

Hirndruck

Was gibt es Neues?

- Ein Therapieprotokoll, das einen zerebralen Perfusionsdruck von CPP > 60 mmHg aufrechterhält, scheint einem Protokoll, das auf einen intrakraniellen Druck von ICP < 30 mmHg abzielt, überlegen zu sein (**B**); die kritische Untergrenze für den CPP ist noch nicht hinreichend evaluiert. Ein ICP < 25 mmHg sollte der Zielwert sein (**C**).
- Bei raumforderndem Territorialinfarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media senkt eine osteoklastische Trepanation, die innerhalb von 48 Stunden unternommen wird, die Letalität und verbessert die funktionelle Prognose (**A**), vor allem bei Patienten unter 55 Jahren (**B**).
- Die Gabe von Faktor VIIa bei Hirnblutung verbessert die Prognose nicht (**A**).
- Eine über 48 Stunden prolongierte milde Hypothermie erwies sich bei der Behandlung von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma als günstig (**C**).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- **Krisenhafter Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP), z. B. präoperativ:** Empfohlen werden:
 - die Einhaltung der Prinzipien der Allgemeintherapie (**B**),
 - die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) (**A**),
 - eine kurzfristige milde Hyperventilation (paCO₂ 30– 35 mmHg) (**A**),
 - eine Osmotherapie: Mannit-/Sorbit-Bolus (**A**) oder NaCl 7,5% (**A**) oder Tris-Puffer (**A**).
- **Raumfordernder ischämischer Hirninfarkt:** Empfohlen werden:
 - die Einhaltung der Prinzipien der Allgemeintherapie (**B**),
 - die Aufrechterhaltung des CPP (**A**),
 - eine Osmotherapie mit Glycerin (**A**), dem Mannit unterlegen erscheint (**B**).
 Glukokortikoide sind ungünstig (**A**), eine tiefe Sedierung ist sinnvoll (**B**). Eine Dekompressionskraniotomie bei raumforderndem Kleinhirnininfarkt vor Eintritt einer Hirnstamm(druck)schädigung wirkt sich insgesamt prognostisch günstig aus (**A**), bei „malignem“ Territorialinfarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media senkt sie die Krankenhausletalität (**A**). Die induzierte milde Hypothermie befindet sich noch im experimentellen Stadium (**C**).
- **Zerebrale Massenblutung:** Empfohlen werden:
 - die Einhaltung der Prinzipien der Allgemeintherapie (**B**),
 - die Aufrechterhaltung des CPP (**B**),
 - die Evakuation (**B**) außer bei hypertensiver Stammganglienblutung (**B**).
 Glukokortikoide sind – bei schwacher Datenlage – prognostisch ungünstig und deshalb nicht indiziert (**B**). Mannit hat einen deutlichen Nutzen, wenn es vor der OP einer (traumatischen)

Blutung gegeben wird (A); ohne nachfolgende Operation ist dieser Nutzen geringer (C). Die Gabe von Faktor VIIa innerhalb von 4 Stunden nach Blutungsereignis verbessert die Prognose nicht (A).

- **Epi- und subdurale Hämatome:** Chirurgische Ausräumung/Evakuierung ist sinnvoll (A).
- **Liquoraufstau:** Liquordrainage ist sinnvoll (A).
- **Hypoxisch-ischämische (globale) Hirnschädigung:** Glukokortikoide, Barbiturate und Hyperventilation sind eher ungünstig (B). Milde Hypothermie (32– 34 °C) über 12– 24 Stunden (nach Kammerflimmern) wird empfohlen (A).
- **Schädel-Hirn-Trauma:** Empfohlen werden:
 - die Einhaltung der Prinzipien der Allgemeintherapie (B),
 - die Aufrechterhaltung des CPP (A).

Glukokortikoide sind kontraindiziert (A). Hyperventilation ist in den ersten 24 Stunden schädlich (A), danach fraglich nützlich (C). Eine tiefe Sedierung wirkt zwar hirndrucksenkend (B), verbessert metaanalytisch allerdings die Prognose nicht (B). Bei sonst therapierefraktärem ICP wird die Mannitinfusion empfohlen (A). Unter den Osmotherapeutika ist Mannit Mittel der ersten Wahl (A), es wirkt besser als Barbiturat (B) und scheint die Letalität bei Anwendung einer mittels Druckmessung gesteuerten Indikation zu senken (B). 10% NaCl half noch bei „Mannit-Versagern“ den intrakraniellen Druck zu senken (B). Eine induzierte milde Hypothermie über mindestens 48 Stunden scheint günstig (C). Die Dekompressionskraniotomie kann nicht generell empfohlen werden (C).

Ziele der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung erhöhten intrakraniellen Drucks bei verschiedenen intensivmedizinisch relevanten Erkrankungen. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und abgestimmt mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie in der AWMF (www.leitlinien.net) und der Brain Trauma Foundation (www.trauma.org/neuro/) sowie der Cochrane-Datenbank.

Diese Leitlinie wendet sich an intensivmedizinisch tätige Ärzte.

Definition

Der intrakranielle Druck („intracranial pressure“, ICP) ist der Druck, der innerhalb des Schädels besteht. Er entspricht dem Druck, der aufgewendet werden muss, um das Heraustreten von Liquor über eine Punktionskanüle aus dem Liquorraum in horizontaler Körperlage zu verhindern. Der normale ICP liegt unter 15 mmHg.

Eine Steigerung des intrakraniellen Drucks tritt ein, wenn sich eines der intrakraniellen Kompartimente innerhalb des starren Schädels (1500– 1700 ml Binnenvolumen, davon ca. 80% Hirnparenchym und jeweils ca. 10% Liquor und Blut) vergrößert. Eine akute Steigerung des intrakraniellen Drucks ist immer lebensbedrohlich.

