

Etat actuel du traitement de l'hypertension intracrânienne et nouvelles approches

Emanuela Keller

Neurointensivstation, UniversitätsSpital, Zürich

Quintessence

- En fonction du tableau clinique, les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'un œdème cérébral et d'une augmentation de la pression intracrânienne sont spécifiques et particulièrement complexes.
- L'état actuel des connaissances est en mutation, avant tout pour la craniectomie décompressive et pour l'hypothermie thérapeutique après traumatisme crânio-cérébral sévère et accident vasculaire cérébral ischémique. Des résultats positifs isolés provenant d'études prospectives contrôlées sont disponibles.

La boîte crânienne renferme les éléments incompressibles suivants: cerveau, volume sanguin cérébral (VSC) et liquide céphalo-rachidien (LCR). Après épuisement des mécanismes de compensation intracrâniens (par ex. réduction de la production de LCR, réduction du VSC), les processus expansifs sont à l'origine d'une augmentation de la pression intracrânienne (doctrine de Monroe-Kellie). En cas d'augmentation de la pression intracrânienne (PIC) >50 mm Hg, la pression de perfusion cérébrale (PPC), qui correspond à la différence entre la pression artérielle moyenne et la PIC, ne peut plus être maintenue. Des lésions supplémentaires de certaines aires cérébrales se produisent suite à une ischémie cérébrale globale [1]. Selon la définition, la PIC correspond à la pression du LCR au niveau supratentorial, c.-à-d. à la pression dans les ventricules latéraux et dans l'espace sous-arachnoïdien couvrant le cerveau. Toutefois, cette définition qui donne l'idée d'une PIC totalement homogène constitue une simplification de la situation réelle. La cavité crânienne est subdivisée en différents compartiments semi-ouverts séparés les uns des autres par la faux, la tente, etc., de sorte que les valeurs de pression dans les différentes régions du cerveau peuvent varier en fonction du type et de la localisation du processus expansif. S'en suivent des mouvements de translation et de torsion intracrâniens complexes d'aires du cerveau, qui expliquent la survenue précoce de déplacements en masse avec syndromes d'herniation en cas de mauvaise sensibilité du monitoring de la PIC, par ex. en présence de processus expansifs infratentoriels.

A l'exception de la pseudotumeur cérébrale (hypertension intracrânienne bénigne), il est traditionnellement admis que les élévations de la PIC reposent soit sur une tuméfaction cérébrale consécutive à un œdème vasogénique (barrière hémato-encéphalique défectueuse) ou cytotoxique (accumulation intracellulaire d'eau), soit sur un processus expansif (tumeur, hémorragie), soit sur un trouble de la circulation ou de la résorption du LCR.

Traitement de l'hypertension intracrânienne

A côté des mesures générales de médecine intensive visant à prévenir des lésions cérébrales secondaires (intubation et sédation en cas de troubles de la conscience et de risque d'aspiration, prévention de l'hypoxie et de l'hypercapnie, réduction de la fièvre, ainsi que maintien de la PPC, d'une normovolémie, d'une normoglycémie et d'un taux normal d'électrolytes sériques), le traitement de l'hypertension intracrânienne dépend, si possible, de la cause de l'hypertension intracrânienne (évacuation d'un hématome, résection tumorale, drainage du LCR en cas d'hydrocéphalie). L'œdème cérébral vasogénique en rapport avec une tumeur ou un abcès se traite spécifiquement par corticoïdes en cas de trouble de la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, les corticoïdes ne sont pas efficaces en cas de traumatisme crânio-cérébral ou d'accident vasculaire cérébral ischémique [2, 3]. En cas d'œdème cérébral généralisé dans le cadre d'une encéphalopathie hépatique (hyperammoniémie) non cirrhotique, malgré la physiopathologie multifactorielle complexe, le traitement vise spécifiquement à faire baisser la concentration d'ammoniac par le biais de mesures diététiques, de disaccharides non absorbables (lactulose) ou d'agents antimicrobiens (néomycine, métronidazole, vancomycine, rifaximine) [4].

