

# Principes de traitement de l'hypertension intracrânienne

B. Fauvage, J. Albanèse et J.-F. Payen

L'hypertension intracrânienne (HTIC) est la conséquence de l'augmentation de volume de l'un ou de plusieurs des éléments contenus dans la cavité rigide ostéoméningée, aux capacités de compensation volumique réduite. Elle peut se développer à bas bruit ou au contraire prendre une forme rapidement menaçante selon le mécanisme en cause et sa vitesse d'apparition, ce qui rend variables les signes cliniques et paracliniques d'HTIC. Lorsque les mécanismes intracérébraux de compensation face à l'augmentation du volume sont épuisés, l'HTIC peut évoluer très rapidement et devenir responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante. Elle devient alors une urgence thérapeutique pour prévenir deux complications majeures : l'ischémie cérébrale, diffuse ou focale, et le déplacement avec compression de structures parenchymateuses cérébrales.

## Physiopathologie de l'HTIC

L'espace intracrânien se compose de trois compartiments : le parenchyme cérébral (80 %), le liquide céphalorachidien (LCR, 15 %) et le volume sanguin cérébral (VSC, 5 %). Le parenchyme cérébral se compose lui-même du secteur interstitiel extracellulaire et du secteur intracellulaire. Le LCR représente chez l'adulte 120 à 160 mL distribués à 75 % dans le système ventriculaire et à 25 % dans l'espace sous-arachnoïdien. Il est principalement produit par les plexus choroïdes des ventricules latéraux au rythme de 20 mL/h soit près de 500 mL jour. Le LCR s'écoule par le trou de Monro, le troisième ventricule, l'aqueduc de Sylvius, le quatrième ventricule et gagne la grande citerne par les foramens de Luschka et Magendie. Après avoir circulé dans les espaces sous-arachnoïdiens, il est surtout résorbé au niveau des granulations arachnoïdiennes de Pacchioni du sinus longitudinal supérieur. Dans les conditions normales, il existe un équilibre dynamique entre la production et la résorption de LCR. La production de LCR est peu modifiée par les variations de la pression hydrosta-

tique, et généralement inchangée en cas d'HTIC. Les médicaments comme l'acétazolamide, le furosémide, les stéroïdes ainsi que l'hypothermie diminuent sa production (1). Elle est augmentée par les tumeurs des plexus choroïdes (papillomes).

Alors que les débits sanguins cérébraux locaux sont très variables, le débit sanguin cérébral (DSC) global est constant dans les conditions physiologiques (50 mL/100 g/min), permettant une extraction d'oxygène (CMRO<sub>2</sub>) de 5,5 mL/100 g/min et de glucose (CMRgl) de 4,5 mL/100 g/min. La perfusion de la substance blanche représente un tiers de celle de la substance grise. Une baisse du DSC jusqu'à 25 mL/100 g/min altère de manière réversible la fonction électrochimique. En deçà de 10-12 mL/100 g/min apparaît une atteinte membranaire conduisant à la mort cellulaire.

Trois mécanismes principaux agissent sur le DSC (2) :

- l'autorégulation cérébrale maintient le DSC constant entre 50 et 130 mmHg de pression de perfusion cérébrale (PPC) en faisant varier les résistances vasculaires cérébrales (RVC) ( $DSC = PPC/RVC$ );
- le couplage métabolique adapte le DSC local et global à l'activité métabolique cérébrale, ce qui explique l'intérêt de la sédation et de l'hypothermie en cas d'HTIC;
- la vasoréactivité au CO<sub>2</sub> adapte le DSC pour permettre l'élimination du CO<sub>2</sub> produit localement, ce qui explique l'importance de la mesure de la PaCO<sub>2</sub> et du contrôle de la ventilation en cas d'HTIC.

## Causes d'HTIC

Les causes d'HTIC sont nombreuses (tableau I), mais elles sont issues de quelques mécanismes principaux (tableau II). Si le volume de l'un des compartiments cérébraux augmente ou que s'ajoute un quatrième compartiment (tumeur, hématome), l'augmentation de volume doit être compensée pour prévenir l'augmentation de la pression intracrânienne (PIC). Or, le volume cérébral n'a qu'une faible marge de compensation; elle s'effectue par transfert de LCR des ventricules vers l'espace spinal, la variation du VSC étant liée à celle du DSC. La compliance cérébrale est la relation qui relie la variation de PIC à celle du volume intracérébral; cette relation est exponentielle. En cas d'augmentation de volume cérébral, la PIC reste stable tant que les mécanismes de compensation sont présents (compliance cérébrale normale). La PIC augmente ensuite très rapidement pour une augmentation minimale du volume cérébral (phase de décompensation de l'HTIC). L'index pression/volume, reflet de la compliance cérébrale, mesure le volume ventriculaire nécessaire pour augmenter la PIC d'un facteur 10. Cet index est inversement proportionnel à la sévérité de l'HTIC : un index supérieur à 15 signifie que l'HTIC devrait répondre au traitement médical.

L'augmentation de volume du parenchyme cérébral peut être liée à la présence d'une néoformation (tumeur, abcès, hématome) et/ou à l'augmenta-

**Tableau I** – Principales causes d'HTIC. [D'après (50).]

Traumatisme crânien Hématome intracrânien (extradural, sous-dural, intracérébral) Œdème cérébral diffus Contusion
Causes vasculaires Hémorragie sous-arachnoïdienne Hématome intracérébral Thrombose veineuse cérébrale Infarctus cérébral massif Encéphalopathie hypertensive
Hydrocéphalie Congénitale ou acquise Obstructive ou communicante
Craniosténose
Tumeur cérébrale (kyste, tumeurs bénignes ou malignes)
Hypertension intracrânienne bénigne
Infection cérébro-méningée Méningite Encéphalite Abscessus cérébral Paludisme cérébro-méningé
Encéphalopathie métabolique Hypoxique – ischémique Syndrome de Reyes Encéphalopathie saturnienne Coma hépatique Insuffisance rénale Acidocétose diabétique Hyponatrémie
État de mal épileptique