Pathologische Bedingungen, die zu einer Steigerung von intrakraniellm Volumen und Druck führen

Parenchymatöses Kompartiment

- Raumfordernder Prozess (Prototyp: intrakranielle Blutung, Tumor)
- Ödem
 - Zytotoxisch = intrazellulärer Hydrops (Prototyp: Hirninfarkt)
 - Vasogen = Vergrößerung des Extrazellulärraums (Prototyp: Entzündung, Trauma)
 - Interstitiell (Prototyp: Liquordiapedese bei Liquordruckerhöhung)

Liquorraum

- Hydrocephalus malresorptivus (Prototyp: Meningitis, Subarachnoidalblutung)
- Hydrocephalus occlusus (Prototyp: Kleinhirnläsion, Subarachnoidalblutung)
- Venöse Druckerhöhung (Prototyp: Jugularvenenobstruktion)

Blutkompartiment

- Arteriell (Prototyp: hypertensive Krise, posttraumatische Hyperperfusion)
- Venös:
 - Sinus-Venen-Thrombose
 - Kopftieflage, kardiale Einflusstauung

Bei den meisten Hirnerkrankungen treten gleichzeitig oder stadienhaft nacheinander mehrere dieser Bedingungen auf. Bei einem schweren Schädel-Hirn-Trauma z. B. kann sich ein erhöhter Druck auf mehreren Wegen entwickeln: Eine Kontusionsblutung kann raumfordernd wirken, es entwickelt sich neben einer möglichen Zunahme der Blutung nach initialer Hypo- eine Hyperperfusion. Die Kontusion geht mit einem vasogenen Ödem einher, das zu einer Verlegung von Liquorabflusswegen führen kann.

Pathophysiologie

Die Monroe (1783)-Kellie (1824)-Doktrin sagt aus, dass eine Volumenzunahme eines der genannten Kompartimente nur durch Volumenabnahme eines anderen Kompartiments kompensiert werden kann. Wenn das Volumen eines der Kompartimente aufgrund eines pathologischen Prozesses zunimmt, so resultiert eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Dabei folgt die Druck-Volumen-Beziehung einer exponentiellen Kurve, weil das zunehmende Volumen zunächst noch durch Reserveräume kompensiert werden kann.

Den wichtigsten Reserveraum stellt das Liquorkompartiment dar. Bereits unter physiologischen Bedingungen (Valsalva, Defäkation) kommt es zu kurzfristigen Liquordruckanstiegen (sogar bis zu 80 mmHg), weil sich ein erhöhter venöser Abflusswiderstand unmittelbar überträgt. Bei

Volumenvermehrung anderer Kompartimente sind die Ventrikel und Zisternen von außen komprimierbar. Unter der Voraussetzung freier Liquorabflusswege dient in beiden Fällen der spinale Subarachnoidalraum als Puffervolumen für den Liquor. Sind die Abflusswege verlegt, dann sinkt zwar bei Liquordrücken über 8,5 mmHg die Produktionsrate ab, aber die Liquorresorption kann bei gestörtem Abfluss nicht genügend stark zunehmen, um die Ventrikel zu entleeren.

Auch das Gefäßsystem stellt einen Reserveraum dar. Insbesondere das venöse System lässt sich komprimieren. Der Druckgradient zwischen Liquor und venösen Blutleitern nimmt bei Oberkörper-Kopf-Erhöhung zu. Dagegen können bestimmte intensivmedizinische Maßnahmen den venösen Abstrom maßgeblich erschweren, z. B. Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck oder ein V.-jugularis-Katheter, insbesondere bei Hypoplasie oder Verschluss der kontralateralen Halsvene.

Im arteriellen System des Gehirns kann das Blutvolumen mit unmittelbarer Auswirkung auf den zerebralen Perfusionsdruck („ cerebral perfusion pressure“ , CPP) und auf den ICP reguliert werden. Der stärkste Regulator ist der CO₂-Partialdruck. Eine ausgeprägte Hypokapnie kann das intrakranielle (nicht das intraarterioläre!) Blutvolumen um bis zu 70 ml vermindern. Allerdings birgt eine durch überwiegend arterioläre Kaliberreduktion induzierte Gefäßeinengung wie auch eine arterielle Kompression von außen das Risiko einer Ischämie. Umgekehrt wirkt eine Hyperkapnie drucksteigernd über Gefäßdilataion und Blutvolumenerhöhung.

Sind die Reserveräume aufgebraucht, dann steigt der ICP exponentiell an. Je rascher eine pathologische Volumenzunahme erfolgt, desto geringerer Mengen bedarf es, um zu klinisch kritischen Druckerhöhungen zu führen; im perakuten Fall können aus normalen Vorbedingungen heraus bereits 6– 10 ml zu einer Druckerhöhung auf über 20 mmHg führen. Bei chronischen raumfordernden Hirnläsionen dagegen sehr viel größere zusätzliche intrakranielle Volumina klinisch toleriert.

Jede Druckerhöhung führt mechanisch zu einer lokalen bzw. generellen Absenkung des CPP. Der CPP berechnet sich aus der Differenz von mittlerem arteriellem Druck („ mean arterial pressure“ , mAP) minus ICP (bezogen auf das Foramen Monroi). Als Zielgröße zur Gewährleistung einer ausreichenden Hirndurchblutung wird ein CPP von 60, möglichst über 70 mmHg im Allgemeinen angestrebt (↑). Fällt der CPP ab, so besteht das Risiko zur Entwicklung einer sekundären ischämischen Hirnschädigung. Diese führt bei konsekutiv zunehmendem zytotoxischem Ödem wiederum zu einer Druckerhöhung und senkt bei fokaler Volumenvermehrung den perifokalen CPP weiter ab (Ausbreitung).

