

Pourquoi et comment contrôler les agressions cérébrales secondaires en urgence lors d'une d'une agression cérébrale

Why and how to control secondary insults after brain injury

S. Silva · T. Geeraerts

Reçu le 2 septembre 2011 ; accepté le 19 octobre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'apparition de lésions cérébrales ischémiques secondaires faisant suite aux lésions primaires est favorisée par de nombreux facteurs décrits sous le terme d'agressions cérébrales secondaires qui vont aggraver les séquelles neurologiques et la mortalité. Le cerveau agressé est rendu vulnérable à une agression secondaire. Ces événements peuvent survenir dans les minutes, les heures ou les jours suivant l'agression initiale. La mise en place de protocoles visant à détecter et à traiter précocement ces événements, parmi lesquels l'hypotension artérielle et l'hypoxie jouent un rôle majeur, permet d'améliorer le pronostic des patients cérébro-lésés. Nous détaillerons ici ces agressions secondaires d'origine systémique ainsi que les stratégies thérapeutiques applicables dans des conditions d'urgence. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Agression cérébrale secondaire · Ischémie cérébrale · Hypoxie · Hypotension · Traumatisme crânien

Abstract After a primary major brain injury, secondary ischemic insults to the brain may occur and worsen neurological outcome and final survival. The injured brain is more vulnerable to a secondary insult. These events may occur within the first minutes, hours or days following the primary brain injury. Protocols aiming at detecting and treating early these events, especially hypoxia and hypotension, can improve the prognosis of brain-injured patients. Here, we will review the so called "systemic secondary insults to the brain" as well as

potential therapeutic approaches applicable in the emergency setting. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords Brain injury · Brain ischemia · Hypotension · Hypoxia · Secondary insults · Traumatic brain injury

Introduction

Quel que soit le mécanisme lésionnel initial, de nombreux travaux cliniques et expérimentaux ont montré qu'une agression cérébrale primaire rend le cerveau vulnérable à des agressions secondaires. Celles-ci conduisent à l'ischémie cérébrale et aggravent le pronostic vital et fonctionnel de ces patients. Ces processus ont été étudiés essentiellement dans le modèle de traumatisme crânien, mais leur survenue au décours d'autres types d'agressions cérébrales non traumatiques est également fréquente. Ces mécanismes d'agression « secondaire » impliquent essentiellement des phénomènes ischémiques, inflammatoires et d'excitotoxicité neuronale.

En pratique clinique, l'importance de ces mécanismes lésionnels secondaires est majeure. La prévention de ces phénomènes constitue une des pierres angulaires de la prise en charge des patients cérébro-lésés graves. Ainsi, la mortalité des patients cérébro-lésés a diminué dans les dernières années, probablement avec la mise en place de centres spécialisés permettant le contrôle strict des facteurs contribuant à l'apparition de lésions ischémiques secondaires.

Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'agression cérébrale

Selon la chronologie de leur survenue, nous pouvons distinguer des lésions primaires et des lésions secondaires plus tardives et accessibles à une prévention thérapeutique dans le contexte de la réanimation.

S. Silva · T. Geeraerts (✉)
Pôle anesthésie réanimation,
centre hospitalier universitaire de Toulouse,
place du Docteur-Baylac,
F-31059 Toulouse cedex 09, France
e-mail : geeraerts.t@chu-toulouse.fr

Équipe d'accueil,
modélisation de l'agression tissulaire et nociceptive,
IFR 150, université Paul-Sabatier, Toulouse, France

