# Aktueller Stand und neue Ansätze in der Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks

Emanuela Keller
Neurointensivstation, UniversitätsSpital, Zürich

## Quintessenz

- Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu Hirnödem und zum Anstieg des intrakraniellen Drucks führen, sind bei den einzelnen Krankheitsbildern spezifisch und äusserst komplex.
- Die Datenlage ist aktuell vor allem bezüglich der dekompressiven Kraniektomie und der therapeutischen Hypothermie nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma und ischämischem Schlaganfall im Fluss. Einzelne positive Resultate prospektiv kontrollierter Studien liegen vor.

Der Inhalt des Hirnschädels setzt sich aus den nicht-kompressiblen Komponenten Gehirn, zerebrales Blutvolumen (Cerebral blood volume, CBV) und Liquor cerebrospinalis zusammen. Raumfordernde Prozesse führen nach Ausschöpfung der intrakraniellen Kompensationsmechanismen (z.B. Reduktion der Liquorproduktion, Verminderung des CBV) zu einer intrakraniellen Drucksteigerung (Monroe-Kellie-Doktrin). Beim Anstieg des intrakraniellen Drucks (intracranial pressure, ICP) >50 mm Hg kann der zerebrale Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure, CPP), die Differenz des mittleren arteriellen Blutdrucks und des ICP, nicht mehr aufrechterhalten werden. Es kommt durch eine globale zerebrale Ischämie zur zusätzlichen Schädigung von Hirnarealen [1].

Unter dem ICP versteht man definitionsgemäss den supratentoriellen Liquordruck, das heisst den Druck in den Seitenventrikeln und im Subarachnoidalraum über der Grosshirnkonvexität. Diese Definition mit der Vorstellung eines global einheitlichen ICP stellt aber eine Vereinfachung der intrakraniellen Drucksituation dar. Der Schädelraum ist durch Falx, Tentorium etc. in weitere, verschiedene halbgeschlossene Kompartimente unterteilt, so dass je nach Art und Lokalisation einer Raumforderung die Druckwerte in den verschiedenen Hirnregionen voneinander abweichen. Daraus folgen komplexe intrakranielle Translations- und Torsionsbewegungen von Hirnarealen, die das frühzeitige Auftreten von Massenverschiebungen mit Herniationssyndromen bei einer schlechten Sensitivität des ICP-Monitorings zum Beispiel bei infratentoriellen Raumforderungen erklären.

Mit Ausnahme des Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertension) beruhen ICP-Anstiege nach herkömmlicher Ansicht entweder auf einer Hirnschwellung infolge vasogenem (defekte Blut-Hirn-Schranke) oder zytotoxischem Hirnödem (intrazelluläre Wasserakkumulation), einer zusätzlichen Raumforderung (Tumor, Blutung) oder einer Liquor-Zirkulations- bzw. Resorptionsstörung.

Emanuela Keller

Die Autorin hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

## Therapie der intrakraniellen Hypertension

Neben allgemeinen intensivmedizinischen Massnahmen zur Vermeidung sekundärer Hirnschädigungen (Intubation und Sedation bei verminderter Bewusstseinslage und Aspirationsgefahr, Vermeidung von Hypoxie und Hyperkapnie, Fiebersenkung, Aufrechterhaltung des CPP sowie von Normovolämie, Normoglykämie und normalen Serum-Elektrolyten) richtet sich die ICP-Therapie wenn möglich nach der Ätiologie der intrakraniellen Hypertension (Hämatom-Evakuation, Tumorresektion, Liquordrainage bei Hydrocephalus). Das vasogene Hirnödem bei einem Tumor oder Abszess lässt sich bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke spezifisch durch Steroide behandeln. Diese sind aber nicht wirksam beim Schädel-Hirn-Trauma (SHT) oder ischämischen Schlaganfall [2, 3]. Die Therapie beim generalisierten Hirnödem bei hepatischer und nicht-zirrhotischer hyperammoniämier Enzephalopathie richtet sich trotz komplexer multifaktorieller Pathophysiologie spezifisch auf die Senkung des Ammoniaks durch diätetische Massnahmen, nicht-absorbierbare Disaccharide (Laktulose) oder antimikrobielle Agentien (Neomycin, Metronidazol, Vancomycin, Rifaximin) [4].

