoraggio per la pressione endocranica.
- Età >18 anni

3.6 Criteri di esclusione

- Emorragia sub-aracnoidea traumatica o spontanea per cause diverse da aneurisma cerebrale.
- Emorragia sub aracnoidea classe ≤ 3 H-H.
- Pazienti con pupille in media midriasi fissa al ricovero.
- Pazienti non trattati.
- Pazienti non trattati precocemente
- Pazienti con complicanze operatorie
- Pazienti che sviluppano vasospasmo
- Arresto cardiaco extraospedaliero o durante le prime 24 ore dal ricovero ospedaliero.
- Pazienti con precedenti eventi ischemici od emorragici cerebrali.
- Pazienti con neoplasia endocranica.
- Età < 18 anni

3.7 Analisi statistica

I risultati sono valutati secondo un'analisi descrittiva ed i dati sono stati elaborati con il Software statistico MedCalc.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base dell'insorgenza o meno dell'ipertensione endocranica precoce (gruppo 1 ICP>20 mmHg nelle prime 24h; gruppo 2 ICP< 20 mmHg nelle prime 24h).

Età, SAPS II score, valore della scala H-H e della scala di Fisher sono stati valutati con analisi per dati non parametrici con il test di Mann Witney ed i due gruppi sono poi confrontati per mortalità, out come a 15 e 30 giorni e per l'insorgenza di lesioni ischemiche precoci. Per valutare la significatività statistica delle differenze tra proporzioni è stato applicato il test χ quadrato con la correzione di Yates.

Nell'ambito dei pazienti con ipertensione endocranica precoce abbiamo individuato due sottogruppi (20 <ICP<30 mmHg; ICP>30 mmHg) ed è stata condotta un'analisi di sopravvivenza valutando i due sottogruppi con ipertensione endocranica precoce ed il gruppo senza ipertensione endocranica con il metodo di Kaplan-Maier e confronto delle curve di sopravvivenza con LogRank test.

I risultati sono stati considerati statisticamente significativi per $p<0,05$.

3.8 Risultati e Discussione

Nel periodo da noi considerato sono stati ricoverati in terapia intensiva 283 casi di ESA, tra cui 208 con H-H ≤ 3 che richiedevano un trattamento preoperatorio per instabilità pressoria o monitoraggio postoperatorio e 75 casi di ESA con H-H 4-5.

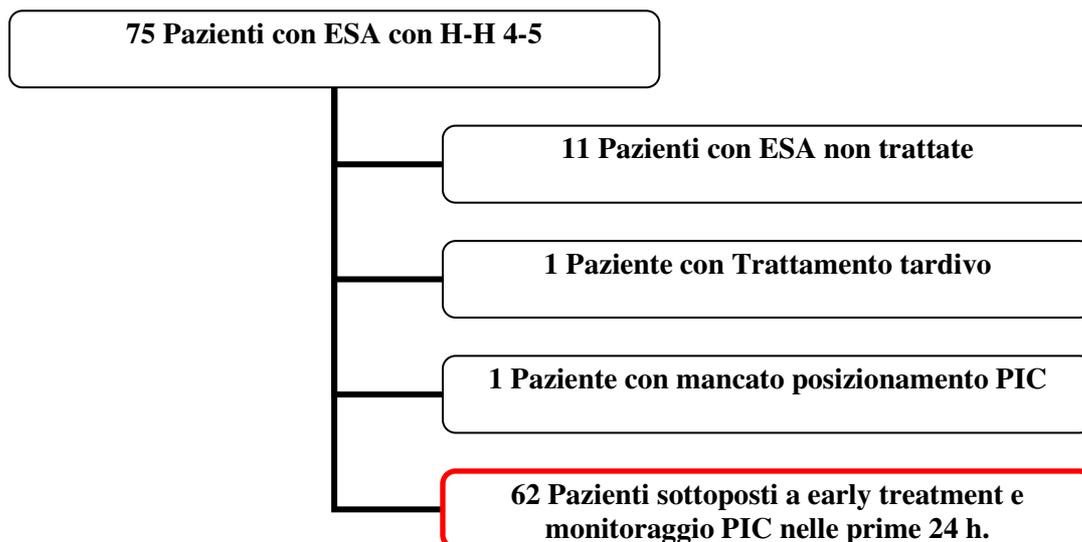


Figura 7 . ESA con H-H 4-5 ricoverati in terapia intensiva della NCH nel periodo considerato.