Lésions cérébrales primaires

Un des modèles les mieux connus à l'heure actuelle est celui du traumatisme crânien. Les forces mécaniques agissant au moment du traumatisme vont entraîner des lésions des vaisseaux, des axones ainsi que des cellules nerveuses et gliales. Ces lésions peuvent être focales, multifocales ou diffuses selon les forces biomécaniques mises en jeu [1,2]. Elles sont responsables d'une grande partie des lésions à long terme. En dehors du traumatisme crânien, de nombreuses pathologies peuvent être à l'origine d'une agression cérébrale primaire. Nous pouvons citer à titre d'exemple l'œdème intracellulaire, principalement astrocytaire, décrit lors de l'encéphalopathie hépatique. L'œdème cérébral est une complication fréquente de l'hépatite fulminante (environ 40 % des patients) [3,4]. Un œdème cérébral interstitiel avec ouverture de la barrière hématoencéphalique a été par exemple décrit lors des leucoencéphalites postérieures associées à l'éclampsie et à l'encéphalopathie hypertensive encéphalique [5]. Enfin, un œdème mixte, intracellulaire et interstitiel est décrit par exemple chez les patients atteints de méningoencéphalite infectieuse [6].

Lésions cérébrales secondaires

Les principales lésions cérébrales secondaires sont de trois types : l'œdème cérébral postlésionnel, les lésions ischémiques parenchymateuses et la mort cellulaire retardée.

Il est aujourd'hui clairement établi que la survenue d'ischémie cérébrale est fréquente après l'agression initiale [7]. Contrairement aux lésions primaires, les lésions secondaires semblent apparaître progressivement et sont en théorie accessibles à un traitement préventif [8]. En effet, les zones lésées initialement peuvent être entourées d'une zone de pénombre avec un fonctionnement altéré mais potentiellement viable [9]. Cette pénombre constitue un « volume tissulaire à risque », car elle est susceptible d'évoluer vers des zones ischémiques.

Des études expérimentales ont rapporté la survenue d'une apoptose dans la période postlésionnelle. Chez le patient traumatisé crânien, elle débute dès la deuxième heure, avec un pic à la 48^e heure, et persiste pendant au moins deux semaines, et probablement même très à distance (jusqu'à un an) [10]. Tous les types cellulaires (neurones ou cellules gliales) peuvent être concernés par l'apoptose. Cette mort cellulaire pourrait participer de façon importante à l'apparition de séquelles neurologiques [11]. De nombreux facteurs peuvent conduire à cette mort cellulaire : perturbation du métabolisme énergétique cérébral, production de radicaux libres, excitotoxicité liée à la libération excessive de glutamate et afflux intracellulaire de calcium [12–14].

Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS)

Après une agression cérébrale, l'autorégulation du débit sanguin cérébral peut être altérée, et le cerveau est alors plus vulnérable aux agressions secondaires. L'apparition de lésions cérébrales ischémiques secondaires faisant suite aux lésions primaires est favorisée par de nombreux facteurs décrits sous le terme d'agressions cérébrales secondaires (Fig. 1) [15,16]. Cette aggravation en cascade conduit à des lésions ischémiques et apoptotiques. Ces lésions secondaires s'ajoutant aux lésions primitives vont aggraver le pronostic vital et fonctionnel de ces patients. Elles peuvent survenir dans les minutes, les heures ou les jours suivant l'agression initiale [17]. Ces aggravations peuvent être d'origine intracrânienne (hématome, tumeur, hypertension intracrânienne, convulsion ou infection) mais également d'origine extracrânienne. On parle alors d'ACSOS.

Une réalité clinique : l'impact des ACSOS

Pour des raisons éthiques évidentes, il n'existe pas chez l'homme d'étude prospective et contrôlée concernant les effets des ACSOS sur un cerveau humain lésé. Toutefois, si les preuves expérimentales manquent encore aujourd'hui, les arguments épidémiologiques sont nombreux.

Effet des modifications de la pression artérielle

Chez les patients traumatisés crâniens, les bases de données américaines (*Traumatic Coma Data Bank*) montrent que la survenue d'un seul épisode d'hypotension artérielle (pression artérielle systolique < 90 mmHg pendant au moins cinq minutes) est associée à une augmentation importante de la morbidité neurologique et à un doublement de la mortalité [18]. Les hypotensions artérielles préhospitalières, mais aussi celle survenant en intrahospitalier, paraissent associées à une augmentation de la mortalité [15,19,20]. L'hypotension artérielle est donc un facteur de risque indépendant de la mortalité au même titre que le score de Glasgow initial ou les modifications pupillaires.