Bei Erkrankungen mit einem lebensbedrohlichen ICP-Anstieg durch ein schweres, generalisiertes Hirnödem, wie es bei einem schweren SHT, einer schweren aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (aSAB) oder einem raumfordernden Media-Territorealinfarkt auftritt, fehlen allerdings kausale Therapieansätze. Die unspezifischen Therapiemassnahmen können unterteilt werden in

1. Antiödematös wirksame Ansätze (Osmotherapie, therapeutische Hypothermie),
2. Ansätze, die durch eine Verringerung des CBV den ICP reduzieren (Verbesserung des venösen Rückflusses, alkalinisierende Substanzen, Barbiturate),
3. Rein druckentlastende Massnahmen (dekompressive Kraniektomie).

Im Folgenden sollen der aktuelle Stand und ausführlich neue Therapieansätze aufgezeigt werden.

## Aktueller Stand und Neuerungen der letzten Jahre

### Osmotherapie

Mannitol und Natrium werden an der Blut-Hirn-Schranke reflektiert. Die Reflexionskoeffizienten betragen für Mannitol 0,9 und für Natrium 1,0, was einer nahezu resp. vollständigen Reflexion entspricht. Dadurch wird ein osmotischer Gradient über der Blut-Hirn-

Schranke aufgebaut, und es wird Flüssigkeit aus dem Extra- und Intrazellulärraum nach intravasal verschoben. Der innert Minuten auftretende rasche ICP-senkende Effekt der Osmotherapeutika soll auf einem weiteren Wirkungsmechanismus mit Reduktion der Blutviskosität und reflektorischer Vasokonstriktion beruhen [1].
In den letzten Jahren wurden einerseits immer häufiger hypertone NaCl-Lösungen gegenüber Mannitol bevorzugt, andererseits wurde diskutiert, ob hypertone NaCl-Lösungen nicht kontinuierlich zur Aufrechterhaltung eines stabilen hyperosmolaren Zustands verabreicht werden sollen [5]. Vergleichsstudien mit geringen Fallzahlen zeigen aber weder eine bessere Wirksamkeit hypertoner NaCl-Lösung gegenüber Mannitol noch einen Benefit einer kontinuierlichen Verabreichung hypertoner NaCl-Lösung über Tage [5]. Adaptive Mechanismen der Zellen (Anstieg der intrazellulären Elektrolyte, Akkumulation organischer und idiogener Osmole) scheinen das Aufrechterhalten eines osmotischen Gradienten mit anhaltend dehydrierendem Effekt des Hirnparenchyms zu verhindern.

Unter dem ICP versteht man definitionsgemäss den supratentoriellen Liquordruck, das heisst den Druck in den Seitenventrikeln und im Subarachnoidalraum über der Grosshirnkonvexität

Bezüglich Nebenwirkungen zeigt Mannitol gegenüber hypertoner NaCl-Lösung den Nachteil, dass die induzierte osmotische Diurese unter engmaschiger Bilanzierung mit Flüssigkeitssubstitution kompensiert werden muss. In grossen Mengen ist Mannitol zudem nephrotoxisch. Weil die hirndrucksenkende Wirkung theoretisch an eine intakte Blut-Hirn-Schranke und eine intakte Autoregulation gebunden ist, wurde postuliert, die osmotische Flüssigkeitsverschiebung laufe bevorzugt in gesunden und nicht in ödematösen Hirnregionen ab, so dass möglicherweise Massenverschiebungen von Hirnarealen begünstigt werden können. Zudem kann ein Absetzen der Osmotherapie mit Verlust oder gar Umkehr des osmotischen Gradienten durch die zellulären Anpassungsmechanismen zu einer inversen Wasserverschiebung mit «Rebound-Ödem» führen [5]. Diese möglichen negativen Effekte wurden bis anhin zwar klinisch nie nachgewiesen, lassen aber von einer Empfehlung als Prophylaxe abraten.

### Hyperventilation und Buffer-Lösungen

Durch die Reduktion des $PaCO_2$ lässt sich ein erhöhter ICP innerhalb von Minuten senken. Die Hyperventilation ist allerdings mit einer Verminderung des zerebralen Blutflusses (cerebral blood flow, CBF) verbunden. Prolongierte Hyperventilation sollte auf jeden Fall in Phasen vermieden werden, während deren der CBF kritisch erniedrigt sein kann (erste 24 Stunden nach SHT und aSAB, Vasospasmus-Phase nach aSAB). Ein erweitertes zerebral-hämodynamisches Monitoring (intraparenchymatöser $O_2$-Partialdruck, $O_2$-Sättigung im Bulbus V. jugularis [$SjO_2$]) wird bei längerer Anwendung empfohlen [6].
Seit den 90er Jahren wurden keine neuen Studien bezüglich der Anwendung von Tris-hydroxy-methylaminomethane (THAM) publiziert. THAM soll auf die Gefässwand direkt vasokonstriktiv wirken und dadurch den ICP senken. Bei therapieresistenten ICP-Anstiegen kann THAM bei beatmeten Patienten und normaler Nierenfunktion als Bolus von 1 mmol/kg KG und bei erfolgreicher ICP-Senkung via Perfusor 0,25 mmol/kg KG/h mit einem Ziel-pH-Wert von 7,5–7,55 fortgesetzt verabreicht werden.