**Tableau II** – Principaux mécanismes de l'HTIC. [D'après (50).]

Lésions exerçant un effet de masse Hématome, abcès, tumeur.
Troubles de la circulation du LCR Hydrocéphalie y compris la dilatation ventriculaire controlatérale par déplacement axial supra-ventriculaire
Œdème cérébral Vasogénique : atteinte vasculaire lors de tumeur, d'abcès, de contusion Cellulaire (faillite énergétique membranaire) : hypoxie, anoxie, toxines Hydrostatique (pression transmurale élevée) : perte d'autorégulation après décompression cérébrale Osmotique : hyposmolalité - hyponatrémie Interstitiel : pression élevée du LCR (hydrocéphalie)
Augmentation du volume sanguin cérébral, par vasodilatation artérielle (active ou passive) ou par congestion veineuse ou obstruction

tion de volume du tissu cérébral liée à un œdème cellulaire et/ou interstitiel (voir chapitre sur l'œdème cérébral). D'une manière simplifiée, l'œdème interstitiel est appelé œdème vasogénique en raison d'une augmentation de la perméabilité de la BHE : augmentation du gradient de pression hydrostatique transmural (HTA maligne), altération métabolique ou inflammatoire des systèmes de transport endothéliaux, atteinte de l'intégrité physique de la BHE. L'œdème intracellulaire est d'abord glial, étant initialement un phénomène adaptatif avec mise en jeu précoce des cotransporteurs membranaires. L'augmentation du volume cérébral dans la genèse de l'HTIC résulte souvent de l'association de plusieurs éléments (par exemple, néoformation et œdème cérébral). L'augmentation du volume parenchymateux peut se faire de façon extrêmement lente comme dans les tumeurs de type méningiome. Cependant la décompensation de l'HTIC peut être rapide et dangereuse lorsque la compliance est effondrée.

L'augmentation du VSC est à l'origine de poussées d'HTIC quand la compliance cérébrale est déjà diminuée par l'augmentation de volume d'un autre compartiment intracérébral (3). Il peut s'agir d'une augmentation du secteur veineux par gêne au retour veineux (posture de la tête), d'une augmentation du DSC en cas d'altération de l'autorégulation associée à une PPC trop élevée, ou bien d'une cascade vasodilatatrice lors d'une baisse de la PPC.

La cinétique du LCR peut être à l'origine d'une HTIC lorsque la circulation du LCR est entravée au niveau axial par un processus expansif intra- ou paraventriculaire. L'écoulement de LCR au niveau des citernes de la base et des espaces sous-arachnoïdiens et sa résorption peuvent être altérés par des pathologies méningées diffuses (hémorragie sous-arachnoïdienne, méningite infectieuse, méningite carcinomateuse), par la thrombose du sinus longitudinal supérieur. Ainsi, selon les circonstances étiologiques, la taille du système ventriculaire n'est pas toujours corrélée au niveau de dysfonctionnement circulatoire du LCR ou à la PIC.

## Conséquences de l'HTIC

Les engagements cérébraux sont liés aux gradients de pression qui se développent au sein de zones rigides et cloisonnées de la dure-mère, qui définissent des compartiments : loge hémisphérique droite et gauche, fosse cérébrale postérieure, canal rachidien. Ces gradients de pression apparaissent lorsqu'une lésion expansive se développe dans un compartiment, refoulant le parenchyme cérébral qui « s'engage ». Les deux situations les plus graves sont l'engagement de l'uncus temporal au niveau du bord libre de la tente du cervelet et l'engagement des amygdales cérébelleuses en avant du bord osseux du trou occipital comprimant la face dorsale de la jonction bulbomédullaire.

L'ischémie cérébrale, globale ou focale, est la conséquence d'une diminution du DSC par baisse de la PPC en dessous du seuil d'autorégulation cérébrale. Elle est d'autant plus à craindre que s'y associent des perturbations

du DSC provenant d'autres causes (vasoconstriction hypocapnique, anomalie de l'autorégulation cérébrale). L'ischémie cérébrale est responsable d'une faillite énergétique, ce qui va majorer l'œdème cérébral et aggraver l'HTIC.

## Diagnostic de l'HTIC

### Signes cliniques

Les signes cliniques de l'HTIC relèvent de trois mécanismes : l'HTIC elle-même, les déplacements de structures cérébrales et l'ischémie cérébrale. Les signes liés à l'HTIC sont les céphalées, les vomissements, l'œdème papillaire par stase veineuse ; ce dernier est le seul signe spécifique, mais il est absent dans les formes aiguës d'HTIC. Les troubles psychiques, la baisse de performance intellectuelle, les atteintes endocriniennes ne s'observent que dans les formes d'évolution lente. Les troubles de conscience sont liés au déplacement horizontal ou axial du mésencéphale et précèdent les troubles du tonus musculaire, les paralysies oculaires, les atteintes des réflexes du tronc cérébral. Des HTIC supérieures à 50 mmHg sans déplacement axial ont été observées en l'absence de coma. Les signes d'ischémie cérébrale en cas d'HTIC (coma, disparition des réflexes du tronc cérébral, HTA, troubles respiratoires) ne sont pas spécifiques ; ils sont liés à l'ischémie mésencéphalique et pontique. En règle générale, les troubles de conscience masquent la symptomatologie de la souffrance hémisphérique liée à l'HTIC. C'est le contexte qui doit faire évoquer une HTIC.

### Imagerie

Les signes radiologiques d'HTIC reposent sur la TDM cérébrale. Elle apporte des arguments faisant évoquer, sinon affirmer l'HTIC. L'hydrocéphalie donne des signes spécifiques : augmentation de volume des ventricules latéraux mesurée par l'index bicaudé, visibilité anormale des cornes temporales, du troisième et du quatrième ventricule. Pour les autres étiologies, les signes évocateurs d'HTIC sont la disparition des sillons corticaux, le comblement des citernes mésencéphaliques, la disparition des ventricules. Le déplacement de la ligne médiane supérieur à 5 mm indique une PIC supérieure à 20 mmHg (4). En revanche, une TDM normale élimine une HTIC dans 90 % des cas. Des troubles de la circulation du LCR peuvent être associés à une augmentation de volume du parenchyme cérébral, par exemple dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) par rupture d'anévrisme.