Des approches thérapeutiques causales font toutefois défaut en cas d'affections accompagnées d'une élévation de la PIC potentiellement fatale liée à un œdème cérébral généralisé sévère, comme c'est le cas en présence d'un traumatisme crânio-cérébral sévère, d'une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale sévère ou d'un infarctus expansif intéressant le territoire de l'artère cérébrale moyenne. Les mesures thérapeutiques non spécifiques peuvent être classifiées comme suit:

1. Approches anti-œdémateuses (osmothérapie, hypothermie thérapeutique),
2. Approches réduisant la PIC par le biais d'une diminution du VSC (amélioration du retour veineux, substances alcalinisantes, barbituriques),
3. Mesures purement décompressives (craniectomie décompressive).

L'état actuel du traitement et les nouvelles approches thérapeutiques détaillées sont présentés dans les lignes qui suivent.

Etat actuel et innovations thérapeutiques de ces dernières années

Osmothérapie

Le mannitol et le sodium ne franchissent normalement pas la barrière hémato-encéphalique. Les coefficients de réfle-



Emanuela Keller

L'auteur ne déclare aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

xion s'élèvent à 0,9 pour le mannitol et à 1,0 pour le sodium, ce qui correspond à une réflexion quasi totale voire totale. Il se crée alors un gradient osmotique via la barrière hémato-encéphalique, qui engendre un transfert d'eau de l'espace extracellulaire et intracellulaire vers le secteur intravasculaire. La rapide diminution de la PIC, survenant en l'espace de quelques minutes après l'administration des agents osmothérapeutiques, pourrait reposer sur un mécanisme d'action supplémentaire, avec réduction de la viscosité sanguine et vasoconstriction réflexe [1].

Au cours de ces dernières années, les solutions de NaCl hypertoniques ont de plus en plus été privilégiées par rapport au mannitol; par ailleurs, la question de savoir si les solutions de NaCl hypertoniques ne devraient pas être administrées en continu pour maintenir un état d'hyperosmolarité stable a été discutée [5]. Toutefois, des études comparatives portant sur un faible nombre de cas ne montrent pas d'efficacité supplémentaire pour la solution de NaCl hypertonique par rapport au mannitol et ne révèlent pas de bénéfice accru en cas d'administration continue de la solution de NaCl hypertonique sur plusieurs jours [5]. Des mécanismes adaptatifs des cellules (augmentation des électrolytes intracellulaires, accumulation d'osmoles organiques et idiogéniques) semblent empêcher le maintien d'un gradient osmotique avec effet déshydratant durable du parenchyme cérébral.

Quant aux effets indésirables, par rapport à la solution de NaCl hypertonique, le mannitol présente l'inconvénient qu'il faut compenser la diurèse osmotique induite en assurant une substitution volémique sous étroite surveillance. Par ailleurs, le mannitol est néphrotoxique lorsqu'il est administré en grandes quantités. Dans la mesure où la baisse de la pression intracrânienne induite est en théorie liée à une barrière hémato-encéphalique intacte et à une autorégulation intacte, il a été postulé que le transfert d'eau se déroulerait en priorité dans les régions cérébrales saines et non pas dans les régions cérébrales œdémateuses, ce qui favoriserait les déplacements en masse d'aires cérébrales. Par ailleurs, un arrêt de l'osmothérapie peut être à l'origine d'une disparition voire d'une inversion du gradient osmotique liée aux mécanismes adaptatifs cellulaires, se traduisant alors par un transfert d'eau inversé avec «œdème rebond» [5]. Ces effets négatifs potentiels n'ont jusqu'à présent certes jamais été démontrés dans le contexte clinique, mais ils s'opposent à une recommandation de ce traitement en tant que prophylaxie.