Sono stati presi in considerazione i casi di ESA da rottura di aneurisma che presentavano maggior gravità clinica (H-H 4-5) Tra queste, 11 pazienti non sono stati sottoposti a trattamento né chirurgico né endovascolare, perché al momento della valutazione neurochirurgica presentavano media midriasi, grave quadro neurologico (H-H5) ed emorragia estremamente diffusa alle immagini TC o si trattava di pazienti terminali per altra patologia. In questi si è registrata una mortalità del 100% e per lo più nelle prime 24-48 ore andavano in contro a morte cerebrale. L'esclusione dell'aneurisma dal circolo cerebrale costituisce una priorità nei pazienti con ESA ed il trattamento precoce, quando le condizioni del paziente lo permettono, contribuisce significativamente alla protezione dei pazienti dal risanguinamento.(4)

In aggiunta, il trattamento precoce dell'aneurisma, in caso di sviluppo di vasospasmo, permette una terapia medica aggressiva senza rischio di recidiva di sanguinamento.

Un paziente è stato trattato tardivamente ed un altro non ha ricevuto monitoraggio della pressione endocranica.

Tra tutte le ESA H-H 4-5 studiate, 62 pazienti hanno ricevuto un trattamento precoce entro 48 ore chirurgico o endovascolare (40 coiling; 19 clipping; 2 clipping + coiling; 1 Wrapping) e hanno presentato una precoce monitoraggio della pressione endocranica entro 24 ore (40 DVE e 18 catetere PIC e 4 pazienti hanno ricevuto entrambi i sistemi di monitoraggio).

Tipologia di trattamento

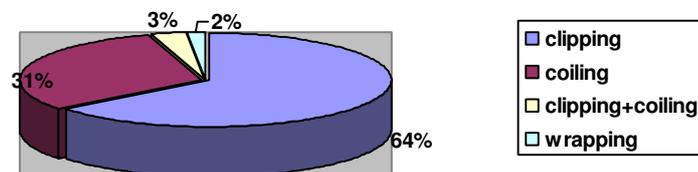


Figura 8. Tipologia di trattamento nei pazienti considerati

Tecnica di monitoraggio PIC

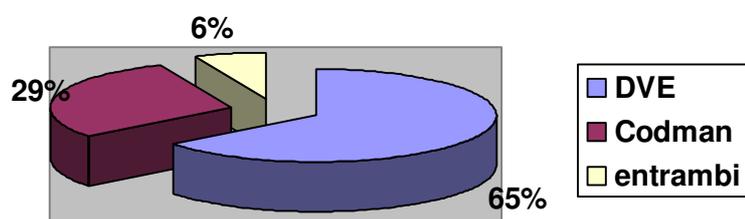


Figura. 9 Tipologia di monitoraggio della PIC

In questi pazienti l'ipertensione endocranica precoce, nelle prime 24 ore dal sanguinamento e poche ore dopo dal posizionamento del monitoraggio PIC si è verificata nel 45% dei casi (28 pazienti); il 20% dei pazienti ha presentato vasospasmo (13 pazienti, di cui 10 con vasospasmo moderato-severo) ed il 3% dei casi (2 pazienti) ha presentato un nuovo sanguinamento dell'aneurisma nonostante il trattamento a causa dell'esclusione solo parziale della sacca aneurismatica.