## Doppler transcrânien

Le Doppler transcrânien (DTC) donne des informations utiles pour le diagnostic d'HTIC, en particulier grâce à l'analyse des vitesses circulatoires du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne. Parmi les index calculés à partir des vitesses mesurées, l'index de pulsatilité (IP) est le plus utilisé, avec  $IP = \text{vélocité systolique} - \text{vélocité diastolique} / \text{vélocité moyenne}$ . Sa valeur normale est comprise entre 0,65 et 1,10. En cas d'HTIC, la vélocité diastolique (Vd) est diminuée alors que la vélocité systolique (Vs) est peu modifiée, d'où une augmentation de l'IP. Puisque l'IP est aussi modifié par les variations de la pression artérielle et de la  $PaCO_2$ , l'interprétation d'une augmentation de l'IP doit tenir compte de ces éléments, et ne peut se substituer à la mesure directe de la PIC. La relation entre IP et résistance vasculaire cérébrale (RVC) a été étudiée au cours de différentes situations cliniques : la baisse de la PIC lors de l'hyperventilation s'accompagne d'une augmentation des RVC, d'une diminution du DSC et d'une augmentation de l'IP. Inversement, la baisse de la PIC lors d'une boucle vasoconstrictrice par augmentation de la pression artérielle s'accompagne d'une baisse de l'IP (5). L'analyse des vitesses permet l'estimation de la PPC avec une précision de  $\pm 10$  mmHg dans 80 % des cas selon la formule :  $PPCe = PAM \times Vd/Vm + 14$  (6). Le DTC permet aussi l'analyse de l'autorégulation et de la vasoréactivité au  $CO_2$ . Chez le patient victime d'un traumatisme crânien grave, la valeur inférieure du seuil d'autorégulation est déplacée à 70 mmHg (7).

## PIC

L'HTIC correspond à une valeur mesurée de la PIC, tandis que les signes cliniques, l'imagerie et le DTC ne sont qu'évocateurs de l'HTIC. Il est difficile d'établir une valeur universelle de PIC normale car elle dépend de l'âge, de la posture du sujet et de l'environnement clinique. En position horizontale, la PIC chez l'adulte sain varie dans une fourchette de 7 à 15 mmHg (8). Dans une hydrocéphalie, une PIC supérieure à 15 mmHg peut être considérée comme élevée. Après une agression cérébrale aiguë (traumatisme crânien, HSA, hématome), la valeur seuil de l'HTIC est fixée à 20 mmHg chez l'adulte.

Ce sont les complications attendues de l'HTIC qui conditionnent sa mesure. L'ischémie cérébrale liée à la chute du DSC par baisse de la PPC s'accompagne de troubles de vigilance. Ainsi le monitoring de la PIC est préconisé chez les patients dans le coma (score de Glasgow inférieur à 9), en l'absence de cause reconnue rapidement réversible (pharmacologique, toxique). Cette indication est formelle s'il existe des lésions à la TDM. En cas de traumatisme crânien, une HTIC est retrouvée dans près de 60 % des cas en présence de lésions visibles en TDM, et dans 10 à 15 % en l'absence de lésions à la TDM sauf chez les patients ayant deux des facteurs suivants : âge supérieur à 40 ans,

une réaction d'enroulement, une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg. L'étude de l'hémodynamique intracérébrale par le DTC peut aider à documenter l'indication de mesure de la PIC, en particulier quand la TDM est normale. Chez les patients dont le score de Glasgow est supérieur à 8, c'est le risque évolutif d'une lésion focale (engagement cérébral) qui peut conduire à mesurer la PIC. Cette attitude consensuelle chez le traumatisé crânien peut être extrapolée à toutes les causes d'HTIC non traumatique. La mesure de la PIC doit être continue et doit s'accompagner de la mesure de la PPC. Elle doit être enregistrée graphiquement pour permettre l'analyse des modifications d'amplitude du pouls de PIC, la mise en évidence des ondes de pression pathologiques (ondes B, ondes en plateau). Des informations importantes sur la régulation du DSC, du VSC, sur la capacité de résorption du LCR, sur les réserves cérébrales de compensation à l'HTIC ou le calcul de la meilleure PPC peuvent être déduites de l'analyse de la courbe lors de variations de paramètres qui modifient le VSC (9, 10).

## Moyens thérapeutiques de l'HTIC

Les modules de prise en charge de l'HIC découlent de la physiopathologie de l'HTIC :

- la chirurgie enlève le volume occupant cérébral quand il s'agit d'hématomes ou de contusions (drainage ou lobectomie) ou enlève les contraintes osseuses à l'expansion de ce volume cérébral (craniectomie décompressive) ;
- la dérivation du LCR diminue le volume du LCR ;
- le maintien de la pression artérielle et de l'hématose, et la sédation diminuent le volume sanguin cérébral (VSC), à condition que l'autorégulation cérébrale soit préservée ;
- l'emploi de solutés hypertoniques a une action limitant l'expansion du volume parenchymateux.

## Chirurgie

Il est actuellement admis que l'évacuation chirurgicale des hématomes compressifs extra- ou sous-duraux et aussi intraparenchymateux est un préalable indispensable au traitement médical de l'HTIC, et doit être entrepris le plus rapidement possible (risque d'engagement). Dans les contusions parenchymateuses, une lobectomie est indiquée quand la PIC n'est pas contrôlée par le traitement médical et quand la partie du cerveau à enlever n'est pas susceptible de créer des séquelles sévères et définitives. Ces lobectomies peuvent être frontales, temporales ou occipitales. Une lobectomie temporale peut être indiquée en cas de contusion temporale isolée, même sans PIC élevée. La craniectomie décompressive est également un moyen de lutter contre l'engage-

ment cérébral lorsque les lésions cérébrales sont unilatérales, en particulier dans l'infarctus sylvien massif (11). Malgré l'absence d'étude prospective comparant cette option thérapeutique à un traitement médical, les équipes pratiquent également cette intervention lorsque l'HTIC devient difficile à contrôler avec le traitement médical chez le patient traumatisé crânien (12). Dans certains cas de lésion diffuse avec HTIC, une craniectomie bifrontale peut être proposée. Néanmoins, les craniectomies décompressives restent un traitement de recours, à discuter au cas par cas en milieu spécialisé.