Symptomatik

Die „ Hirndruck“-Symptomatik resultiert nicht nur aus der Höhe des ICP und der Geschwindigkeit, mit der diese Erhöhung eintrat, sondern auch aus der Lokalisation des ursächlichen fokalen Prozesses („ Raumforderung“), der zunächst nur ein fokal-neurologisches Defizit zuzuordnen ist. Zu den läsionseigenen neurologischen Symptomen treten dann die sekundären Ausfälle hinzu, die durch

Verlagerung und damit Kompression von Hirngewebe verursacht werden:

- Bei einseitigen parietalen Läsionen kommt es zuerst zu einer subfalxialen Herniation des Gyrus cinguli mit frühzeitiger Kompression der A. cerebri anterior.
- Bei temporalen Läsionen herniiert zunächst der Uncus transtentoriell mit frühzeitigen ipsilateralen Mittelhirnzeichen, Kompression des N. oculomotorius und unter Umständen auch der A. cerebri posterior.
- Bei globalen oder beidseitigen supratentoriellen Druckerhöhungen kommt es zur zentralen rostrakaudalen transtentoriellen Herniation von Dienzephalon und Mittelhirn.

Final entsteht in allen Fällen eine letale Einklemmung im Hinterhauptsloch. Klinisch ist diesem Ablauf die in **Tabelle 1** aufgeführte progrediente Symptomatik zuzuordnen.

Klinische Zeichen eines zunehmenden intrakraniellen Drucks korrelieren oft nicht mit den Befunden der intrakraniellen Druckmessung (s. u.) oder mit den Momentaufnahmen der bildgebenden Verfahren (↑). Auch ein sog. „Druckpuls“ (Bradykardie) ist kein Frühzeichen eines erhöhten ICP, sondern ein präfinales Spätzeichen im Bulbärhirnsyndrom.

Tabelle 1 Typische progrediente Symptomatik

ICP (mmHg)	Symptomatik bei akuter Drucksteigerung
20– 30	Kopfschmerz und Somnolenz Übelkeit und Erbrechen („ im Schwall“) Psychosyndrom
30– 40	Sopor → Koma
40– 50	Akut lebensbedrohlich (↑↑) Koma mit Cheyne-Stokes-Atmung, Weite lichtstarre Pupille(n) Koma mit Strecksynergismen und Atemlähmung
> 50	Nach 30 Minuten Hirntodsyndrom (↑↑)

Messverfahren für den ICP

Welche Messmethode Anwendung findet, hängt ab von Läsionsart, Läsionsort (und Verfügbarkeit). Für die direkte Druckmessung stehen im Liquorraum Drainagekatheter mit internem/externem Druckaufnehmer zur Verfügung. Alternativ können intraparenchymatöse und epidurale

Druckmesssysteme benutzt werden. Die Veränderung des Pulsatilitätsindex der intrakraniellen dopplersonographischen Flusskurven kann zwar einen Eindruck vom aktuellen ICP vermitteln, ist aber nur schwach mit dem aktuellen Druck korreliert (↑). Intraparenchymatöse Sauerstoffmesssonden und die Messung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung wie auch die zerebrale Mikrodialyse erlauben zusätzliche Aussagen über die Hirnblutoxigenierung und den metabolischen Zustand des Parenchyms. Letzterer kann unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen mit dem ICP korrelieren (↑).

Nutzen von Messungen

Eine allgemein „beste“ Messmethode gibt es nicht (↑). Es ist eine grundsätzliche Frage bei jeder Messung, ob der Ort der Messung auch den Ort widerspiegelt, an dem sich die Druckerhöhung kritisch auswirkt. Insbesondere bei Herniationen und bei Läsionen in der hinteren Schädelgrube ist das in der Regel nicht der Fall. Für Ventrikeldruckmessung (Goldstandard), epidurale und intraparenchymatöse Sonden konnten bisher zwar Empfindlichkeit, Spezifität, Validität und Verlässlichkeit bei wiederholten Untersuchungen in jeweils unterschiedlichem Ausmaß gezeigt werden, nicht aber, ob sich eine Messung überhaupt nach evidenzbasierten Kriterien prognostisch effizient auswirkt. Letzteres gilt auch für Sauerstoffmesssonden, jugularvenöse Sauerstoffsättigung und Mikrodialyse (↔). Unklar ist der Stellenwert der leicht verfügbaren transkraniellen Doppler-Sonographie. Es kommt bei ansteigendem ICP zwar zu Pulskurvenveränderungen in den großen Gefäßen, aber meist zu spät, um kritische Drucksteigerungen prognostisch wirksam behandeln zu können (↔) (Saqqar et al. 2007).

Ob eine kontinuierliche Berechnung des CPP (= MAP – ICP) besser zur Therapieführung geeignet ist als die Messung des ICP, ist noch unklar, weil systematische prospektiv-randomisierte Untersuchungen dazu fehlen; retrospektive Ergebnisse und theoretische Überlegungen sprechen aber für eine Therapieführung anhand des CPP (Huang et al. 2007) (↑).

Eine Prognoseverbesserung durch Liquordruckmessung als Basis von Therapieentscheidungen wurde niemals systematisch belegt. Sie liegt aber zumindest bei druckaktivem Hydrozephalus auf der Hand, weil mit einer Ventrikeldrainage gleichzeitig ein erhöhter Druck abgeleitet wird.

Die Indikation für technische Messungen ergibt sich also nur aus den daraus ableitbaren therapeutischen Interventionsmöglichkeiten. Sie ist insbesondere dann zu stellen, wenn der Patient bereits kritisch krank ist und die Hirndrucksymptomatik nicht mehr klinisch beurteilt werden kann, z. B. im Koma oder bei tiefer Sedierung. Bei klinischen Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks kann eine Druckmessung nicht als generelle Routinemaßnahme empfohlen werden (Forsyth et al. 2004) (↔), zumal die klinischen Zeichen oft mehrdeutig und bei primären Hirnstammläsionen ohnehin untauglich sind. Im Einzelfall soll eine therapiesteuernde Druckmessung aber durchaus die Prognose verbessern können (↑) (Wilberger 1996).

Therapiemodalitäten bei erhöhtem intrakraniellm Druck

Allgemeintherapie

Die Indikation zur Intensivüberwachung und -behandlung ergibt sich aus der Bedrohlichkeit einer ICP-Erhöhung und ist auch ohne systematischen Vergleich gegenüber einer Normalstationsbehandlung unmittelbar einleuchtend. Die prognostische Überlegenheit einer Behandlung auf speziellen neurologischen oder neurochirurgischen Intensivstationen gegenüber anderen wurde bisher nur für Hirnblutungen untersucht (\uparrow), wobei die ursächlichen Faktoren für dieses positive Ergebnis nicht definiert sind (Diringer u. Edwards 2001).