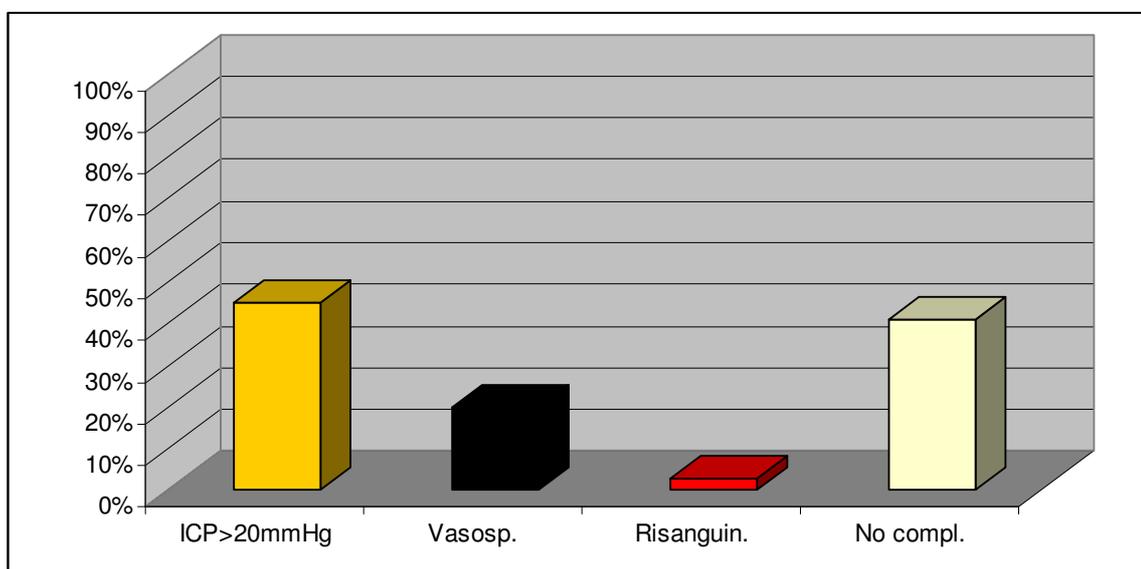


Figura 10. Insorgenza delle principali complicanze intracraniche nei pazienti studiati

In accordo con lo studio condotto dal Columbia University Medical Center osserviamo come nei pazienti da noi seguiti, l'incidenza di vasospasmo e di risanguinamento, che costituiscono

le più temute complicanze, sia minore rispetto a quella di ipertensione endocranica precoce.(54)

L'ipertensione endocranica è una complicanza frequente nei pazienti H-H 4-5 e tipicamente si verifica fin dalle prime ore dal sanguinamento e può presentare una parziale o completa risposta alla terapia medica; la valutazione della PIC è proseguita per tutta la degenza, fin tanto che i pazienti presentavano il sistema di monitoraggio in sede e si è osservato che nei casi in cui l'ipertensione endocranica aveva un esordio tardivo, questa era associata all'insorgenza di vasospasmo con edema diffuso alle aree ischemiche o recidiva di sanguinamento.

Allo scopo di valutare l'impatto dell'ipertensione endocranica precoce sulla mortalità, outcome e lesioni ischemiche, sono stati ulteriormente esclusi pazienti che presentavano fattori di rischio aggiuntivi per ischemie cerebrali e danno neurologico (Arresto cardiaco alla presentazione dell'ESA, cerebropatia vascolare cronica e pregresso evento ischemico o emorragico cerebrale, patologia neoplastica cerebrale) e complicanze che condizionano di per sé la prognosi quali il risanguinamento ed il vasospasmo.