## Drainage ventriculaire externe

La dérivation du LCR à l'aide d'un cathéter ventriculaire réduit rapidement l'HTIC. Le drainage ventriculaire est extrêmement efficace et c'est le traitement de première intention lorsqu'il existe une HTIC (13). Mais les ventricules et les citernes peuvent être comprimés par la présence d'une masse intracrânienne expansive. Ceci limite alors le volume disponible pour l'insertion du cathéter et l'efficacité du drainage ventriculaire du LCR; l'utilisation du drainage lombaire dans ces conditions peut être proposée (14). En présence d'une lésion expansive unilatérale, le drainage intempestif du ventricule controlatéral risque de majorer le gradient de pression et de provoquer un engagement cérébral. Pour toutes ces raisons, il convient d'imposer au drainage une contre-pression de 10 à 15 mmHg (surélévation du système de drainage). L'emploi d'un système de drainage fermé et la limitation du nombre d'interventions sur la ligne permettent de minimiser le risque d'infection (0,7 à 2%).

## Contrôle de la pression artérielle

L'hypotension artérielle est considérée comme le principal facteur d'aggravation secondaire (ACSOS). Ainsi, tous les épisodes hypotensifs doivent être prévenus ou immédiatement traités : en cas de maintien de l'autorégulation cérébrale, la baisse de PAM est compensée par une vasodilatation pour maintenir le DSC, ce qui augmente la PIC et diminue la PPC; en l'absence d'autorégulation, la baisse de la PAM diminue directement le DSC, créant par là-même les conditions d'une ischémie cérébrale. Aussi, les patients hypotendus sont traités comme des patients hypovolémiques, avec la réalisation d'une épreuve de remplissage. Chez un patient hypovolémique qui présente une lésion cérébrale expansive, les solutions de choix sont le sérum physiologique (NaCl à 0,9%) et les hydroxyéthylamidons dont l'osmolalité est supérieure à 300 mosm/kg. Le Ringer lactate est une solution hypo-osmotique (255 mosmol/kg) et doit être évitée. L'expansion volémique peut être accompagnée de transfusion sanguine si le taux d'hémoglobine chute en dessous de 10 g/100 mL. Si malgré la correction de la volémie, la PPC reste inférieure aux



objectifs fixés (60-70 mmHg) (13), l'utilisation des catécholamines à effet alpha 1 est justifiée. Dans ces conditions, la noradrénaline (0,5-2 µg/kg/min) est la catécholamine la plus appropriée.

## Contrôle de l'hématose

L'apparition d'une hypoxémie ou d'une hypercapnie chez un patient ayant une lésion intracrânienne augmente de manière significative la mortalité et la morbidité. La maîtrise de la PaCO<sub>2</sub> constitue un impératif constant en pathologie cérébrale. Puisque l'effet du CO<sub>2</sub> sur le DSC est immédiat, sans seuil et proportionnel, la prudence recommande de choisir un niveau modéré d'hypocapnie (PaCO<sub>2</sub> 35 mmHg) en cas d'agression cérébrale. En situation d'HTIC, l'hypocapnie peut constituer l'un des modes thérapeutiques à condition de ne pas baisser la PaCO<sub>2</sub> au-dessous de 25 mmHg, car la vasoconstriction obtenue à ce niveau peut être source d'ischémie tissulaire. De plus, l'utilisation systématique, « prophylactique », de l'hypocapnie dans les 24<sup>es</sup> heures post-traumatiques peut aggraver le pronostic neurologique des patients (15). Ceci a été illustré par les études mesurant l'oxygénation cérébrale (SvjO<sub>2</sub>) après un traumatisme crânien : l'hypocapnie peut entraîner une chute de la SvjO<sub>2</sub> au-dessous de 55 % par réduction du DSC, au même titre qu'une baisse de la PPC ou qu'une hypoxémie (16, 17). En somme, un patient ayant une agression cérébrale doit avoir une hématose normale afin d'éviter l'aggravation de son pronostic neurologique; en l'absence de surveillance du DSC, un objectif de ventilation avec une PaCO<sub>2</sub> proche de 35 mmHg est souhaitable. L'hypocapnie comme arme thérapeutique de l'HTIC ne doit être utilisée que si la PIC est mesurée, et que l'on dispose d'un moyen de surveillance du DSC (DTC, SvjO<sub>2</sub>, pression d'O<sub>2</sub> intraparenchymateux) (18).

## Sédation et curarisation

Les indications et les modalités de la sédation et de la curarisation, en dehors du traitement spécifique de la poussée d'HTIC, sont de prévenir les ACSOS par leur action sur la stabilité hémodynamique, respiratoire et métabolique. Ainsi, les objectifs de l'emploi de produits sédatifs sont de deux ordres :

– facilitation thérapeutique : la sédation permet aux patients de supporter la ventilation artificielle et la réalisation dans de bonnes conditions des examens paracliniques. Elle minimise l'hypertonie neurovégétative, l'hypertension artérielle et l'agitation due aux stimuli nociceptifs et aux soins pluriquotidiens : toilettes, soins nasopharyngés, broncho-aspirations... Enfin, elle agit sur les phénomènes d'hypertonie axiale liés à la décérébration ou à la décortication. Tous ces facteurs sont sources d'ACSOS et de poussée d'HTIC ;

– traitement de l'HTIC : la sédation profonde constitue l'un des modules spécifiques de traitement de l'HTIC, lorsque l'autorégulation est préservée.

En revanche, il n'existe pas de relation entre la capacité des agents sédatifs à déprimer l'EEG et leur effet sur la protection cérébrale (19). Celui-ci serait plutôt le résultat de la diminution de la  $CMRO_2$ , visant à limiter les effets métaboliques délétères des crises d'épilepsie, de l'état d'agitation ou de l'hyperthermie. Il découle que l'agent anesthésique idéal pour la neurosédation doit avoir les caractéristiques suivantes (20) : diminution de la  $CMRO_2$ , respect de l'autorégulation cérébrale, de la réponse vasculaire au  $CO_2$  et du couplage débit/métabolisme, stabilité hémodynamique, action antiépileptique, myorelaxante et analgésique, durée d'action courte et réversible. Bien évidemment, cet agent anesthésique idéal n'existe pas. Seule une combinaison d'agents de différentes classes pharmacologiques permet d'approcher ces objectifs.