Hyperventilation et solutions tampon

En cas d'hypertension intracrânienne, la réduction de la PaCO₂ permet d'abaisser la PIC en l'espace de quelques minutes. L'hyperventilation est toutefois associée à une diminution du débit sanguin cérébral. Une hyperventilation prolongée devrait dans tous les cas être évitée lors de phases durant lesquelles le débit sanguin cérébral pourrait être abaissé de manière critique (premières 24 heures suivant un traumatisme crânio-cérébral et une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale, phase de vasospasme après hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale). Une surveillance hémodynamique cérébrale élargie (pression partielle en O₂ au niveau intraparenchymateux, saturation en O₂ dans le bulbe de la veine jugulaire [SjO₂]) est recommandée en cas d'utilisation prolongée [6]. Depuis les années 1990, aucune nouvelle étude portant

sur l'utilisation du tris(hydroxyméthyl)aminométhane (THAM) n'a été publiée. Le THAM aurait une action vasoconstrictrice directe sur la paroi des vaisseaux, abaissant ainsi la PIC. En cas d'élévations de la PIC résistantes aux traitements, le THAM peut être administré chez les patients ventilés avec une fonction rénale normale sous forme de bolus de 1 mmol/kg de poids corporel et en cas de diminution effective de la PIC, l'administration de THAM peut être poursuivie sous forme de perfusion de 0,25 mmol/kg de poids corporel/h, avec une valeur cible de pH de 7,5–7,55.

Barbituriques

Les barbituriques réduisent le métabolisme cérébral, entraînant une diminution directe et proportionnelle au métabolisme du débit sanguin cérébral, du VSC et de la PIC. Les barbituriques augmentent le pH intracellulaire et agissent comme des piègeurs de radicaux libres. Néanmoins, les complications du traitement par barbituriques incluent des troubles de la régulation circulatoire, des infections sévères et des troubles électrolytiques. La dépression cardiaque et la vasoplégie nécessitent une surveillance étroite de la circulation sanguine, une substitution volémique et, souvent, un soutien supplémentaire par vasopresseurs à doses élevées afin de maintenir la PPC. Une revue Cochrane récemment publiée, portant sur des patients atteints de traumatisme crânio-cérébral, a certes montré des effets positifs sur l'hypertension intracrânienne, mais elle n'a montré d'amélioration du devenir des patients [7]. Au cours de ces dernières années, aucune étude contrôlée conduite avec des patients ne présentant pas de traumatisme crânien n'a été publiée. Chez les patients jeunes, face à des élévations de la PIC réfractaires aux traitements et en présence d'une circulation sanguine stable, il est possible de recourir dans des cas isolés au coma barbiturique.

Hypothermie

En tant qu'approche thérapeutique neuroprotectrice, le recours à l'hypothermie thérapeutique a le plus été évalué chez les patients victimes d'un arrêt cardio-circulatoire consécutif à une fibrillation ventriculaire et dans le cadre de l'asphyxie périnatale. Alors que de nombreuses études chez l'animal ont été conduites, les données cliniques issues d'études prospectives contrôlées chez des patients victimes d'accident vasculaire cérébral ischémique sont peu abondantes [8]. A l'heure actuelle, l'étude ICTUS 2/3 est menée en Europe et aux Etats-Unis et l'étude Euro-HYP 1 est conduite en Europe, cette dernière évaluant des patients éveillés.

Concernant les patients avec traumatisme crânio-cérébral sévère, huit méta-analyses portant sur l'hypothermie thérapeutique sont disponibles à ce jour [9]. Toutefois, toutes les études contrôlées contenues dans ces méta-analyses font l'objet de controverses en raison d'une qualité méthodologique insuffisante. Une tendance à une diminution de la mortalité et à une amélioration du devenir neurologique a été montrée en cas de durée de l'hypothermie >48 heures et de réchauffement progressif et contrôlé sur 24 heures [10]. Les études actuellement en cours portant sur l'hypothermie prophylactique (POLAR RCT) et sur l'hypothermie thérapeutique titrée (Eurotherm3235trial) pour obtenir une réduction de la PIC fourniront de plus amples informations.