Dans le cadre de l'infarctus cérébral, les patients présentant les chiffres les plus hauts et les plus bas dans les 24 premières heures sont ceux qui ont la plus grande probabilité de détérioration clinique précoce et d'évolution défavorable à distance [21]. La vulnérabilité du territoire ischémié et la menace sur la zone de pénombre en cas de chute de la pression de perfusion cérébrale ont conduit à un principe de non-intervention sur une hypertension artérielle à moins que celle-ci ne dépasse 220 mmHg de pression artérielle systolique et 120 mmHg de pression artérielle diastolique [22]. Après thrombolyse, il est communément admis qu'il faut

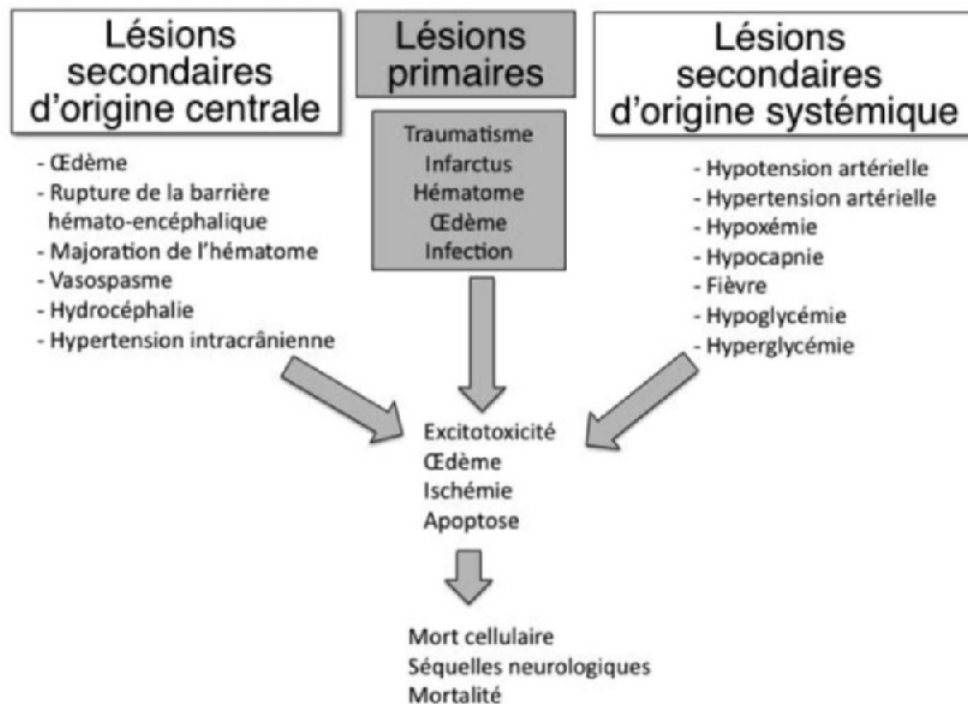


Fig. 1 Les agressions cérébrales primaires et secondaires

maintenir une pression artérielle inférieure à 185 mmHg afin de réduire le risque de transformation hémorragique [22]. Toutefois, il n'existe pas de preuves suffisamment solides pour affirmer que d'influer pharmacologiquement sur la pression artérielle modifie le pronostic chez les patients présentant un infarctus cérébral [23].

En cas d'accident vasculaire cérébral hémorragique, en plus d'être un des principaux facteurs de risque, le contrôle de la pression artérielle est un enjeu essentiel de la prise en charge initiale. Une diminution trop importante de la pression artérielle ne permettra pas d'assurer une perfusion cérébrale efficace, et une élévation trop importante est associée à un risque important d'aggravation précoce de l'hématome et donc à une surmortalité [24].