Les barbituriques réduisent le DSC et la  $CMRO_2$  de façon directement proportionnelle à la dose administrée, jusqu'à suppression complète de l'EEG. Le couplage débit/métabolisme étant respecté, la baisse de la PIC est liée à leurs effets sur le DSC et le VSC. Cependant, les barbituriques compromettent le maintien de l'état hémodynamique et sont responsables d'une immunosuppression marquée. De plus, en raison d'une redistribution marquée dans les tissus graisseux, un coma pharmacologique peut persister longtemps après traitement par thiopental. L'utilisation systématique des barbituriques ne s'est pas accompagnée d'une amélioration du pronostic chez les patients traumatisés crâniens (21). Ainsi, l'emploi des barbituriques en perfusion continue pour obtenir des silences électriques à l'EEG n'est envisagé que pour la prise en charge de l'HTIC non contrôlée par les autres médicaments (22).

Le propofol diminue le DSC et la  $CMRO_2$  de manière proportionnelle à la dose administrée. La diminution du DSC est attribuable à la diminution du métabolisme. Le propofol conserve le couplage DSC/ $CMRO_2$ , et entraîne ainsi une baisse de la PIC. Le propofol diminue aussi la PPC en raison de ses effets cardiovasculaires, notamment chez les sujets hypovolémiques. Un des avantages majeur du propofol est son action courte et prévisible quelle que soit la durée de perfusion. Ces propriétés en font un agent de choix pour l'induction et le maintien de la sédation chez les patients de neuroréanimation. Il peut constituer un traitement de l'HTIC aiguë.

Les benzodiazépines sont les agents sédatifs les plus utilisés en neuroréanimation, souvent en association avec d'autres agents (morphiniques). L'ensemble des benzodiazépines diminue la  $CMRO_2$  et le DSC proportionnellement à la dose injectée jusqu'à atteindre un plateau. Ils diminuent peu ou pas la PIC. Le midazolam maintient la réactivité vasculaire cérébrale au  $CO_2$  et l'autorégulation du DSC. Les propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines varient d'une molécule à l'autre. Le midazolam est souvent préféré car il possède une demi-vie courte.

En association avec les agents sédatifs, ou bien utilisés seuls, les agents analgésiques morphiniques sont indispensables en neuroréanimation. Dans le cadre de la sédation au long cours, la morphine possède des inconvénients : un

délai d'action long (20 min), un risque d'accumulation d'un métabolite actif (morphine 6-glycuronide) en cas d'insuffisance rénale. Le choix se porte davantage sur quatre produits dérivés de la morphine : fentanyl, alfentanil, sufentanil et rémifentanil. Leur action est équivalente sur l'hémodynamique cérébrale : après un bolus, la baisse de la PAM induit une vasodilatation cérébrale, à l'origine d'une augmentation modérée et réversible de la PIC (23). À l'heure actuelle, le sufentanil est l'agent de choix pour la sédation de longue durée, notamment au cours du traitement de l'HTIC. Pour la sédation de courte durée et les situations où une évaluation répétée de l'état neurologique est nécessaire, le rémifentanil semble une alternative intéressante.

Quant aux autres agents (étomidate, kétamine, gammahydroxybutyrate de sodium), leur utilisation en neuroréanimation, en particulier chez les patients ayant une HTIC, reste anecdotique. Néanmoins, il semblerait que l'association kétamine-propofol ou kétamine-midazolam supprime les effets stimulants de la kétamine sur le DSC et la CMRO<sub>2</sub>, respecte l'hémodynamique cérébrale et soit une alternative possible à l'association morphiniques-hypnotiques (24).

L'utilisation systématique des curares peut entraîner une aggravation du pronostic chez des patients traumatisés crâniens graves : hospitalisation plus longue, sepsis, pneumopathie, séquelles neurologiques lourdes (25). L'usage des curares doit être réservé au traitement de l'HTIC réfractaire aux autres mesures thérapeutiques et pour limiter chez certains patients les effets d'actes réflexogènes sur la PIC (broncho-aspiration, toilette, transport...), en complément de la sédation/analgésie (13).

## Osmothérapie

Actuellement, deux solutés osmotiquement actifs sont utilisés dans le traitement de l'HTIC : le mannitol 20 % et le sérum salé hypertonique (SSH). Le mannitol est l'agent de premier choix du traitement de l'HTIC (26). Ces solutés exercent leur effet sur la PIC par plusieurs mécanismes, dont la baisse de la viscosité sanguine avec augmentation du DSC (et diminution du VSC par vasoconstriction réflexe), une diminution du volume du tissu cérébral par réduction de l'eau du secteur extravasculaire, une diminution du volume du LCR par réduction de sa production (non démontré pour le SSH).

Le mannitol à 20 % est habituellement administré en bolus de 0,25 à 1 g/kg, sur 15 à 20 minutes dans les limites du maintien d'une osmolalité plasmatique inférieure à 320 mosm/kg et d'une normovolémie. Dans la prise en charge préopératoire des hématomes sous-duraux aigus, un essai prospectif randomisé a comparé l'effet de l'administration de mannitol à doses habituelles (0,6 à 0,7 g/kg) avec de fortes posologies (1,4 à 2,8 g/kg). Le devenir neurologique à six mois (score de Glasgow Outcome Scale) a été significativement meilleur dans le groupe ayant reçu de fortes doses de mannitol (27). La même équipe a confirmé ces résultats auprès d'une population de traumatisés crâniens, ayant des signes d'engagement cérébral ou de mort cérébrale immi-

nente (28, 29). Ces résultats méritent confirmation par d'autres équipes. Si une posologie de 1,4 g/kg (7 mL/kg) est choisie, il faut compenser les pertes urinaires par un apport isotonique de cristalloïde d'un volume deux fois supérieur à celui du mannitol.