Pour d'autres affections associées à des ischémies secondaires, il existe des séries de cas positives isolées; c'est notamment le cas pour l'hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale sévère, l'hémorragie intraparenchymateuse et le traumatisme rachidien. Un livre récent présente les preuves actuelles en faveur de l'hypothermie thérapeutique pour les différents tableaux cliniques [9].

Craniectomie décompressive

Pour la craniectomie décompressive, il existe des résultats positifs isolés provenant de séries de cas rétrospectives portant sur des patients avec hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale ou thrombose des sinus veineux cérébraux sévère. Au cours des dernières années, des études prospectives contrôlées conduites dans le cadre de l'accident vasculaire cérébral ischémique et le traumatisme cranio-cérébral ont été publiées.

Après plusieurs séries de cas positives isolées, une analyse groupée de trois études contrôlées européennes a montré en 2007 que les patients avec un infarctus expansif intéressant le territoire de l'artère cérébrale moyenne, un âge compris entre 18 et 60 ans et un score NIHSS >15 tiraient profit d'une hémicraniectomie décompressive en l'espace de 48 heures [11]. Dans cette analyse groupée, 93 patients des études DECIMAL et DESTINY, qui étaient terminées, et de l'étude HAMLET, qui était encore en cours, ont été évalués. Les patients traités par craniectomie décompressive présentaient non seulement un taux de survie plus élevé par rapport au groupe contrôle (78 versus 29%) mais ils étaient également significativement plus nombreux à survivre avec un plus faible degré de handicap (échelle de Ranking modifiée [modified Ranking Scale, mRS] ≤ 4 chez 75 versus 24%; mRS ≤ 3 chez 42 versus 21%). Le risque de survie avec un handicap sévère (mRS 5) n'était pas accru. L'étude HAMLET, qui a été conduite chez 64 patients et qui a évalué la décompression chirurgicale réalisée en l'espace de 96 heures, a également montré une réduction significative de la mortalité (réduction du risque absolu de 38%), mais elle n'a pas montré d'amélioration du devenir fonctionnel [12].

Bien que ces résultats documentent l'efficacité de la craniectomie décompressive précoce, réalisée en l'espace de 48 heures, chez les patients de moins de 60 ans, des questions pertinentes restent ouvertes dans la pratique clinique quotidienne car de nombreux patients victimes d'un infarctus expansif intéressant le territoire de l'artère cérébrale moyenne sont âgés de plus de 60 ans. On ne sait pas précisément quels patients peuvent profiter d'une craniectomie décompressive. Alors qu'aucune diminution de la probabilité de résultat défavorable n'a pu être montrée, faut-il tout de même réaliser une craniectomie décompressive le 3^e ou le 4^e jour en tant que mesure salvatrice? Un bon résultat fonctionnel est-il synonyme de satisfaction et de bonne qualité de vie des patients? L'analyse groupée montre que chez les patients ayant fait l'objet d'une craniectomie décompressive, la probabilité d'être dépendant d'une aide extérieure (mRS 4) est multipliée par un facteur 10, tandis que la probabilité de survie avec un mRS ≤ 3 ne fait «que» doubler. Dans la pratique clinique quotidienne, l'approche thérapeutique doit être évaluée au cas par cas et sélectionnée individuellement, en concertation avec les proches du patient et en tenant compte de la volonté présumée du patient.

D'après les dernières recommandations de la «Brain Trauma Foundation» datant de 2007 (www.braintrauma.org), les élévations de la PIC >20 mm Hg en cas de traumatisme cranio-cérébral sévère doivent en premier lieu être traitées par osmothérapie, analgo-sédation profonde et normothermie. En cas d'élévation de la PIC réfractaire aux traitements en rapport avec une tuméfaction cérébrale diffuse sévère, une craniectomie décompressive unilatérale ou bilatérale peut être envisagée. Des études avec groupes contrôles historiques et des analyses rétrospectives ont certes majoritairement montré que la décompression chirurgicale réduisait significativement la PIC, mais il reste incertain si cette intervention s'accompagne également d'une amélioration du devenir des patients.