Les recommandations préconisent de maintenir la pression artérielle systolique inférieure en dessous 180 mmHg et la pression artérielle moyenne inférieure à 130 mmHg [25]. L'étude CHHIPS a étudié le devenir de patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral quelle que soit l'étiologie (ischémique ou hémorragique) en contrôlant strictement la pression artérielle immédiatement après l'accident vasculaire cérébral par introduction de β -bloquants ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion [26]. Les auteurs ne retrouvaient pas d'amélioration significative du devenir à deux semaines, mais seulement une tendance en faveur du contrôle tensionnel strict. L'étude INTERACT a étudié l'effet d'un contrôle strict et précoce de la pression artérielle sur

l'augmentation de la taille de l'hématome et sur l'œdème périlésionnel à la 72^e heure après un accident vasculaire cérébral hémorragique, en randomisant deux groupes : l'un dont l'objectif tensionnel suivait les recommandations (pression artérielle systolique inférieure à 180 mmHg) et l'autre dont l'objectif était inférieur à 140 mmHg. Il existait dans le groupe « contrôle strict » une moindre augmentation du volume de l'hématome à la 72^e heure [27]. Par contre, on ne retrouvait pas d'effet sur l'œdème périlésionnel.

Effet de l'hypoxémie

L'hypoxémie survient chez environ 20 % des patients traumatisés crâniens [20]. Les causes en sont multiples : trouble central de la commande ventilatoire, inhalation bronchique, obstruction des voies aériennes et traumatisme thoracique associé. Elle est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité neurologique. L'association de l'hypotension artérielle et de l'hypoxémie semble particulièrement délétère dans le contexte des agressions cérébrales sévères avec 75 % de mortalité dans certaines séries [28]. De plus, la durée des épisodes hypoxémiques ($\text{SaO}_2 \leq 90\%$) est un facteur prédictif important de mortalité [29]. Les mécanismes qui président à l'augmentation de la sensibilité à l'ischémie des cerveaux traumatisés sont donc au centre de la réflexion physiopathologique actuelle.

Effets des variations de la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂)

La PaCO₂ constitue un puissant agent déterminant de la vasoréactivité cérébrale. La vasodilatation induite par l'hypercapnie peut être à l'origine d'une augmentation de la pression intracrânienne et d'engagement cérébral en conditions de baisse de la compliance de cet organe. À l'opposé, si l'hypocapnie peut permettre de diminuer par le biais d'une vasoconstriction cérébrale la pression intracrânienne, elle peut être à l'origine de la formation de lésions ischémiques en cas d'inadéquation des apports et des besoins en oxygène au niveau cérébral [30]. À ce jour, une seule étude prospective et randomisée a permis de montrer un effet délétère de la ventilation mécanique avec hypocapnie (25 mmHg) chez des patients cérébrolésés graves [31]. L'hypercapnie semble plus rare chez les patients cérébrolésés ventilés et ne présentant pas de lésions respiratoires associées.

Après infarctus cérébral, l'hyperventilation réduit la pression intracrânienne par effet de diminution du volume sanguin cérébral. Cet effet est immédiat, mais en général transitoire et peut aggraver le volume de l'infarctus [32]. Le risque de rebond de la pression intracrânienne par vasodilatation lorsque la PaCO₂ revient à la normale est de plus non négligeable [33]. Les objectifs doivent donc être une normocapnie (PaCO₂ entre 35 et 40 mmHg).

La ventilation mécanique chez le patient cérébrolésé n'est pas un objectif thérapeutique en soi, mais plutôt un traitement adjuvant qui doit avoir pour but une prévention de l'hypoxémie et une normocapnie. Il est probable que son bénéfice ne soit jamais clairement démontré. Toutefois, même s'il n'existe pas d'étude randomisée démontrant un bénéfice de la ventilation mécanique chez les patients présentant un accident vasculaire grave, il paraît raisonnable de recommander l'intubation et la ventilation mécanique quand un état comateux s'installe, que l'hématose n'est pas assurée par une oxygénothérapie classique et lorsque le pronostic neurologique est suffisamment favorable pour envisager un bénéfice à une réanimation intensive.