Le SSH est une alternative au mannitol dans le traitement de l'HTIC. La concentration la mieux étudiée est le SSH à 7,5 %. Plusieurs études prospectives non randomisées ont rapporté une efficacité du SSH, notamment dans les HIC réfractaires, sans effets secondaires (30). Les études cliniques comparant mannitol et SSH chez le patient traumatisé crânien sont encore peu nombreuses. Ainsi, le SSH a permis une réduction du nombre et de la durée des épisodes d'HTIC, mais la charge osmolaire était deux fois plus importante dans le groupe recevant du SSH (31). Récemment, en comparant mannitol 20 % et SSH 7,5 % associé à un dextran, une étude a montré une efficacité du SSH supérieure en termes de réduction de la PIC (7,5 *versus* 13 mmHg) et de durée de l'effet (32). D'un point de vue pratique, la posologie de 3 mL/kg de SSH 7,5 % en bolus peut être proposée, sous surveillance étroite de la natrémie et de l'osmolalité. Une natrémie supérieure à 160 mmol/L est une contre-indication à l'administration de SSH (33).

## Hypothermie thérapeutique

L'hypothermie diminue la  $CMRO_2$  et l'utilisation cérébrale du glucose. Elle pourrait ainsi être une option thérapeutique pour diminuer la PIC. Expérimentalement, une hypothermie modérée (entre 32 et 34 °C) permet une protection cérébrale très efficace après une ischémie focale. Chez l'Homme, une méta-analyse récente a conclu à l'absence d'efficacité de l'hypothermie dans le traumatisme crânien (34). Ce traitement peut être considéré comme un moyen ultime de traitement d'une HIC réfractaire aux autres thérapeutiques.

## Mesures symptomatiques de réanimation

L'hydratation doit aboutir à maintenir une volémie normale, en évitant toute inflation hydrosodée. On doit veiller à garder un bilan hydrique nul, voire légèrement négatif, avec recours possible aux diurétiques (furosémide). Il est impératif d'éviter toute hypo-osmolarité, et une légère hypernatrémie est souhaitable (140-145 mmol/L). L'hyperglycémie est à proscrire. Elle doit être traitée par insulinothérapie pour avoir une glycémie la plus proche de la physiologie (5-7 mmol/L). La nutrition peut être débutée dès la 24<sup>e</sup> heure par voie entérale. L'hyperthermie augmente le métabolisme du cerveau de manière plus importante qu'au niveau des autres organes. Lorsque la température centrale augmente de 38 à 42 °C, le DSC peut doubler, ce qui peut aggraver l'HTIC. Le maintien d'une normothermie (36-37 °C) est donc essentiel chez

tous les patients (35). Enfin, la position de choix du malade devrait être un décubitus dorsal sans surélévation de la tête pour améliorer la PPC. Puisque cela entraîne une légère augmentation de la PIC et majore le risque de pneumonie, une élévation de la tête de 20-30° est réalisée dès que l'état hémodynamique est stabilisé. L'avantage est alors de réduire la PIC sans altérer la PPC ni le DSC. Au cours des chutes brutales de la pression artérielle, la tête du patient doit être repositionnée à plat.

## Indications de traitement de l'HTIC

### Sur quels éléments traiter une HTIC ?

Le seuil d'HTIC à partir duquel un traitement doit être entrepris dépend du risque de complication que l'HTIC entraîne : engagement et/ou chute de la PPC. Des signes d'engagement peuvent survenir pour des valeurs de PIC inférieure à 20 mmHg. Les valeurs seuils dépendent donc du contexte clinique et de la cause. Une HTIC modérée liée à un processus expansif cérébral hémisphérique, notamment temporal peut se décompenser très rapidement et entraîner un engagement. Sur les recommandations actuelles nord-américaines et françaises, une valeur de PIC de 20-25 mmHg chez le traumatisé crânien correspond au seuil à partir duquel un traitement doit être entrepris (36, 37).

### Stratégie de prise en charge de l'HTIC

#### *Chirurgie précoce*

Le risque d'engagement lié à une lésion focale intracrânienne nécessite le plus souvent une évacuation chirurgicale rapide. C'est évident pour les processus tumoraux. Cela reste vrai pour les hématomes et les contusions dont on sait que le volume global peut doubler en huit jours du fait de l'œdème cérébral périlésionnel. Aussi, un hématome ou une contusion d'un volume supérieur à 15 mL, associé à un déplacement axial d'au moins 5 mm, doit être évacué (36). L'évacuation peut être accompagnée d'une craniectomie de décompression précoce. Après traumatisme crânien et dans l'accident vasculaire cérébral ischémique, des résultats encourageants ont été rapportés après une craniectomie précoce décidée sur des signes de gravité clinique ou des signes de déplacement axial radiologiques (12, 38). Les indications de lobectomie sont assujetties au risque de séquelles prévisibles.

## Traitement médical

Les recommandations internationales donnent très peu de recommandations de grade élevé. De nombreux traitements utilisés dans l'HTIC post-traumatique sont en fait des avis d'expert, qui sont loin de faire l'unanimité. C'est le cas de l'utilisation de l'hyperventilation et de la gestion de la PPC.

La mise en œuvre la plus précoce possible de mesures générales de prévention de l'HTIC doit être systématique dès qu'il existe des manifestations neurologiques faisant évoquer une HTIC pour prévenir l'installation de lésions cérébrales secondaires. Ces mesures comportent la sédation/analgésie, la normalisation des paramètres hémodynamiques et de l'hématose, la correction de l'anémie, le contrôle de la natrémie, de l'osmolalité plasmatique, de la glycémie et le maintien de la normothermie (voir ci-dessus). Dès lors, la mise en évidence d'une HTIC malgré ces mesures générales impose un monitoring complémentaire. Le DTC peut tout d'abord donner des informations utiles. Il permet une évaluation rapide du DSC, une adaptation du traitement à l'état hémodynamique cérébral et la mise en œuvre d'épreuves dynamiques pour évaluer les éventuelles perturbations de l'autorégulation. Un statut oligémique, fréquemment retrouvé dans les premières heures suivant un traumatisme crânien (39), conduira à mener les actions suivantes :

- privilégier la PPC comme cible thérapeutique en augmentant la pression artérielle moyenne (PAM) ;
- utiliser rapidement l'osmothérapie qui augmente le DSC si la PIC ne s'est pas normalisée après l'amélioration de la PPC ;
- évaluer la position de la tête la plus favorable à la restauration du DSC (40) ;
- vérifier l'absence d'hyperventilation.