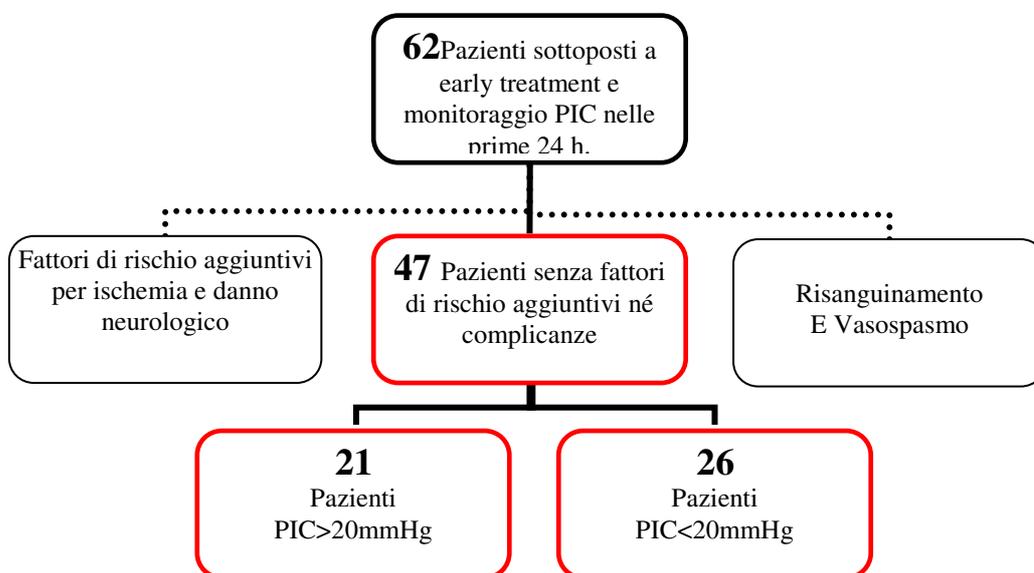


Figura. 11 Ulteriore selezione dei pazienti studiati

Dei 47 pazienti selezionati abbiamo individuato due gruppi:

- **Primo gruppo:** pazienti con ipertensione endocranica precoce (PIC > 20 mmHg per alcune ore nelle prime 24 ore dall'emorragia)
- **Secondo gruppo:** pazienti senza ipertensione endocranica precoce (PIC < 20 mmHg)

L'età, la gravità del quadro neurologico (Scala H-H), la gravità dell'estensione del sanguinamento (scala di Fisher) sono i principali indicatori prognostici nel paziente con ESA; il SAPS II score costituisce invece un indicatore prognostico per tutti i pazienti critici in terapia intensiva che tiene conto dell'età, delle comorbidità e delle insufficienze d'organo presenti al ricovero. Per questi fattori è stato eseguito un confronto per dati non parametrici con il test di Mann Witney e non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Pertanto i due gruppi risultano omogenei per età media, SAPS II, gravità del quadro neurologico (H-H 4-5); gravità dell'estensione del sanguinamento alle immagini TAC; hanno tutti ricevuto un trattamento precoce (endovascolare o chirurgico) e una precoce monitoraggio della PIC e sono stati tutti sottoposti alle medesime terapie mediche.

La mortalità nel primo gruppo è del 66% contro il 3,8% del gruppo senza ipertensione endocranica precoce con una differenza statisticamente significativa ($\chi^2_{\text{Yates}} = 18,31; p < 0,0001$). Nel primo gruppo si sono registrati 14 decessi: 13 pazienti sono andati in contro a morte cerebrale ed uno è morto per insufficienza respiratoria acuta da ARDS. Nel gruppo senza ipertensione endocranica si è presentato un solo decesso nei 30 giorni con quadro di shock cardiogeno, complicanza medica descritta in letteratura come effetto della tempesta adrenergica iniziale in corso di ESA. I due gruppi differiscono in modo statisticamente significativo anche per l'outcome a 15 giorni ($\chi^2_{\text{Yates}} = 25,061; p < 0,0001$) e 30 giorni ($\chi^2_{\text{Yates}} = 26,535; p < 0,0001$) valutato come presenza di GCS > 8. Infatti, per quanto riguarda l'esito neurologico, si osserva come nel primo gruppo i sopravvissuti presentino tutti un GCS < 8 a 15 giorni e solo 1 paziente GCS = 8 (O2V1tM5) a 30 giorni. Ne consegue che alla dimissione i pazienti presentano tutti un'importante compromissione neurologica (disabilità severa; incontinenza e continuo bisogno di cure con punteggio 5 secondo Rankin scale).