### Barbiturate

Barbiturate reduzieren den zerebralen Metabolismus. Direkt und Metabolismus-gekoppelt nehmen dabei CBF, CBV und ICP ab. Barbiturate erhöhen den intrazellulären pH und wirken als Fänger von freien Radikalen. Allerdings wird die Barbiturattherapie durch Kreislaufregulationsstörungen, schwere Infekte und Elektrolytstörungen kompliziert. Kardiodepression und Vasoplegie erfordern ein erweitertes Kreislaufmonitoring, Volumensubstitution und oft zusätzliche Unterstützung mit Vasopressoren in höheren Dosen, um den CPP aufrechtzuerhalten. Eine kürzlich publizierte Cochrane-Datenanalyse bei SHT-Patienten zeigte zwar positive Effekte auf den erhöhten ICP, aber keine Verbesserung des Outcomes [7]. In den letzten Jahren wurden keine kontrollierten Studien bei Nicht-Trauma-Patienten publiziert. Bei Patienten jüngeren Alters kann das Barbituratkoma bei therapierefraktären ICP-Anstiegen unter stabilen Kreislaufverhältnissen in Einzelfällen zur Anwendung kommen.

### Hypothermie

Als neuroprotektiver Therapieansatz besteht in der Anwendung der therapeutischen Hypothermie höchste Evidenz bei Patienten nach Herzkreislaufstillstand wegen Kammerflimmerns und bei der perinatalen Asphyxie. Trotz zahlreichster tierexperimenteller Studien ist die klinische Datenlage bezüglich prospektiver kontrollierter Studien bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall spärlich [8]. Aktuell werden die Studien ICTUS 2/3 in Europa und den USA sowie Euro-HYP 1 in Europa, letztere bei wachen Patienten, durchgeführt.
Bei Patienten mit schwerem SHT liegen bis heute acht Metaanalysen zur therapeutischen Hypothermie vor [9]. Sämtliche darin enthaltenen kontrollierten Studien werden allerdings wegen qualitativer Mängel kontrovers diskutiert. Ein Trend zumindest für verringerte Mortalität und verbessertes neurologisches Outcome bei einer Hypothermiedauer >48 Stunden und kontrollierter, langsamer Wiedererwärmung über 24 Stunden wurde gezeigt [10]. Die aktuell laufenden Studien zur prophylaktischen Hypothermie (POLAR RCT) und titrierten Hypothermie (Eurotherm3235trial) zur ICP-Reduktion werden weiteren Aufschluss geben.
Bei weiteren Erkrankungen, die mit Sekundärischämien einhergehen, liegen einzelne positive Fallserien vor wie bei schwerster aSAB, intraparenchymatöser Blutung und spinalem Trauma. Ein kürzlich erschienenes Buch stellt die aktuelle Evidenz der therapeutischen Hypothermie bei den einzelnen Krankheitsbildern dar [9].

### Dekompressive Kraniektomie

Für die dekompressive Kraniektomie (decompressive craniectomy, DC) liegen einzelne positive Resultate bei

retrospektiven Fallserien von Patienten mit aSAB oder schwerer Sinusvenenthrombose vor. In den letzten Jahren wurden prospektive kontrollierte Studien beim ischämischen Schlaganfall und bei SHT publiziert.

Nach einzelnen positiven Fallserien wurde 2007 in einer gepoolten Analyse von drei europäischen kontrollierten Studien gezeigt, dass Patienten mit raumforderndem Media-Territorialinfarkt, Alter zwischen 18 und 60 Jahren und einem NIHSS >15 von einer dekompressiven Hemikraniektomie innerhalb von 48 Stunden profitieren [11]. 93 Patienten der abgeschlossenen Studien DECIMAL und DESTINY und der damals noch laufenden Studie HAMLET wurden ausgewertet. Nicht nur die Überlebensrate war bei den mittels DC behandelten Patienten höher (78 gegenüber 29%), sondern die Patienten der Behandlungsgruppe überlebten signifikant häufiger mit einem geringeren Behinderungsgrad (modified Ranking Scale [mRS] ≤4 bei 75 gegenüber 24%; mRS ≤3 bei 42 gegenüber 21%). Das Risiko eines Überlebens mit schwerer Behinderung (mRS 5) war nicht erhöht. Die abgeschlossene HAMLET-Studie bei 64 Patienten und chirurgischer Dekompression innerhalb von 96 Stunden zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Mortalität (absolute Risikoreduktion um 38%), jedoch keine Verbesserung des funktionellen Outcomes [12].