Effets des variations thermiques

Des données expérimentales démontrent clairement que l'hyperthermie même transitoire (température cérébrale > 39°C) aggrave les lésions cérébrales dans des modèles d'ischémie ou de traumatisme crânien [34,35]. Chez l'homme, des études cliniques rétrospectives retrouvent également une association significative entre la survenue d'une fièvre et une mauvaise évolution neurologique des patients en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique et en cas d'hémorragie méningée [36,37]. Les séquelles

neurologiques sont ainsi doublées en cas d'hyperthermie après ischémie cérébrale [38].

De plus, la fièvre est un phénomène fréquent en neuro-réanimation [39]. Près de la moitié (47 %) des patients admis en neuro-réanimation présentent un épisode fébrile au cours de leur séjour hospitalier (température rectale > 38,5 °C) [40]. Le caractère « spécifique », « isolé » de cette fièvre, c'est-à-dire à l'exclusion de tout problème infectieux, reste un diagnostic d'élimination, mais paraît fréquent dans un contexte d'agression cérébrale. Le centre intégrateur et régulateur de la température est situé dans l'hypothalamus [41], et son fonctionnement pourrait être altéré dans ces situations [42].

Contrôle glycémique

L'hyperglycémie, qui survient dans 60 % des cas après une agression cérébrale, même en l'absence de diabète préalable, est clairement identifiée comme associée à un mauvais pronostic [43]. En réanimation polyvalente, l'éventuel bénéfice d'un contrôle strict de la glycémie (80 à 110 mg/dl) prête toujours à polémique. En neuro-réanimation, les données actuelles montrent une absence de différence sur l'évolution entre ces deux stratégies [44].

L'étude britannique GIST (*Glucose Insuline Stroke Trial*) est le plus important essai contrôlé réalisé à ce jour chez les patients victimes d'un infarctus cérébral [45]. Elle a permis d'inclure 933 patients randomisés en un groupe insulinothérapie intensive versus un groupe placebo. Le critère principal de mortalité à trois mois ne différait pas entre les groupes, mais l'effectif prévu au départ n'a pu être atteint en raison d'un rythme trop lent d'inclusions.

L'université d'Édimbourg a développé pour les patients de neuro-réanimation une échelle de gravité permettant de donner des valeurs seuils pour les paramètres que nous venons de décrire (Tableau 1).

Quels moyens pour prévenir les ACSOS en urgence ?

Preuves de l'efficacité des protocoles de prévention des ACSOS

Il existe de nombreuses preuves que des soins basés sur des protocoles en neuro-réanimation, centrés sur le contrôle de ces agressions secondaires afin d'éviter l'apparition des lésions ischémiques cérébrales, permettent une amélioration du devenir des patients cérébrolésés [46,47].

Saul et Ducker dans une étude rétrospective comparant deux périodes (avant et après la mise en place de protocoles de traitement basés essentiellement sur le monitoring de la pression intracrânienne) ont retrouvé une réduction significative de la mortalité après instauration de ces protocoles

Tableau 1 Seuils et durée des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique, d'après l'université d'Édimbourg			
Agressions secondaires	Paramètres	Seuils	Durées
Hypoxémie	SaO ₂	≤ 90 %	5 min
	PaO ₂	≤ 60 mmHg	5 min
Hypotension artérielle	Pression artérielle systolique	≤ 90 mmHg	5 min
	Pression artérielle moyenne	≤ 70 mmHg	5 min
Hypertension artérielle	Pression artérielle systolique	≥ 160 mmHg	5 min
	Pression artérielle moyenne	≥ 110 mmHg	5 min
Hypercapnie	PaCO ₂	45 mmHg	5 min
Hypocapnie	PaCO ₂	≤ 22 mmHg	5 min
Fièvre	Température	≥ 38 °C	1 h