	Primo gruppo: ipertensione endocranica precoce	Secondo gruppo: senza ipertensione endocranica precoce	Confronto
Numero pazienti	21	26	
Età media	62,6 (±14,65)	64,69 (±10,78)	PNS
Sesso	M/ F 13/8	M/F 15/11	
SAPS II medio	50,6 (±7,75)	48,15 (±7,33)	PNS
H-H	14 H-H4 7 H-H5	22 H-H4 4 H-H5	PNS
Scala di Fisher	19 Fisher 4 2 Fisher 3	25 Fisher 4 1 Fischer 3	PNS
Sede dell'aneurisma	Sifone carotideo 2 ACA 4 ACM 6 ACoA 6 ACoP 2 A. Basilare 1	Sifone carotideo 3 ACA 5 ACM 10 ACoA 4 ACoP 0 A.Basilare 3 ACP 1	
Coiling	15	16	
Clipping	4	9	
Coiling+Clipping	1	1	
Wrapping	1	0	
DVE	11	18	
PIC intraparenchimale	6	8	
DVE/PIC intraparenchimale	4	0	
Mortalità a 30 giorni	14	1	*P=0,0005
Degenza media	10 giorni	16,5 giorni	
GCS > 8 a 15 giorni	0	20	*P=0,0011
GCS>8 a 30 giorni	1	22	*P=0,0001
GCS 14-15 a 30 giorni	0	11	
Ischemie alla TC in III-V giornata	12 pazienti dei 14 vivi in V giornata	7 pazienti dei 26 vivi in V giornata	*P=0,0016

Tabella 7. Caratteristiche dei due gruppi di pazienti studiati (primo gruppo: pazienti con ipertensione endocranica precoce; secondo gruppo: pazienti senza ipertensione endocranica precoce)

Nel gruppo senza ipertensione endocranica si hanno 20 pazienti con GCS > 8 a 15 giorni e 22 a 30 giorni. Anche tra i pazienti con GCS 14-15 a 30 giorni (11 pazienti) permangono esiti neurologici come deficit del visus, deficit di forza ad un arto e emiplegia, tuttavia l'esito neurologico è nettamente migliore.

Nei due gruppi è stata studiata anche la differenza di insorgenza di lesioni ischemiche precoci valutata alle immagini TAC in III e V giornata ed è risultata statisticamente significativa ($\chi^2_{Yates} = 10,365$; $p < 0,0013$). Nel primo gruppo si osservano lesioni ischemiche precoci in 12 pazienti dei 14 vivi a 5 giorni e tipicamente si tratta di lesioni ischemiche diffuse, nel secondo gruppo le lesioni ischemiche si verificano in 7 pazienti su 26, tipicamente sono localizzate in prossimità della breccia chirurgica, nel territorio di embolizzazione in caso di coiling ed intorno a focolai emorragici intraparenchimali. Nelle TAC successive in nessuno dei due gruppi si presentavano lesioni di nuova insorgenza, ma stabilizzazione ed evoluzione delle precedenti aree ischemiche. Nel gruppo che presentava ipertensione endocranica precoce è possibile fare un'ulteriore distinzione: si osservano alcuni pazienti con ipertensione endocranica e valori precocemente elevati (PIC > 30 mmHg e PPC < 60 mmHg nonostante il supporto emodinamico) con scarsa risposta alla terapia ed un secondo gruppo di pazienti caratterizzato da ipertensione endocranica con 20 mmHg < PIC < 30 mmHg e PPC > 60 mmHg e parziale risposta alla terapia medica antipertensiva endocranica. I due sottogruppi con ipertensione endocranica precoce (20 < ICP < 30 mmHg; ICP > 30 mmHg) ed il gruppo senza ipertensione endocranica (ICP < 20 mmHg) sono valutati con analisi di sopravvivenza secondo metodo di Kaplan-Maier e confronto delle curve di sopravvivenza con LogRank test. Le tre curve di sopravvivenza differiscono in modo statisticamente significativo ($p < 0,0001$); pertanto non solo la presenza di ipertensione endocranica precoce, ma anche il valore che l'ipertensione endocranica raggiunge nelle prime 24 ore ha un impatto sulla sopravvivenza.

Il primo sottogruppo è caratterizzato da alti valori di PIC media nelle prime 24 ore, con PIC max >30 mmHg e PPC<60 mmHg per alcune ore (in 7 di 9 pazienti) nonostante terapia osmotica massimale e farmaci vasoattivi per incrementare la PAM. Presentano scarsa o assente risposta alla terapia antipertensiva endocranica e sono andati in contro ad exitus nel 100% dei casi, per lo più nelle prime 48-72 ore per morte cerebrale.