En 2012, une étude multicentrique australienne, randomisée et prospective, conduite avec 155 patients victimes d'un traumatisme cranio-cérébral sévère, a été publiée (DECRA) [13]. Après épuisement des mesures thérapeutiques conventionnelles, les patients avec une élévation de la PIC >20 mm Hg durant plus de 15 minutes ont fait l'objet d'une craniectomie décompressive bifronto-temporo-pariétale bilatérale. Les patients du groupe traités par craniectomie décompressive ont certes montré une diminution de la PIC et une plus courte durée de séjour en soins intensifs, mais ils présentaient un risque accru de devenir défavorable (rapport de cotes 2,21; IC à 95% 1,14–4,26; $p = 0,02$). La mortalité à 6 mois était comparable dans les deux groupes (19% dans le groupe avec craniectomie décompressive versus 18% dans le groupe avec traitement standard). Pour cette étude, les aspects suivants sont discutés de manière controversée:

- Sur 3478 patients, seuls 155 patients ont été randomisés sur une période de 7 ans. Ainsi, les conclusions valent uniquement pour une sous-population très sélectionnée.
- Face à une élévation de la PIC relativement modeste et de courte durée, qui aurait fait l'objet d'un traitement conservateur dans de nombreux centres, l'approche chirurgicale adoptée dans cette étude, à savoir la craniectomie décompressive bifronto-temporo-pariétale bilatérale, est remise en cause, car considérée comme trop agressive.

Perspectives

Aquaporines

Au cours de ces dernières années, les aquaporines (AQP), qui sont des canaux hydriques au niveau des membranes cellulaires, ont fait l'objet de recherches intensives dans des expériences chez l'animal réalisées à la fois dans des conditions physiologiques et dans le cadre de différentes affections [14]. Elles constituent une famille de protéines, dont le sous-type AQP1 est principalement impliqué dans la production de LCR, le sous-type AQP4 intervient dans les mouvements d'eau et le sous-type AQP9 fait office de transporteur d'eau et de glycérol impliqué dans la régulation de l'équilibre énergétique des cellules cérébrales. L'expression de l'AQP1 dans les astrocytes serait accrue suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale. L'AQP4 contribue au développement de l'œdème cérébral post-ischémique. Le degré d'expression de l'AQP4 est corrélé avec l'étendue de l'œdème cérébral. Les AQP corroborent que la compréhension tradition-

nelle de l'œdème cérébral ischémique en tant que forme mixte à dominante cytotoxique initiale et dominante vasogénique ultérieure ne correspond pas aux mécanismes physiopathologiques réels bien plus complexes. L'administration précoce de médicaments qui inhibent l'expression ou la fonction de l'AQP4 pourrait être d'une grande utilité clinique à l'avenir.

La PIC, paramètre de substitution?

La *Brain Trauma Foundation* recommande le monitoring de la PIC chez les patients présentant un traumatisme crânio-cérébral sévère (GCS <9) et une tomodensitométrie pathologique, en avançant l'argument que la présence et la sévérité d'une hypertension intracrânienne ne peuvent pas être évaluées par le seul biais de clichés radiologiques et que des mesures thérapeutiques peut-être pas indiquées pour abaisser la PIC sont associées à un taux élevé d'effets indésirables et à des coûts considérables (www.braintrauma.org). Une étude américaine soutenue par le *National Institute of Health* et réalisée en Bolivie et en Equateur a fait l'objet de discussions particulièrement intensives et controversées au cours de ces derniers mois [15]. Etant donné que les six centres ne disposaient pas d'un monitoring de la PIC et ont conduit le traitement de l'hypertension intracrânienne sur la base des résultats de la tomodensitométrie, le comité d'éthique de Washington et les comités d'éthique locaux ont validé un plan d'étude prospectif et contrôlé (traitement de l'hypertension intracrânienne avec ou sans monitoring; en l'absence de monitoring, traitement basé sur l'examen clinique et sur les résultats de la tomodensitométrie). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le critère d'évaluation primaire combiné (temps de survie, durée des troubles de la conscience, devenir fonctionnel à 3 et 6 mois, ainsi que statut neuropsychologique après 6 mois) et concernant la mortalité et la durée de séjour en unité de soins intensifs.