Die Prinzipien der metabolischen „brain protection“ sind zu beachten. Auch wenn der Nutzen bei ICP-Erhöhen bisher nicht systematisch evaluiert ist, sprechen pathophysiologische Überlegungen und Befunde analog zu Befunden bei Hirninfarkt empirisch für:

- eine kontrollierte hochnormale arterielle Oxygenierung (\uparrow),
- eine Normoglykämie ($\uparrow\uparrow$) (bei jeder intensivmedizinisch behandelten Erkrankung),
- einen stabilen ausgeglichenen Elektrolyt- und Wasserhaushalt (\uparrow),
- normale Kreatinin- und Harnstoffwerte,

Cave

Erhöhte Serumosmolarität

- Normothermie (\uparrow) (Diringer et al. 2004).

Positive Effekte einer Hyperoxie auf den Hirnstoffwechsel konnten mittels PET bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma nicht nachgewiesen werden (Diringer et al. 2007).

Der venöse Abstrom sollte nicht durch Abknicken des Kopfes behindert werden (\leftrightarrow). Aus dem gleichen Grund wird eine leichte Oberkörperhochlagerung um ca. 30° empfohlen (\leftrightarrow). Diese Empfehlung gilt nicht im Falle eines bedrohlich hohen (> 30 mmHg) ICP und/oder niedrigen Blutdrucks unter der Vorstellung einer dann kritischen Absenkung des CPP. Unter solchen Bedingungen sollte der Oberkörper flach gelagert werden (\leftrightarrow).

Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks

Die Aufrechterhaltung eines hinreichend hohen CPP ist empfehlenswert. Eine große (n= 213) retrospektive Studie fand bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma eine bessere Prognose, wenn die Therapieführung auf einen CPP > 60 mmHg abzielte, gegenüber Protokollen, die auf einen CPP > 70 mmHg oder auf einen ICP < 30 mmHg abzielten (Huang et al. 2007) (\uparrow). Aus den oben genannten pathophysiologischen Überlegungen erscheint der in dieser Studie im Vergleich untersuchte Grenz-ICP von 30 mmHg allerdings bereits hoch, denn bei ICP-gesteuerter Therapie sollte ein Wert von 20– 25 mmHg angestrebt werden (\uparrow) (Brain Trauma Foundation 2007, Jantzen

2007). Es gibt aus einigen Untersuchungen auch Anhaltspunkte dafür, dass ein Ziel-CPP > 60 mmHg nicht erforderlich ist und niedriger (50 mmHg) liegen kann; ein unterer Grenzwert für den notwendigen CPP ist durch kontrollierte klinische Studien aber noch nicht ausreichend belegt.

Als Maßnahmen kommen in Frage:

- Induzierte Hypervolämie mittels kristalloider Lösungen (↑), unter Umständen auch Stärkeinfusion

Cave

Herzinsuffizienz (↔)

- Oberkörper-Kopf-Flachlagerung (↔)
- Kontinuierliche Katecholamin-Infusion

Cave

Akutes Koronarsyndrom und Arrhythmie (↔)

- Reduktion des zentralvenösen Drucks durch Diuretika (↔)
- Möglichst niedriger endexpiratorischer Druck bei Beatmung („best PEEP“-Konzept, d. h. gegenseitige „Titration“ von arterieller Oxygenierung, Blutdruck, venösem Rückstrom) (↑)

Sedierung und Narkose

Wenn eine i. v. Narkose zu einem Koma mit 1:1-Burst-Suppression-EEG führt, reduziert das den metabolischen Bedarf, den intrazerebralen Blutfluss (CBF) und das arterielle Blutvolumen, was zu einem konsekutiven Abfallen des ICP führt (↑↑) (Cormio et al. 1999). Eine tiefere Sedierung bringt keinen weiteren Nutzen (↓), vermutlich weil eine weitere CPP- bzw. CBF-Senkung für das Hirnparenchym gefährlich wird. Ein kontinuierliches EEG-Monitoring ist deshalb sehr sinnvoll (↔). Die Wirksamkeit von Barbituraten und von Propofol auf den ICP ist wahrscheinlich gleichwertig (↔). Ein Vorteil von Barbituraten wird in der zusätzlichen leichten Temperatursenkung vermutet (Ward et al. 1985). Dagegen hat Propofol den Vorteil kürzerer Halbwertszeit, aber bei tagelangem Einsatz den Nachteil rascher Toleranzentwicklung.

Hyperventilation

Eine durch Hyperventilation induzierte Hypokapnie kann durch Vasokonstriktion das arterielle Kompartiment um etwa 0,8 ml/mmHg paCO_2 verkleinern (Diringer u. Dacey 2002). Aufgrund der damit einhergehenden Senkung des CPP und des zerebralen Blutflusses sollte der paCO_2 nicht unter 30 mm Hg gesenkt werden (↑). Daher wird zur Steuerung oft ein Monitoring des Gewebs- pO_2 oder der jugularvenösen O_2 -Sättigung gefordert (↔), ohne dass bisher die prognostische Effizienz dieses Aufwands belegt wurde. Hyperventilation wirkt nur über 4– 6 Stunden drucksenkend (Prien et al. 1984) (↑↑), weswegen sich diese Therapie besonders zur Überbrückung einer Druckkrise anbietet.

Der prognostische Nutzen einer generellen oder längerfristigen Anwendung ist fraglich (\leftrightarrow) (Muizelaar u. Marmarou 1991).

Hyperosmolare Therapie

Hyperosmolare Infusionen führen zur Abnahme eines zytotoxischen Zellhydrops, dehydrieren aber auch gesundes Hirngewebe. Im Falle von Infarkten ist dieser Effekt sogar besonders stark ausgeprägt (Videen et al. 2001). Ein Anstieg der Serumosmolarität um 20 mosmol bis zu 320 mosmol/l senkt den ICP (\leftrightarrow). Bolusgabe über nur wenige (5) Minuten erscheint besonders effektiv (\uparrow) verglichen mit langsamerer Infusion, ggf. ergänzt jeweils durch ein i. v. Diuretikum (Ropper u. Rockoff 1993).