Si les données du DTC sont en faveur d'une hyperhémie, la prise en charge sera orientée vers le contrôle de l'HTIC et la vasoconstriction cérébrale métabolique (diminution du DSC et du VSC par baisse de la  $CMRO_2$ ) en approfondissant le niveau de sédation par exemple. Ces mesures simples sont des attitudes thérapeutiques à mettre en œuvre en urgence. L'utilisation des barbituriques à forte dose n'est pas envisageable à cette phase initiale; elle est réservée aux cas d'HTIC réfractaires échappant au traitement médical. À l'inverse, le mannitol à haute dose (1-1,5 g/kg par voie IV) doit être utilisé sans attendre le monitoring (PIC ou DTC) dès que la clinique évoque un engagement et/ou une baisse dramatique du DSC (27, 29).

Quand l'HTIC persiste malgré l'utilisation de ces moyens simples, l'indication de monitoring métabolique (SvJO<sub>2</sub>, PtiO<sub>2</sub>, voire la microdialyse) est indiquée pour juger au mieux des stratégies thérapeutiques controversées comme l'hyperventilation et la gestion de la PPC.

## Hyperventilation

L'hyperventilation (HV) a des partisans qui montrent que la diminution du DSC en hypocapnie ne s'accompagne pas forcément d'anomalies métaboliques (41, 42). Ses nombreux adversaires s'appuient sur des études montrant une baisse du DSC en deçà des seuils ischémiques avec des anomalies métaboliques mesurées par microdialyse. Un essai prospectif a bien montré que l'utilisation précoce, systématique et prolongée de l'HV pouvait altérer le pronostic neurologique à 3 et 6 mois après traumatisme crânien, en particulier pour les patients ayant un score moteur de Glasgow à 4-5 (15). Autrement dit, il faut mesurer le rapport bénéfice/risque de la profondeur et de la durée de l'HV au cas par cas. Le risque d'ischémie cérébrale est faible si l'HTIC est associée à une augmentation du VSC par vasodilatation, notamment chez l'enfant et l'adulte jeune (18). Le profil hémodynamique est variable en fonction du temps avec une phase de bas débit dans les heures qui suivent un traumatisme crânien, suivie par une phase hyperhémique à partir de la 24<sup>e</sup> heure (39). Ainsi, devant une hyperhémie documentée par le monitoring métabolique (SvjO<sub>2</sub>, PtiO<sub>2</sub>), l'hypocapnie pourrait apporter un bénéfice pour le patient (41).

## Gestion de la PPC

La gestion de la PPC est une option thérapeutique controversée, où s'oppose le concept de Rosner avec le maintien de la PPC au-dessus de 70 mmHg (43) et le concept de l'équipe de Lund qui prône le maintien d'une PPC à 50 mmHg (44) (tableau III). Une étude prospective a comparé la PIC et la PPC comme

Tableau III – Principaux concepts thérapeutiques de prise en charge de l'HTIC.

	Traitement du niveau de PIC (traditionnel)	Traitement de la PPC (Rosner)	Concept de Lund
<b>Prise en charge générale</b>			
Position de la tête	15 à 30°	A plat	A plat
Sédation	Morphinique + benzodiazépine	NON	Faible dose de thio-pental
Traitement de l'hypertension systémique	Si PAS > 160 mmHg	NON	Métopropol+clonidine
<b>Traitement de l'hypertension intracrânienne</b>			
Curarisation	OUI	OUI	NON
Hyperventilation	OUI	NON	NON
Drainage du LCR	OUI	OUI	NON
Osmothérapie	OUI	OUI	NON
Coma barbiturique	OUI	NON	NON
<b>Prise en charge de la pression de perfusion cérébrale</b>			
Niveau de PPC	PAM normale et garder la PIC < 20-25 mmHg	> 70-80 mmHg maintenu par le remplissage et les $\alpha_1$ mimétiques	≅ 50-60 mmHg

cibles thérapeutiques pour la prise en charge de 189 patients traumatisés crâniens graves; le pronostic global a été identique dans les deux groupes, mais la durée d'hospitalisation et les complications (défaillance multi-viscérale et syndrome de détresse respiratoire aiguë) ont été plus importantes dans le groupe PPC (45). Ces résultats sont à associer à ceux d'autres études qui montrent une aggravation de l'HTIC (42) et une absence d'amélioration du pronostic (46) chez des patients traités selon le concept de Rosner. Aussi, les recommandations actuelles préconisent le choix d'une PPC à 60-70 mmHg, compte tenu de la possible pérennisation de l'HTIC par le développement d'un œdème cérébral vasogénique. D'autres études ont montré qu'une PPC entre 50 et 60 mmHg était un des facteurs d'amélioration neurologique (47), et que les altérations métaboliques périlésionnelles (augmentation du taux de lactate interstitiel) étaient améliorées dès que la PPC dépassait 50 mmHg (48). En fait, les hétérogénéités lésionnelles entre les malades et chez un même malade sont telles que l'on ne peut pas recommander une valeur de PPC standard qui soit idéale pour tous les patients (49). Comme pour la gestion de l'hypocapnie, c'est le monitoring multimodal (pression, débit, métabolisme) qui doit conduire à choisir le meilleur niveau de PPC.

## Conclusion

Le traitement de l'HTIC est une urgence thérapeutique. Il impose d'abord un diagnostic basé sur une mesure fiable de la PIC, et la compréhension du (ou des) mécanisme(s) en cause d'après les trois compartiments intracrâniens : parenchyme cérébral, LCR, volume sanguin cérébral. À partir de cette démarche initiale, des options thérapeutiques sont nombreuses, médicales et chirurgicales, qu'il faut savoir associer avec pertinence. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique est indispensable, et repose sur l'emploi des outils paracliniques (PIC, Doppler transcrânien, SvjO<sub>2</sub>, PtiO<sub>2</sub>, imagerie), en complément de l'examen neurologique pluriquotidien.