[48]. Patel et al. dans une étude rétrospective comparant deux périodes (avant et après la création de neuroréanimations spécialisées) ont montré une amélioration du pronostic neurologique chez les traumatisés crâniens graves (59,6 % versus 40,4 % de bon pronostic $p = 0,036$) [49]. Cette différence entre les deux périodes ne pouvait pas être attribuée à une différence de sévérité de la pathologie, d'âge ou de la survenue d'hypotension artérielle à l'arrivée. Dans une autre étude rétrospective réalisée au Royaume-Uni, Patel et al. ont également montré que la mortalité des traumatisés crâniens était moindre lorsqu'ils étaient pris en charge dans des centres neurochirurgicaux en comparaison à des centres non spécialisés, la sévérité des patients étant comparable [50]. Même pour un patient ne nécessitant pas de traitement neurochirurgical (comme l'évacuation d'un hématome), le pronostic était meilleur en centre spécialisé.

Comment dépister les patients à risque ?

Tous ces éléments militent en faveur de la nécessité d'une prise en charge spécialisée de ces patients et de l'utilisation d'un monitoring continu des paramètres vitaux impliqués dans les ACSOS (pression artérielle invasive, saturation artérielle en oxygène, analyse du CO₂ expiré en continu et mesure de la température corporelle centrale). En dehors de ces paramètres, une analyse répétée des conditions hémodynamiques intracérébrales semble indispensable chez les patients les plus graves. D'un point de vue théorique, seule l'analyse directe de l'extraction cérébrale en oxygène pourrait permettre de dépister la survenue des lésions ischémiques en rapport avec des ACSOS. En pratique, cette analyse repose sur des outils de monitoring de l'oxygénation tissulaire (saturation tissulaire en oxygène, la spectroscopie dans le proche infrarouge ou la microdialyse cérébrale) associée à une évaluation de la pression de perfusion cérébrale à partir des signaux de pression artérielle moyenne et de la pression intracrânienne.

En ce qui concerne le monitoring de la pression intracrânienne, la méthode de référence repose sur la mise en place d'un capteur intraventriculaire ou intraparenchymateux [51]. Deux alternatives d'évaluation non invasives pourraient avoir une utilité dans ce cadre : le doppler transcrânien (DTC) et l'échographie oculaire. Le DTC est probablement le moyen diagnostique le plus efficace et le plus rapide pour estimer l'urgence à un traitement. Le DTC étudie la vitesse des globules rouges dans les artères de gros calibre du polygone de Willis. Une élévation de la pression intracrânienne par hypertension intracrânienne avec baisse de la pression de perfusion cérébrale aura pour première conséquence de modifier le profil des vitesses des gros troncs artériels à destination cérébrale en le rapprochant de celui retrouvé pour des artères destinées aux muscles au repos, c'est-à-dire un système à haute résistance. En l'absence de monitoring invasif, et dans les situations à risque, le DTC a de bons atouts théoriques mais aussi pratiques. Chez les traumatisés crâniens, l'indice le plus sensible pour détecter la baisse de pression de perfusion cérébrale est l'index de pulsatilité [52]. Une stratégie d'accueil de ces patients présentant un traumatisme crânien grave (score de Glasgow < 9) centrée sur les résultats du DTC dès l'arrivée, avant tout examen scannographique ou pose de capteur de mesure de la pression intracrânienne, a permis de valider les seuils de gravité suivants : index de pulsatilité supérieur ou égal à 1,4 et vitesse diastolique inférieure ou égale à 20 cm/s [53]. De même, chez les traumatisés crâniens modérés, le DTC semble capable de détecter les patients qui vont présenter par la suite une dégradation neurologique [54,55]. Un DTC normal permettait de s'assurer de l'absence de mise en danger immédiate de la circulation cérébrale.

En complément du DTC qui estime le flux intracrânien, il semble aujourd'hui qu'on puisse estimer le risque d'une hypertension intracrânienne grâce à l'échographie oculaire. Le nerf optique est entouré d'une gaine de dure-mère extensible dans sa partie antérieure en cas d'hyperpression dans le liquide céphalorachidien [56,57]. La mesure du diamètre de

l'enveloppe du nerf optique est réalisable au lit du patient par échographie oculaire. Une étude récente chez les traumatisés crâniens a montré une corrélation satisfaisante entre la mesure de l'enveloppe du nerf optique et la pression intraparenchymateuse [58]. Surtout, une valeur inférieure à 5,8 mm chez les patients sédatisés permettait d'éliminer une hypertension intracrânienne.