Da mit der applizierten Menge die intrazelluläre Osmolarität auch zunimmt, ist eine prophylaktische Gabe bei noch normalem oder nur grenzwertigem ICP grundsätzlich kontraindiziert ($\downarrow\downarrow$). Eine zu frühzeitige Therapie reduziert die Effizienz durch den Aufbau eines osmotischen Gradienten zu dem Zeitpunkt, an dem man einer kritischen Druckerhöhung entgegenwirken muss. Die Osmotherapie sollte auch nicht nach einem starren Schema erfolgen, sondern gemäß klinischen Befunden oder ICP-Messwerten titriert werden. Zur Vermeidung von Rebound-Effekten erscheint es sinnvoll, die Osmotherapie langsam reduzierend und nicht schlagartig abzusetzen, zumindest wenn bereits über Tage eine erhöhte Osmolarität induziert wurde.

Von den einsetzbaren Substanzen 20% Mannit, 40% Sorbit, Glycerin und 7,5% oder 10% NaCl-Lösung scheint Mannit insgesamt das günstigste Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil zu haben mit einer effektiven Wirksamkeit von 10– 120 Minuten (McGraw et al. 1978). Mannit hat günstige rheologische Eigenschaften, neigt allerdings zur Kumulation, ist metabolisch inert und kann nur renal eliminiert werden. Dies ist relevant, wenn es bei pathologisch durchlässiger Blut-Hirn-Schranke im Hirngewebe abgelagert wird. Sorbit hat dagegen den Vorteil einer geringeren Volumenbelastung, wird zu Fruktose oxidiert und insulinunabhängig verstoffwechselt, kann allerdings bei Fruktoseintoleranz selten einen Schock auslösen. Hypertone NaCl-Lösung wirkt sehr rasch, führt aber zu einer gefährlichen Hypernatriämie. Glycerin wirkt zuverlässig und kann bei guter Schluckfunktion auch oral appliziert werden, hat allerdings einen ausgeprägteren Reboundeffekt (**Tab. 2**).

Tabelle 2 Dosierungsrichtlinien für Osmotherapeutika

Mannit 20%, Sorbit 40%	i. v. Bolus 0,5– 0,75 g/kg KG, 3– 4x täglich
NaCl 7,5%	i. v. Bolus 3 ml/kg KG, bis zu 250 ml/d
Glycerin 10%	Kontinuierlich i. v. 1000– 1500 ml/d
Glycerin 85%	Oral 0,75– 1,0 g/kg KG, 3– 4x täglich

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide mindern ein vasogenes Ödem und haben vielfältige Auswirkungen auf Entzündungsprozesse. Darüber hinaus wirken sie auf das Hirnparenchym insgesamt dehydrierend. Bei Pneumokokkenmeningitis können 4×10 mg Dexamethason über 4 Tage die durch systemische Komplikationen bedingte Letalität senken (Van deBeek u. De Gans 2004) (\uparrow). Es wurde nicht untersucht, ob das auf die Senkung eines erhöhten ICP zurückzuführen ist. Expertenmeinung und offene Studien rechtfertigen eine Glukokortikoidtherapie bei druckaktiven Hirntumoren und Metastasen (siehe dort) ($\uparrow\uparrow$). Obwohl Glukokortikoidgabe jahrelang als eine Standardtherapie bei erhöhtem intrakraniellm Druck galt, haben systematische Untersuchungen zwar die drucksenkende Potenz gezeigt, aber bei vielen Krankheiten wurde wegen der Nebenwirkungen kein prognostischer Nutzen erzielt, insbesondere wegen des Risikos einer Infektverstärkung. Bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten war die Gabe von Glukokortikoiden zur Drucksenkung sogar eindeutig schädlich ($\downarrow\downarrow$) (Poungvarin et al. 1987, Brain Trauma Foundation 2007).

Tris-Puffer

Tierexperimentell und nach einzelnen klinischen Beobachtungen senkt ein Trometamin-(THAM, Trishydroxymethylaminomethan-)Bolus (50 ml TRIS 36,34% i. v.) einen erhöhten ICP sofort und erheblich (\uparrow) (Duthie et al. 1994), am ehesten und überwiegend über Alkalisierung (siehe Hyperventilation); der osmotisch-diuretische Effekt scheint nachrangig. Limitierend ist die induzierte, unter Umständen lebensbedrohliche systemische Alkalose, so dass die Substanz nur in verzweifelten Fällen und nur einmalig eingesetzt werden sollte, z. B. bei kritischer Druckerhöhung unmittelbar vor oder während des Transports zu einer entlastenden Operation (\leftrightarrow).

Liquordrainage

Die Ableitung von ventrikulärem Liquor nach außen ist bei Hydrocephalus occlusus oder malresorptivus eine traditionelle und so offensichtlich effektive Therapie, dass sie niemals systematisch evaluiert wurde (\leftrightarrow). Die Ableitung kann dabei über eine je nach Ursache und vermuteter Persistenz vorübergehende externe Ventrikeldrainage oder interne Dauerableitung erfolgen. Nur im Falle eines vorübergehenden kommunizierenden Hydrozephalus kann auch über einen lumbalen Katheter Liquor abgelassen und damit Druck gesenkt werden. Kontraindikationen sind eine nicht beherrschte Blutungsneigung und eine bereits bestehende Mittellinienverlagerung mit ipsilateral komprimiertem Seitenventrikel (mit weiterer Verlagerung durch Entleerung des kontralateralen Ventrikels). Hauptrisiko ist die häufige, bei längerer Verweildauer fast regelhaft eintretende Infektion des Liquorraums.