En dehors des discussions éthiques médicales et sociales, l'étude soulève les questions suivantes:

1. Les résultats de l'étude conduite en Bolivie et en Equateur sont-ils transposables aux patients en Europe et en Suisse? Les concepts fondamentaux de médecine intensive doivent être appliqués dans les six centres; or, en raison d'une prise en charge médicale insuffisante durant la phase de pré-hospitalisation, de nombreux patients victimes d'un traumatisme crânio-cérébral avec lésions gravissimes n'atteignent pas les hôpitaux. A l'issue du traitement aigu, il n'existe pas de cliniques de réhabilitation ni d'autres traitements médicaux sophistiqués, qui influencent considérablement le devenir à long terme.
2. La valeur seuil de PIC, qui est établie à 20 mm Hg et à partir de laquelle des mesures thérapeutiques sont initiées, est-elle judicieuse? Les valeurs de PIC à la limite de l'hypertension intracrânienne conduisent-elles à une prise en charge trop agressive (étude DECRA)?
3. Les mesures thérapeutiques, appliquées d'après les recommandations de la *Brain Trauma Foundation*, sont-elles efficaces en termes de bénéfices et de risques?

4. La PIC est-elle le bon paramètre de substitution en fonction duquel nous devons baser le traitement? En fonction du tableau clinique, les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'un œdème cérébral et d'une élévation de la PIC sont spécifiques et particulièrement complexes, de sorte que la PIC, bien qu'elle soit très accessible et facile à mesurer, ne puisse pas à elle seule, et en tant que phénomène tardif, être considérée comme unique paramètre de substitution. La microdialyse cérébrale, le monitoring de la pression partielle en O₂ au niveau intraparenchymateux et les méthodes de mesure du débit sanguin cérébral permettent depuis peu et permettront encore davantage à l'avenir d'acquérir une meilleure compréhension du métabolisme, de l'oxygénation et de l'hémodynamique du cerveau, et ce afin d'employer de manière plus ciblée les mesures visant à traiter les œdèmes cérébraux et l'hypertension intracrânienne.

Remerciements

Je remercie tout particulièrement pour ses conseils le Dr Hanspeter Fuhrer, spécialiste en médecine interne FMH, dont le cabinet est basé à Zurich.

Correspondance:

Prof. Emanuela Keller
 UniversitätsSpital Zürich
 Frauenklinikstrasse 10
 CH-8091 Zürich
[emanuela.keller\[at\]usz.ch](mailto:emanuela.keller[at]usz.ch)

Références

- 1 Ropper AH. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med*. 2012;367(8):746–52.
- 2 Sandercock PA, Soane T. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(9):CD000064.
- 3 Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005(1):CD000196.
- 4 Phongsamran PV, et al. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs*. 2010;70(9):1131–48.
- 5 Diringer MN. New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(2):77–82.
- 6 Robertson C. Every breath you take: hyperventilation and intracranial pressure. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2004;71 Suppl 1:S14–5.
- 7 Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. 12:CD000033.
- 8 Hemmen TM, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010;41(10):2265–70.
- 9 Kollmar R. *Therapeutic Hypothermia Principles, indications, practical application.*, ed. U.–M.V. AG2012, Bremen, London, Boston.
- 10 McIntyre LA, et al. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults. *JAMA*. 2003;289(22):1.
- 11 Vahedi K, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):215–22.
- 12 Hofmeijer J, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multi-centre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):326–33.
- 13 Cooper, D.J., et al., Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1493–502.
- 14 Badaut J, Ashwal S, Obenaus A. Aquaporins in cerebrovascular disease: a target for treatment of brain edema? *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(6):521–31.
- 15 Chesnut RM, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2471–81.