Quels moyens simples à appliquer ?

La prise en charge initiale générale de ces patients vise à prévenir l'apparition de ces ACSOS par une prévention stricte de l'hypotension artérielle qui est un facteur pronostique extrêmement important, par la mise en place d'une ventilation en cas de trouble de conscience avec un objectif de PaO₂ supérieur à 60 mmHg et de PaCO₂ entre 35 et 40 mmHg, par la sédation si besoin afin d'adapter au mieux le patient à son respirateur pour contrôler la capnie et éviter les efforts de toux compromettant le retour veineux cérébral, ainsi que par la prévention de la fièvre par des moyens médicamenteux (paracétamol le plus souvent) ou physiques (refroidissement actif). Si le patient est hypertendu et en l'absence de complication cardiaque, l'attitude habituelle est de tolérer cette hypertension qui est le plus souvent un mécanisme adaptatif à l'hypertension intracrânienne. Le positionnement de la tête en rectitude légèrement surélevée de 30 °C (après avoir vérifié l'absence de lésion rachidienne en cas de traumatisme) améliore le retour veineux et permet une diminution de la pression intracrânienne ainsi qu'une prévention des pneumopathies d'inhalation. Le soluté de remplissage de choix chez les patients à risque est le sérum salé isotonique. L'hypoosmolarité plasmatique (osmolarité plasmatique < 280 mOsm/l) doit être prévenue et traitée de façon agressive. Enfin, un contrôle de la glycémie est nécessaire (objectif de glycémie < 10 mmol/l) en évitant les hypoglycémies.

Conclusion

Quel que soit le mécanisme lésionnel initial, l'agression cérébrale prédispose à la survenue de nouvelles lésions capables d'aggraver le pronostic vital et fonctionnel de ces patients. Une prise en charge précoce dont l'objectif sera de détecter et de prévenir l'apparition des lésions ischémiques secondaires permet d'améliorer le pronostic de ces patients. Les travaux à venir s'orienteront probablement vers l'analyse des mécanismes et la modulation des processus de récupération postischémiques liés à ces agressions secondaires.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Maxwell WL, Irvine A, Adams JH, et al (1988) Response of cerebral microvasculature to brain injury. *J Pathol* 155:327–35
2. Maxwell WL, Irvine A, Graham, et al (1991) Focal axonal injury: the early axonal response to stretch. *J Neurocytol* 20:157–64
3. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B (1971) Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 61:877–84
4. Han MK, Hyzy R (2006) Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 34:S225–S31
5. Cipolla MJ (2007) Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension* 50:14–24
6. Quagliarello V, Scheld WM (1992) Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* 327:864–872
7. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, et al (2004) Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:202–11
8. Povlishock JT (1992) Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. *Brain Pathol* 2:1–12
9. Mendelow AD, Graham DI, McCulloch J, Mohamed AA (1984) The distribution of ischaemic damage and cerebral blood flow after unilateral carotid occlusion and hypotension in the rat. *Stroke* 15:704–710
10. Kaya SS, Mahmood A, Li Y, et al (1999) Apoptosis and expression of p53 response proteins and cyclin d1 after cortical impact in rat brain. *Brain Res* 818:23–33
11. Tweedie D, Milman A, Holloway HW, et al (2007) Apoptotic and behavioral sequelae of mild brain trauma in mice. *J Neurosci Res* 85:805–15
12. Ekshyyan O, Aw TY (2004) Apoptosis: a key in neurodegenerative disorders. *Curr Neurovasc Res* 1:355–71
13. Ekshyyan O, Aw TY (2004) Apoptosis in acute and chronic neurological disorders. *Front Biosci* 9:1567–76
14. Syntichaki P, Tavernarakis N (2003) The biochemistry of neuronal necrosis: rogue biology? *Nat Rev Neurosci* 4:672–84
15. Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP (1978) Early insults to the injured brain. *JAMA* 240:439–42
16. Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA, et al (1999) Adding insult to injury: the prognostic value of early secondary insults for survival after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:26–31
17. Andrews PJ, Piper IR, Dearden NM, Miller JD (1990) Secondary insults during intrahospital transport of head-injured patients. *Lancet* 335:327–30
18. Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, et al (1993) Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data-Bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59:121–5
19. Manley G, Knudson MM, Morabito D, et al (2001) Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Arch Surg* 136:1118–23
20. Stocchetti N, Furlan A, Volta F (1996) Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. *J Trauma* 40:764–67
21. Castillo J, Leira R, Garcia MM, et al (2004) Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 35:520–6
22. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee (2008) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 25:457–507
23. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC) (2001) Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD000039

24. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al (2004) Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 35:1364–7
25. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al (2007) Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American heart association/American stroke association stroke council, high blood pressure research council, and the quality of care and outcomes in research interdisciplinary working group. *Stroke* 38:2001–23
26. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al (2009) Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (chhips): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 8:48–56
27. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al (2008) Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (interact): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 7:391–9
28. Chi JH, Knudson MM, Vassar MJ, et al (2006) Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Trauma* 61:1134–41
29. Jones PA, Andrews PJ, Midgley S, et al (1994) Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol* 6:4–14
30. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, et al (2002) Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med* 30:1950–9
31. 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
32. Stocchetti N, Maas AI, Chiericato A, van der Plas AA (2005) Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 127:1812–27
33. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, et al (1991) Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 75:685–93
34. Morimoto T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Zhao W (1997) Hyperthermia enhances spectrin breakdown in transient focal cerebral ischemia. *Brain Res* 746:43–51
35. Dietrich WD (1992) The importance of brain temperature in cerebral injury. *J Neurotrauma* 9(Suppl 2): S475–S85
36. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S (2000) Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 54:354–61
37. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, et al (2001) Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* 56:1299–304
38. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, et al (1996) Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 347:422–5
39. Marion DW (2004) Controlled normothermia in neurologic intensive care. *Crit Care Med* 32:S43–S5
40. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, et al (2000) Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 47:850–5; discussion 855–6
41. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J (2005) The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* 28:152–7
42. Crompton MR (1971) Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 94:165–72
43. Cucchiara BL, Kasner SE, Wolk DA, et al (2004) Early impairment in consciousness predicts mortality after hemispheric ischemic stroke. *Crit Care Med* 32:241–5
44. Green DM, O’Phelan KH, Bassin SL, et al (2010) Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients. *Neurocrit Care* 13:299–306
45. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al (2007). Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 6:397–406
46. BTF (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 24:S1–S106
47. ANAES (1999) Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce, recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Reanim* 18:1–172
48. Saul TG, Ducker TB (1982) Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 56:498–503
49. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, et al (2002) Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med* 28:547–53
50. Patel HC, Bouamra O, Woodford M, et al (2005) Trends in head injury outcome from 1989 to 2003 and the effect of neurosurgical care: an observational study. *Lancet* 366:1538–44
51. Steiner LA, Andrews PJ (2006) Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth* 97:26–38
52. 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
53. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigue B (2007) Transcranial doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 33:645–51
54. Bouzat P, Francony G, Fauvage B, Payen JF (2010) Transcranial doppler pulsatility index for initial management of brain-injured patients. *Neurosurgery* 67:E1863–E4; author reply E1864
55. Bouzat P, Francony G, Declety P, et al (2011) Transcranial doppler to screen on admission patients with mild to moderate traumatic brain injury. *Neurosurgery* 68:1603–9; discussion 1609–10
56. Hansen HC, Helmke K (1996) The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. *Surg Radiol Anat* 18:323–8
57. Hansen HC, Helmke K (1997) Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *J Neurosurg* 87:34–40
58. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, et al (2007) Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med* 33:1704–11