Evakuierung und Exstirpation einer akut raumfordernden Läsion

Bei jeder raumfordernden, den ICP deutlich erhöhenden einseitigen supratentoriellen Läsion, bei zerebellärer Läsion oder auch bei beidseitigen epi- und subduralen Hämatomen ist eine operative Entfernung im Grundsatz indiziert. Die ICP-senkende Wirkung solcher traditioneller Verfahren ist unmittelbar einleuchtend. Für eine Operation sprechen eine gut erreichbare Läsion (z. B. epi-/subdurales Hämatom oder Kleinhirnblutung) oder eine unter Beobachtung zunehmende Hirndrucksymptomatik (\uparrow); gegen eine Operation sprechen ein bereits bei Aufnahme bestehendes Bulbärhirnsyndrom mit weiten lichtstarrten Pupillen oder eine chirurgisch nur schwierig erreichbare Lokalisation (z. B. Hirnstamm, Thalamus) (Mendelow et al. 2005). Die Indikation wird so früh wie möglich mit dem neurochirurgischen Konsiliarium gestellt (\leftrightarrow).

Dekompressionskraniotomie

Die dekompressive Trepanation hat bei fokalen raumfordernden Hirnläsionen das Ziel, durch Entfernung von Teilen der Schädeldecke, ggf. ergänzt durch Entfernung von Blut und Gewebe und eine Dura-Erweiterungsplastik, die Richtung des Druckgradienten nach außen statt nach innen wirken zu lassen. Die Komplikationsraten des operativen Eingriffs liegen unter 5% und sind damit akzeptabel (\uparrow). Der günstigste Operationszeitpunkt bei raumfordernden Infarkten ist nicht bekannt. Prospektiv-randomisiert erhobene Frühergebnisse der Trepanation bei großen raumfordernden Medialinfarkten sprechen für eine signifikante Prognoseverbesserung (Jüttler et al. 2007) ($\uparrow\uparrow$). Besonders Patienten unter 55 Jahren scheinen davon zu profitieren (Rabinstein et al. 2006) (\uparrow). Theoretische Überlegungen sprechen für eine möglichst frühzeitige Trepanation, aber im Einzelfall ist es unmöglich vorherzusagen, welcher Patient eine kritische Drucksteigerung entwickeln wird. AEP- und SSEP-Monitoring haben sich für die Indikationsstellung bei raumfordernden Kleinhirnininfarkten nicht bewährt (\downarrow). Im Allgemeinen wird daher die Indikation zu solchen Operationen erst dann gestellt, wenn die klinische Symptomatik zunimmt (insbesondere Eintrübung und Hirnnervenausfälle) und konservative Versuche zur Drucksenkung versagen. Für alle anderen Indikationen liegt das Evidenzniveau für die Dekompressionskraniotomie erheblich niedriger. Kasuistisch wurde die ein- oder zweiseitige Dekompressionskraniotomie bei Temporallappenzephalitis, Schädel-Hirn-Trauma (aktuell prospektive RESCUE- und DECRAN-Studien) (Sahuquillo u. Arian 2006) und vasospastisch bedingter Hirnschwellung nach Subarachnoidalblutung (Schirmer et al. 2007) angewendet (\leftrightarrow).

Hypothermie

Hypothermie senkt den metabolischen Bedarf. Allgemein wird eine Zieltemperatur von 32– 34 °C angestrebt (\uparrow/\leftrightarrow). Die Behandlung ist sehr aufwändig, insbesondere bei einer systemischen Kühlung, für die die bessere Steuerbarkeit spricht (Polderman et al. 2005). Das günstigste Vorgehen zur Wiedererwärmung ist unklar. Das gilt auch für spontan hypotherme Patienten mit

Schädel-Hirn-Trauma. An Komplikationen drohen maskierte Infekte, hypovolämischer Schock und Elektrolytentgleisungen mit Arrhythmien. Metaanalytisch brachte eine über 48 Stunden aufrechterhaltene milde Hypothermie bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma jetzt im Gegensatz zum vorausgehenden Cochrane Review (Gadkary et al. 2004) einen Nutzen (↑) (Peterson et al. 2008). Bei allen anderen akuten primären Hirnerkrankungen ist Hypothermie dagegen noch als „experimentelle“ Therapie anzusehen, weil keine Ergebnisse kontrollierter Studien vorliegen. Konsequentes Einhalten von Normothermie ist dagegen bei allen neurologischen Intensivpatienten nützlich (↑↑) (Diringer et al. 2004).

Evidenzbasierter Nutzen der Maßnahmen bei häufigen Erkrankungen und Situationen

In der Intensivmedizin sind prospektive Studien an größeren homogenen Patientenkollektiven selten und randomisierte prospektive Studien eine Rarität (Klasse-I- und -II-Evidenz). Am besten untersucht ist die ICP-Erhöhung bei Schädel-Hirn-Trauma. Die Ergebnisse dürfen jedoch nicht (!) auf jede Art von ICP-Erhöhung übertragen werden. Daher rechtfertigen sich die Therapieempfehlungen oft nur aus pathophysiologischen Überlegungen und Behandlungsergebnissen an kleinen Fallserien (Klasse-III- und -IV-Evidenz). Bei unbehandelter oder mit etablierten Mitteln unzureichend behandelbarer, lebensbedrohlich verlaufender Erkrankung sinkt die Rechtfertigungsschwelle zur Einleitung einer ungeprüften, aber pathophysiologisch begründbaren Therapiemodalität weiter ab (z. B. Kleinhirnfarkt mit fulminanter Schwellung).

Eine zusammenfassende Übersicht gibt **Tabelle 3**.