SOTTOGRUPPO 1							
	PIC media 24 h (mmHg)	PIC max nelle 24 ore (mmHg)	PPC min nelle 24 ore (mmHg)	PIC 48 h (mmHg)	PIC 72 ore (mmHg)	Terapie	Outcome a 30 g
Pz1	22	30	< 60	>30	>30	Terapia osmotica, TPS, craniotomia decompressiva	CAM in III giornata
Pz2	21	30	>60	>20	>30	Deliquorazione, terapia osmotica	CAM in III giornata
Pz3	30	60	<60	>30	/	Deliquorazione, terapia osmotica	CAM in II giornata
Pz4	23	32	<60	>30	>30	Terapia osmotica	CAM in III giornata
Pz5	>30	60	<60	>30	/	Deliquorazione, terapia osmotica	CAM attivata in II giornata, non terminata
Pz6	27	55	<60	>30	/	Terapia osmotica	CAM in II giornata
Pz7	19	32	>60	>20	>20	Deliquorazione, terapia osmotica, TPS	CAM a 10 g,
Pz8	21	43	<60	>30	>20	Deliquorazione, terapia osmotica, TPS	CAM in IV giornata
Pz9	20	40	<60	>20	>20	Deliquorazione, terapia osmotica	CAM in III giornata

Tabella 8. Sottogruppo1. Pazienti con ipertensione endocranica precoce e PIC>30mmHg

Il secondo sottogruppo è invece caratterizzato da valori di PIC media nelle prime 24 ore ai limiti alti, valore max di PIC tra 20-30 mmHg per alcune ore durante la prima giornata e PPC >60 mmHg. Questi pazienti sono caratterizzati da una risposta alla terapia antiipertensiva endocranica adeguata o transitoria con ripristino dei valori di PIC ai limiti superiori e talvolta recidiva di ipertensione endocranica nei giorni successivi (con PIC massima 20-30 mmHg).

Questo gruppo include pazienti che vanno incontro a morte cerebrale più tardivamente (VII giornata) o sono sopravvissuti con importanti sequele neurologiche a 30 giorni e diffuse lesioni ischemiche alle immagini TAC, nonostante sia stata garantita una PPC>60 mmHg e terapie mediche massimali per la prevenzione del danno secondario.

SOTTOGRUPPO 2							
	PIC media 24 h (mmHg)	PIC max nelle 24 ore (mmHg)	PPC min a 24 ore (mmHg)	PIC 48 h (mmHg)	PIC 72 ore (mmHg)	Terapie	Outcome a 30 g
Pz1	19	24	>60	>20 con craniotomia	>20 con craniotomia	Craniotomia decompressiva	Vivo
Pz2	15	24	>60	>20	>20	Deliquorazione, terapia osmotica	CAM VII giornata
Pz3	18	23	>60	>30	>20	Terapia osmolare e Craniotomia	Vivo
Pz4	15	24	>60	>20	>20	Deliquorazione, terapia osmotica	Vivo
Pz5	16	25	>60	>20	>20	Deliquorazione, terapia osmotica	Vivo
Pz6	16	22	>60	>20	<20	Deliquorazione, terapia osmotica	Vivo
Pz7	20	25	>60	>20	>20	Terapia osmotica e TPS	CAM in VII giornata
Pz8	17	22	>60	<20	>20	Deliquorazione, terapia osmotica	Vivo
Pz9	18	22	>60	>20	<20	Deliquorazione, terapia osmotica	Vivo
Pz10	15	22	>60	<20	>20	Terapia osmotica	CAM in VII giornata
Pz11	18	25	>60	>20	>20	Deliquorazione, terapia osmotica	CAM in VII giornata
Pz12	18	23	>60	<20	<20	Deliquorazione, terapia osmotica	Deceduto per ARDS

Tabella 9. Sottogruppo2. Pazienti con ipertensione endocranica precoce e $20 < PIC < 30$ mmHg

Questa distinzione nei due sottogruppi rispecchia l'andamento della pressione endocranica descritto nei due diversi pattern dello studio di Nornes.(49)

Il primo sottogruppo presenta un andamento dei valori di PIC che riflette il secondo pattern dello studio di Nornes, in cui la pressione endocranica rimane costantemente elevata e si associa ad alta mortalità con un quadro definito di "lesione emorragico-compressiva".