Obwohl damit die Wirksamkeit der frühen DC innerhalb von 48 Stunden bei Patienten unter 60 Jahren dokumentiert ist, bleiben im klinischen Alltag relevante Fragen offen, denn zahlreiche Patienten mit raumforderndem Mediainfarkt sind älter als 60 Jahre. Es bleibt unklar, welche von einer DC profitieren können. Sollen Patienten am 3. oder 4. Tag, ohne dass eine verminderte Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes gezeigt werden konnte, nichtsdestotrotz im Sinne einer lebensrettenden Massnahme dekompressiv kraniektomiert werden? Entspricht ein gutes funktionelles Outcome Zufriedenheit und guter Lebensqualität von Patienten? Die gepoolte Datenanalyse zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit der dekompressiv Kraniektomierten, langfristig auf fremde Hilfe angewiesen zu sein (mRS 4), um das Zehnfache steigt, während sich ein Überleben mit mRS ≤3 «nur» verdoppelt. Das Vorgehen muss im Klinikalltag zusammen mit den Angehörigen entsprechend dem mutmasslichen Willen des Patienten in jedem Einzelfall evaluiert und individuell gewählt werden.

Nach den letzten Richtlinien der «Brain Trauma Foundation» aus dem Jahre 2007 (www.braintrauma.org) sollen ICP-Anstiege >20 mm Hg bei schwerem SHT in erster Linie mittels Osmotherapie, tiefer Analgosedation und Normothermie behandelt werden. Bei therapierefraktärem ICP-Anstieg aufgrund schwerer diffuser Hirnschwellung kann die uni- oder bilaterale DC erwogen werden. In Studien mit historischen Vergleichsgruppen oder retrospektiven Analysen wurde zwar mehrheitlich gezeigt, dass die chirurgische Dekompression zu einer signifikanten ICP-Reduktion führt, es bleibt jedoch unklar, ob dies auch mit einer Verbesserung des Outcomes einhergeht.

Im Jahr 2012 wurde eine prospektive, randomisierte australische Multizenterstudie bei 155 Patienten mit schwerem SHT publiziert (DECRA) [13]. Nach Ausschöpfung konventioneller Therapiemassnahmen wurden Patienten mit ICP-Anstieg >20 mm Hg länger als 15 Minuten bilateral bifrontotemporoparietal dekomprimiert. Es zeigte sich in der DC-Gruppe zwar eine ICP-Reduktion und ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation, es bestand jedoch ein erhöhtes Risiko eines schlechten Outcomes (OR 2,21; 95% CI, 1,14–4,26; p = 0,02). Die Mortalität nach sechs Monaten war in beiden Gruppen gleich (19% DC-Gruppe, 18% Standardtherapie-Gruppe). Die Studie wird unter folgenden Aspekten kontrovers diskutiert:

- Von 3478 Patienten wurden in einer Zeitspanne von sieben Jahren nur 155 Studienpatienten randomisiert. Das heisst, die Schlussfolgerungen gelten für eine sehr ausgewählte Subpopulation.
- Das chirurgische Vorgehen mit bilateraler bifrontotemporoparietaler Dekompression bei einem relativ geringen ICP-Anstieg über kurze Dauer, der an vielen Zentren noch konservativ kontrolliert werden würde, wird als ein «überaggressives» Management in Frage gestellt.

## Ausblick

### Aquaporine

Wasserkanäle in den Zellmembranen, Aquaporine (AQP), wurden in den letzten Jahren tierexperimentell unter physiologischen Bedingungen und bei verschiedenen Krankheitsbildern intensiv untersucht [14]. Sie stellen eine Proteinfamilie dar, wovon die Subtypen AQP1 in der Liquorproduktion, AQP4 bei Wasserverschiebungen und AQP9 als Wasser- und Glycerol-Kanal bei der zellulären Energiebalance im Gehirn die grösste Rolle spielen. Die AQP1-Expression in Astrocyten soll nach aSAB erhöht sein. AQP4 trägt zur Entwicklung des postischämischen Hirnödems bei. Das Ausmass der AQP4-Expression korreliert mit der Ausprägung des Hirnödems. Die AQP untermauern, dass das herkömmliche Verständnis des ischämischen Hirnödems als Mischtyp eines initial dominanten zytotoxischen und später vasogenen Hirnödems nicht den viel komplexeren pathophysiologischen Abläufen entspricht. Die frühzeitige Verabreichung von Medikamenten, welche die AQP4-Expression resp. -Funktion hemmen, könnte in Zukunft von grossem klinischem Nutzen sein.