Tabelle 3 Evidenzbasierter Nutzen der Maßnahmen in bestimmten Situationen

	Allgemein therapie	CPP-Op- timierung	TiefeSedierung	Hyper ventilation	Osmo therapie	Glukokorti- kosteroide	Tris- Puffer	Liquor drainage	Evakuaton	Dekompression, Trepantation	Hypo thermie
Akute Hirndruck krise	(A)	(A)		(A)	(A) Mannit, Sorbit, NaCl		(A)				
MCA-Infarkt	(A)	(A)	(B)		Glycerin (A); kein Mannit (A)	Ungünstig (A)				(B)	(C)
Kleinhirn infarkt	(A)	(A)								(A)	
Massen blutung	(B)	(B)			(A) präop. Mannit, ohne OP (C)	Ungünstig (A)			(B)		
Epi-/subdurales Hämatom									(A)		
Liquoraufstau								(A)			
Hypoxische Schädigung			Barbiturate eher ungünstig (B)	Eher ungünstig (B)		Eher ungünstig (B)			(A)		(A) (nach Kammerflimmern)
Schädel- Hirn-Trauma	(A)	(A)	(B); (A) bei therapie- refraktärem ICP	In den ersten 24 h schädlich (A), danach fraglich (B)	Mannit (A); NaCl bei Mannit- Versagern (B)						Schädlich (A)

Zu den freien Feldern liegen keine leitlinienrelevanten Untersuchungen vor.

Krisenhafter ICP-Anstieg, z. B. präoperativ

- Prinzipien der Allgemeinthherapie (↑)
- Aufrechterhaltung des CPP (↑↑)
- Hyperventilation (↑↑)
- Osmotherapeutisch Mannit-/Sorbit-Bolus (↑↑) oder NaCl 7,5% (↑↑) oder Tris-Puffer (↑↑)

Raumfordernder ischämischer Hirninfarkt

- Prinzipien der Allgemeinthherapie (↑↑)
- Aufrechterhaltung des CPP (↑↑)
- Osmotherapie mit Glycerin senkt die Krankenhausletalität (↑↑) (Righetti et al. 2000), während sich Mannit nicht bewährt hat (↓↓) (Bereczki et al. 2003).
- Glukokortikoide sind ungünstig (↓↓) (Poungvarin et al. 1987).
- Tiefe Sedierung (↔)
- Durch Dekompressionskraniotomie bei raumforderndem Kleinhirninfarkt vor Eintritt einer Hirnstamm (druck)schädigung (↔) (Jauss et al. 1999), bei „malignem“, d. h. mit konservativer Therapie nicht beherrschbar anschwellendem Territorialinfarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media wird die frühe Letalität deutlich gesenkt (Jüttler et al. 2007) mit übereinstimmendem Ergebnis in drei randomisierten kontrollierten Studien (HAMLET, DECIMAL, DESTINY) (Vahedi et al. 2007) (↑↑), aber langfristiges Überleben und Lebensqualität sind unsicher (Baumgartner u. Müllges 2005). Es ist in Anbetracht der schwer beeinträchtigten Lebensqualität bei Infarkt der nichtdominanten Hemisphäre kaum begründbar, aphasischen Patienten eine Trepanation grundsätzlich vorzuenthalten (↔) (Leonhardt et al. 2002).
- Induzierte Hypothermie (Schwab et al. 1998) sollte aktuell nur unter Studienbedingungen eingesetzt werden (↔).

Zerebrale Massenblutung

- Prinzipien der Allgemeinthherapie (↑)
- Aufrechterhaltung des CPP (↑)
- Evakuierung bei nichttraumatischer Blutung (↔), ohne dass sich allgemeingültige verbindliche Operationsindikationen herausarbeiten lassen (Prasad u. Shrivastava 2004). Die Operation von hypertensiven Stammganglienblutungen brachte keinen Nutzen im Gegensatz zur Operation von Kleinhirnblutungen (solange kein Bulbärhirnsyndrom vorliegt) (STICH, Mendelow et al. 2005).
- Glukokortikoide wurden kaum systematisch evaluiert; in den wenigen Arbeiten erschienen sie prognostisch ungünstig und sind deshalb eher kontraindiziert (↓↓) (Poungvarin et al. 1987).
- Mannit verbessert metaanalytisch die Prognose deutlich, wenn es vor der Operation einer (traumatischen) Blutung gegeben wird (↑↑), nicht aber eindeutig, falls nicht operiert wird (↔) (Roberts et al. 2004).
- Die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa innerhalb von 4 Stunden nach Blutung kann zwar die Hämatomvergrößerung begrenzen, aber aufgrund der thrombotischen Nebenwirkungen wurde im

Gegensatz zum positiven Ergebnis einer Vorstudie (Mayer et al. 2005) bei prospektiv-randomisierter Untersuchung die Prognose nicht verbessert (Diringer et al. 2008) (↓↓).

- Tiefe Sedierung, Osmotherapie und Hypothermie wurden als Therapiemaßnahmen nicht systematisch untersucht.

Epi- und subdurale Hämatome

- Evakuation (↑) (C)

Liquoraufstau

- Liquordrainage (↑) (C)

Hypoxisch-ischämische (globale) Hirnschädigung

- Glukokortikoide (↓) (Daneyemez et al. 1999)
- Barbiturate (↓) (Cortey et al. 1994)
- Hyperventilation (↓) (Vannucci et al. 1993)
- Allgemeinthherapie und Osmotherapie wurden nicht untersucht.
- Milde Hypothermie (32– 34C) für 12– 24 Stunden (nach Kammerflimmern) wird als ILCOR-Leitlinie empfohlen (↑↑) (Nolan et al. 2003), ohne dass damit auf einen erhöhten ICP abgehoben wird (Bernard et al. 2002).

Schädel-Hirn-Trauma

- Prinzipien der Allgemeinthherapie (↑↑)
- Aufrechterhaltung des CPP (↑↑)
- Glukokortikoide gelten heute als kontraindiziert (↓↓) (Brain Trauma Foundation 2007).
- Hyperventilation ist innerhalb der ersten 24 Stunden aufgrund der global abgesenkten Perfusion eher schädlich (↓↓), im weiteren Verlauf kann sie günstig wirken (↔) (Roberts u. Schierhout 2004).
- Tiefe Sedierung kann den ICP zwar deutlich senken (↑), metaanalytisch setzt sich der Effekt bei dieser Patientengruppe aber prognostisch nicht durch (↓) (Roberts u. Schierhout 2004). Dennoch wird man sie bei sonst therapierefraktärem ICP einsetzen (↔) (Enblad et al. 2004, Brain Trauma Foundation 2007, Société française d' anesthésie et de réanimation 1999).
- Osmotherapeutisch ist Mannit Mittel der ersten Wahl (www.leitlinien.org), wirkt stärker hirndrucksenkend als Barbiturat (↑) und scheint die Letalität bei Anwendung einer mittels Druckmessung gesteuerten Indikation zu senken (↑) (Roberts et al. 2004).
- 10% NaCl half noch bei „Mannit-Versagern“ (↑) (Schatzmann et al. 1998).
- Über 48 Stunden aufrechterhaltene induzierte milde Hypothermie ist metaanalytisch eher nützlich (↑) (Peterson et al. 2008).
- Der prognostische Nutzen einer Dekompressionskraniotomie ist unklar (↔) (Sahuquillo und Arikan, 2006).