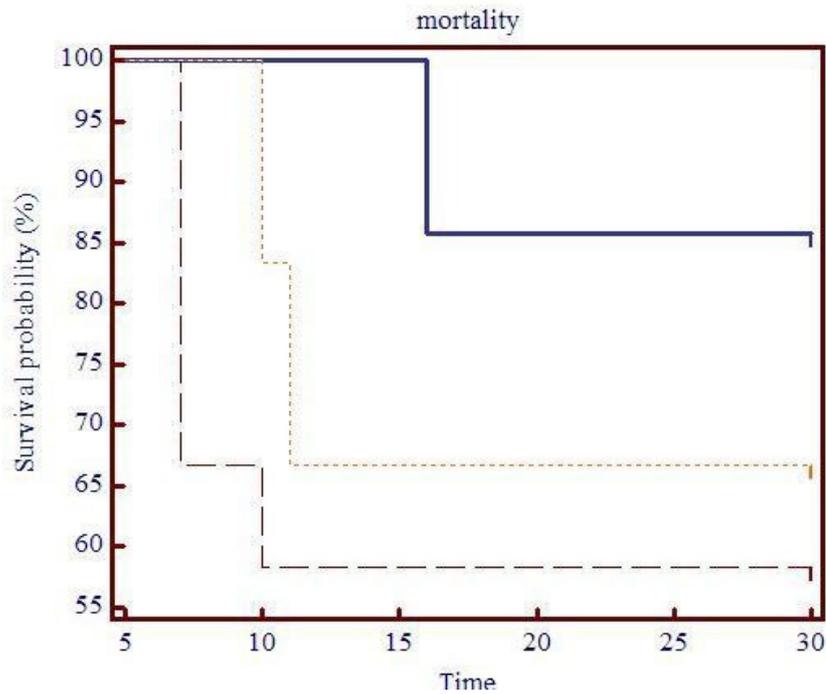
I pazienti del secondo sottogruppo presentano un andamento dei valori di PIC sovrapponibile al primo pattern descritto da Nornes e le lesioni cerebrali che ne conseguono sono definite di tipo "edematoso-ischemico".

L'ipertensione endocranica precoce riconosce infatti cause diverse: mentre l'incremento improvviso di pressione intracranica correla con il volume di sangue nello spazio sub-aracnoideo, il persistere della ipertensione intracranica è legato alla vasoparalisi acuta che interessa le arteriole cerebrali distali, all'insorgenza di idrocefalo che viene prontamente trattato con DVE e deliquorazione ed all'evoluzione dell' edema cerebrale che è ben evidente nella metà dei pazienti del gruppo con ipertensione endocranica alle prime immagini TAC (TAC di ingresso o TAC in III giornata).(44,49) L'approccio terapeutico all'ipertensione endocranica è stato su base fisiopatologica a step, si procedeva a trattamento sulla base della principale eziologia sottostante, intraprendendo le terapie con minor effetti collaterali.

Nei pazienti in cui era stato possibile posizionare il DVE sono stati sottoposti a deliquorazione, tutti hanno ricevuto terapia osmotica con mannitolo e soluzione ipertonica, ventilazione meccanica così da garantire PCO_2 30-35 mmHg e in 4 casi coma barbiturico con TPS ed in 3 casi craniotomia de compressiva.

Nella nostra valutazione abbiamo inizialmente escluso un gruppo di pazienti che durante la degenza ha sviluppato vasospasmo (13 pazienti); 6 di questi nelle prime 24 ore hanno presentato ipertensione endocranica precoce con valori di ipertensione $20 < PIC < 30$ mmHg.

E' stata fatta una valutazione aggiuntiva con analisi delle curve di sopravvivenza tra i pazienti con ipertensione endocranica precoce e valori di $20 < PIC < 30$ mmHg e il gruppo con vasospasmo con e senza ipertensione endocranica precoce. Le tre curve analizzate con il LogRank test non differiscono in modo statisticamente significativo; in particolare la curva dei pazienti che presentano ipertensione endocranica precoce e poi sviluppano vasospasmo ha andamento simile a quella dei pazienti con ipertensione endocranica precoce e valori $20 < PIC < 30$ mmHg. I campioni in nostro possesso sono in numero limitato per trarre conclusione, ma l'analisi delle curve offre materiale per alcune considerazioni: l'insorgenza di vasospasmo non sembra conferire un rischio aggiuntivo di mortalità a pazienti con ipertensione endocranica precoce.