Das vasogene Hirnödem bei einem Tumor oder Abszess lässt sich bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke spezifisch durch Steroide behandeln; diese sind aber nicht wirksam beim Schädel-Hirn-Trauma oder ischämischen Schlaganfall

### ICP, der Surrogat-Parameter?

Die Brain Trauma Foundation empfiehlt das ICP-Monitoring bei Patienten mit schwerem SHT (GCS <9) und pathologischer Computertomographie mit dem Argument, dass das Vorliegen und Ausmass einer intrakraniellen Hypertension mit dem radiologischen Bild allein nicht abgeschätzt werden kann und allenfalls nicht indizierte ICP-senkende Therapiemassnahmen

mit einer hohen Nebenwirkungsrate und hohen Kosten verbunden sind (www.braintrauma.org). Eine vom National Institute of Health unterstütze amerikanische Studie, durchgeführt in Bolivien und Ecuador, wird in den letzten Monaten äusserst intensiv und kontrovers diskutiert [15]. Da die sechs Zentren nicht über ein ICP-Monitoring verfügten und die ICP-Therapie basierend auf CT-Befunden durchführten, wurde eine prospektiv kontrolliertes Studiendesign (ICP-Therapie mit oder ohne Monitoring, letzteres nach klinischer Untersuchung und basierend auf CT-Befunden) von den Ethikkommissionen in Washington und lokal bewilligt. Es zeigten sich bezüglich des kombinierten primären Endpunkts (Überlebenszeit, Dauer der verminderten Bewusstseinslage, funktionelles Outcome nach 3 und 6 Monaten sowie neuropsychologischer Status nach 6 Monaten) sowie bezüglich Mortalität und Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Ausser medizin- und sozialethischen Diskussionen wirft die Studie folgende Fragen auf:

1. Sind die Resultate der Studien in Bolivien und Ecuador auf Patienten in Europa und der Schweiz übertragbar? Grundkonzepte der Intensivmedizin sollen in den sechs Zentren realisiert werden, wohingegen eine Unterversorgung in der Prähospitalphase dazu führt, dass zahlreiche SHT-Patienten mit schwersten Verletzungen die Spitäler nicht erreichen. Rehabilitationskliniken oder weitere aufwendigere medizinische Behandlungen nach der Akutversorgung, die das Langzeit-Outcome funktionell wesentlich beeinflussen, existieren nicht.
2. Ist der etablierte Grenzwert des ICP von 20 mm Hg, der zu therapeutischen Massnahmen führt, richtig angesetzt? Führen grenzwertig erhöhte ICP-Werte zu einem zu aggressiven Management (DECRA-Studie)?
3. Sind die therapeutischen Massnahmen, durchgeführt nach den Richtlinien der Brain Trauma Foundation, in Bezug auf Nutzen und Risiken effizient?
4. Ist der ICP der richtige Surrogat-Parameter, nach welchem wir unsere Therapie richten? Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu Hirnödem und ICP-Anstieg führen, sind bei den einzelnen Krankheitsbildern spezifisch und äusserst komplex, so dass der ICP, zwar einfach zugänglich und messbar, allein und als spätes Phänomen kaum als einziger Surrogat-Parameter qualifizieren kann. Zerebrale Mikrodialyse, das Monitoring des intraparenchymatösen $O_2$-Partialdrucks und CBF-Messmethoden erlauben es seit kurzem und in Zukunft, ein besseres Verständnis für den zerebralen Metabolismus, Oxygenation und Hämodynamik zu entwickeln, um antiödematöse und ICP-senkende Therapiemassnahmen gezielter einzusetzen.

**Verdankung**

Speziellen Dank an den niedergelassenen Arzt Dr. med. Hanspeter Fuhrer, Facharzt für Innere Medizin FMH, Zürich, für die Beratung.

**Korrespondenz:**

Prof. Dr. med. Emanuela Keller
UniversitäsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
CH-8091 Zürich
emanuela.keller[at]usz.ch

**Literatur**

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 multicentre, 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.