## Références

1. Ropper AH, Rockoff MA (1993) Physiology and clinical aspects of raised intracranial pressure. In: Neurological and Neurosurgical Intensive Care, AH Ropper (ed), Raven Press, New York, pp 11-27.
2. Bissonnette B, Boulard G (2004) Physiopathologie du système nerveux central. In: Le patient neurochirurgical, P Ravussin (ed), Springer-Verlag, Paris, pp 15-32
3. Schmidt B, Czosnyka M, Schwarze JJ *et al.* (1999) Cerebral vasodilatation causing acute intracranial hypertension: a method for noninvasive assessment. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 990-6
4. Narayan RK, Kishore PR, Becker DP *et al.* (1982) Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg* 56: 650-9



5. Czosnyka M, Richards HK, Whitehouse HE, Pickard JD (1996) Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study. *J Neurosurg* 84: 79-84
6. Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P *et al.* (1998) Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg* 88: 802-8
7. Chan KH, Miller JD, Dearden NM *et al.* (1992) The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury. *J Neurosurg* 77: 55-61
8. Albeck MJ, Borgesen SE, Gjerris F *et al.* (1991) Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *J Neurosurg* 74: 597-600
9. Czosnyka M, Pickard JD (2004) Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 813-21
10. Steiner LA, Balestreri M, Johnston AJ *et al.* (2005) Predicting the response of intracranial pressure to moderate hyperventilation. *Acta Neurochir (Wien)* 147: 477-83
11. Schwab S, Steiner T, Aschoff A *et al.* (1998) Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29: 1888-93
12. Albanese J, Leone M, Alliez JR *et al.* (2003) Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: Evaluation of the effects at one year. *Crit Care Med* 31: 2535-8
13. Robertson CS (2001) Management of cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury. *Anesthesiology* 95: 1513-7
14. Munch EC, Bauhuf C, Horn P *et al.* (2001) Therapy of malignant intracranial hypertension by controlled lumbar cerebrospinal fluid drainage. *Crit Care Med* 29: 976-81
15. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD *et al.* (1991) Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 75: 731-9
16. Sheinberg M, Kanter MJ, Robertson CS *et al.* (1992) Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. *J Neurosurg* 76: 212-7
17. Fortune JB, Feustel PJ, Graca L *et al.* (1995) Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J Trauma* 39: 1091-7
18. Stocchetti N, Maas AI, Chierigato A, van der Plas AA (2005) Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 127: 1812-27
19. Todd MM, Warner DS (1992) A comfortable hypothesis reevaluated. Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia. *Anesthesiology* 76: 161-4
20. Albanese J, Garnier F, Bourgoin A, Leone M (2004) Les agents utilisés pour la sédation en neuro-réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 23: 528-34
21. Ward JD, Becker DP, Miller JD *et al.* (1985) Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 62: 383-8
22. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF *et al.* (1988) High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 69: 15-23
23. Albanese J, Viviani X, Potie F *et al.* (1999) Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Crit Care Med* 27: 407-11
24. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N *et al.* (2003) Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med* 31: 711-7
25. Hsiang JK, Chesnut RM, Crisp CB *et al.* (1994) Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary? *Crit Care Med* 22: 1471-6
26. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care (2000) Use of mannitol. *J Neurotrauma* 17: 521-5
27. Cruz J, Minoja G, Okuchi K (2001) Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. *Neurosurgery* 49: 864-71
28. Cruz J, Minoja G, Okuchi K (2002) Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery* 51: 628-637

29. Cruz J, Minoja G, Okuchi K, Facco E (2004) Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg* 100: 376-83
30. Qureshi AI, Suarez JI (2000) Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 28: 3301-13
31. Vialat R, Albanese J, Thomachot L *et al.* (2003) Isovolumic hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7,5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 31: 1683-7
32. Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T (2005) Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7,5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med* 33: 196-202
33. Dominguez TE, Priestley MA, Huh JW (2004) Caution should be exercised when maintaining a serum sodium level >160 meq/L. *Crit Care Med* 32: 1438-9
34. Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR *et al.* (2003) Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 29: 1637-44
35. Marion DW (2004) Controlled normothermia in neurologic intensive care. *Crit Care Med* 32: S43-5
36. ANAES (1999) Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. Recommandations pour la pratique clinique. Quelles sont les indications et les modalités des traitements médicaux de l'hypertension intracrânienne des traumatismes crâniens graves ? *Ann Fr Anesth Réanim* 18: 108-22
37. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care (2000) Guidelines for cerebral perfusion pressure. *J Neurotrauma* 17: 507-11
38. Coplin WM, Cullen NK, Policherla PN *et al.* (2001) Safety and feasibility of craniectomy with duraplasty as the initial surgical intervention for severe traumatic brain injury. *J Trauma* 50: 1050-9
39. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ *et al.* (1997) Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* 87: 9-19
40. Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS *et al.* (1992) Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *J Neurosurg* 76: 207-11
41. Diringer MN, Videen TO, Yundt K *et al.* (2002) Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 96: 103-8
42. Oertel M, Kelly DF, Lee JH *et al.* (2002) Efficacy of hyperventilation, blood pressure elevation, and metabolic suppression therapy in controlling intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg* 97: 1045-53
43. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH (1995) Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 83: 949-62
44. Eker C, Asgeirsson B, Grande PO *et al.* (1998) Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. *Crit Care Med* 26: 1881-6
45. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ *et al.* (1999) Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med* 27: 2086-95
46. Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF (2000) Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg* 92: 1-6
47. Elf K, Nilsson P, Ronne-Engstrom E *et al.* (2005) Cerebral perfusion pressure between 50 and 60 mm Hg may be beneficial in head-injured patients: a computerized secondary insult monitoring study. *Neurosurgery* 56: 962-71

48. Nordstrom CH, Reinstrup P, Xu W *et al.* (2003) Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology* 98: 809-14
49. Menon DK (2003) Procrustes, the traumatic penumbra, and perfusion pressure targets in closed head injury. *Anesthesiology* 98: 805-7
50. Pickard JD, Czosnyka M (1993) Management of raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 845-58