— ICP<20 mmHg e vasospasmo
 - - - 20<ICP<30mmHg e vasospasmo
 . . . 20<ICP<30mmHg senza vasospasmo

	Factors					
	1		2		3	
Sample size	7		12		6	
Median survival	-		-		-	
Survival time	Survival Proportion	Standard Error	Survival Proportion	Standard Error	Survival Proportion	Standard Error
7	-	-	0,667	0,136	-	-
10	-	-	0,583	0,142	0,833	0,152
11	-	-	-	-	0,667	0,192
16	0,857	0,132	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-
Comparison of survival curves (Logrank test)						
Endpoint: Observed n	1,0		5,0		2,0	
Expected n	2,5		3,4		2,0	
Chi-square	1,6455					
DF	2					
Significance	P = 0,4392					

Figura 13 analisi di sopravvivenza secondo metodo di Kaplan-Maier e confronto delle curve con LogRank test (20<ICP<30 mmHg; 20<ICP<30mmHg +vasospasmo;ICP<20mmHg+vasospasmo)

3.9 Limiti

I limiti dello studio sono dati dal disegno (studio retrospettivo) e soprattutto dall'esiguità del campione in nostro possesso; la necessità di una più ampia popolazione di pazienti, unitamente alla difficoltà di reclutare soggetti conformi a quelli che sono i limiti di inclusione suggerisce la necessità di eventuali studi prospettici multicentrici.

Per la valutazione dell'outcome sarebbe preferibile un'osservazione a maggior distanza di tempo che tenga conto dell'evoluzione dei deficit neurologici secondo Rankin scale

3.10 Conclusioni

In linea con lo studio condotto Columbia University Medical Center osserviamo come l'incidenza di vasospasmo e di risanguinamento, che costituiscono le più temute complicanze, sia minore rispetto a quella di ipertensione endocranica precoce.

Dal confronto dei due gruppi di pazienti (con e senza ipertensione endocranica precoce) omogenei per età media, SAPS II score, gravità clinica, timing del trattamento e tipologia di trattamento medico, si ricava che l'ipertensione endocranica precoce condiziona in modo statisticamente significativo la mortalità, l'outcome a 15 e 30 giorni e l'insorgenza di lesioni ischemiche precoci.

Dall'analisi delle curve di sopravvivenza condotte nei due sottogruppi con ipertensione endocranica ($PIC > 30$ mmHg; $20 < PIC < 30$ mmHg) e nel gruppo senza ipertensione endocranica ($PIC < 20$ mmHg) emerge che non solo la presenza di ipertensione endocranica precoce, ma anche il valore che questa raggiunge nelle prime 24 ore ha un impatto sulla sopravvivenza.

Con il limite legato allo studio retrospettivo e al piccolo campione di pazienti indagato, il nostro lavoro evidenzia un'incidenza di ipertensione endocranica precoce nella metà dei pazienti con ESA di alto grado e suggerisce un ruolo prognostico negativo dell'ipertensione endocranica precoce.

Inoltre, sebbene il monitoraggio della pressione endocranica nei pazienti con ESA non sia una procedura standardizzata e diffusa in tutti i centri e non vi siano linee guida in merito al timing di posizionamento, il nostro studio evidenzia l'importanza del monitoraggio nelle prime 24 h, allo scopo di individuare i pazienti con ipertensione endocranica precoce, ottenere una valutazione prognostica complessiva unitamente al GCS score, H-H score ed immagini TAC ed ottimizzare il trattamento medico.

I campioni in nostro possesso sono in numero limitato per trarre conclusione, ma l'analisi delle curve di sopravvivenza effettuata su pazienti con ipertensione endocranica precoce e pazienti che sviluppano vasospasmo con e senza ipertensione endocranica precoce, evidenzia che nel nostro studio l'insorgenza di vasospasmo non sembra conferire un rischio aggiuntivo di mortalità a pazienti con ipertensione endocranica precoce.