In Anbetracht der verschiedenen positiv wirksamen Therapieoptionen erscheint die Etablierung eines Stufenschemas sinnvoll, wie es z. B. von Jantzen (2007) vorgeschlagen wurde: Bei negativer Operationsindikation und erhöhtem ICP erfolgen zunächst die unter Allgemeitherapie zusammengefassten Maßnahmen. Bei persistierendem ICP > 25 mmHg ist das Anlegen einer Ventrikeldrainage oder ICP-Sonde sinnvoll. Reicht eine Ventrikeldrainage nicht aus, wird zunächst mit moderater Hyperventilation, dann Osmotherapie eskaliert. Falls dies immer noch nicht effizient ist, erfolgen eine zerebrale Oximetrie und ein Versuch mit forcierter Hyperventilation, bei deren Versagen eine Barbituratnarkose, die über ein Burst-Suppression-Muster im EEG gesteuert wird. Als maximale Maßnahme kann dann noch eine Dekompressionskraniotomie überlegt werden.

Expertengruppe

Dr. Christian Brenneis, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck

Prof. Dr. Jürgen Meixensberger, Neurochirurgische Universitätsklinik Leipzig

PD Dr. Wolfgang Müllges, Neurologische Universitätsklinik Würzburg

PD Dr. Michael Reinert, Neurochirurgische Klinik, Inselspital Bern

Prof. Dr. Dietmar Schneider, Neurologische Universitätsklinik Leipzig

Prof. Dr. Klaus V. Toyka, Neurologische Universitätsklinik Würzburg

Federführend: *PD Dr. Wolfgang Müllges, Neurologische Universitätsklinik Würzburg,
Josef-Schneider-Straße 11, 97080 Würzburg, Tel.: + 49- 931- 201- 23764*

E-Mail: Muellges_W@klinik.uni-wuerzburg.de

Die Konsensbildung erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens. Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Literatur

Baumgartner R, Müllges W. Trepanation bei malignem Media-Infarkt – Pro und Kontra. In: Schneider D. Kontroversen in der neurologischen Intensivmedizin. Stuttgart: Thieme, 2005:1– 6.

Bereczki D, Mihalka L, Szatmari S, et al. Mannitol use in acute stroke Stroke. 2003;34:1730– 1735.

Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002;346:557– 563.

Brain Trauma Foundation Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2007;24(Suppl 1):1– 106: Insbesondere: Steroids, 91– 95; Anesthetics, analgetics, and sedatives, 71– 76.

Cormio M, Gopinath SP, Valadka A, et al. Cerebral hemodynamic effects of pentobarbital coma in head-injured patients. J Neurotrauma 1999;16:927– 936.

Cortey A, Monin P, Hascoet JM, Hamon I, Vert P. Effects of phenobarbital on cerebral blood flow during hypoxia. Biol Neonate

1994;65:2396– 2405.

Daneyemez M, Kurt E, Cosar A, Yuce E, Ide T. Methylprednisolone and vitamin E therapy in perinatal hypoxic-ischemic brain damage in rats. *Neuroscience* 1999;92:693– 697.

Diringer M, Alyagari V, Zazullu AR, Videen TO, Powers WJ. Effect of hyperoxia on cerebral metabolic rate for oxygen measured using positron emission tomography in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg* 2007;106:526– 529.

Diringer MN, Dacey RG. Traumatic brain injury and hyperventilation. *Neurosurg* 2002;96:155– 157.

Diringer MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality after ICB. *Crit Care Med* 2001;29:635– 640.

Diringer M, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004;32:1489– 1495.

Diringer MN, Skolnick BE, Mayer SA, et al. Risk of thromboembolic events in controlled trials of rFVIIa in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008;39:850– 856.

Duthie SE, Goulin GD, Zornow MH, et al. Effects of THAM and sodium bicarbonate on intracranial pressure and mean arterial pressure in an animal model of focal cerebral injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994;6:201– 204.

Enblad P, Nilsson P, Chambers I, et al. Survey of traumatic brain injury management in european brain IT centers. *Intensive Care Med* 2004;16:8– 12.

Forsyth RJ, Baxter P, Elliott T. Routine intracranial pressure monitoring in acute coma. *Cochrane Database* 2004;3.

Gadkary CA, Alderson P, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:10– 16.

Huang SJ, Hong WC, Han YY, et al. Clinical outcome of severe head injury in different protocol-driven therapies. *J Clin Neurosci* 2007;14:449– 548.

Jantzen JPAH. Prevention and treatment of intracranial hypertension. *Best Practice & Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:517– 538.

Jauss M, Krieger D, Hornig C, et al. Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions: GASCIS. *J Neurol* 1999;246:257– 264.

Jüttler E, Schwab S, Schmiedeck P, et al. Hemicraniectomy in space-occupying hemispheric brain infarction – primary endpoint results from randomized trial. *Stroke* 2007;38:2518– 2525.

Leonhardt G, Wilhelm H, Doerfler A, et al. Clinical outcome and neuropsychological deficits after right decompressive hemicraniectomy in MCA infarction. *J Neurol* 2002;249:1433– 1440.

Mayer SA, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777– 785.

McGraw CP, Alexander E, Howard G. Effect of dose and dose schedule on the response of intracranial pressure to mannitol. *Surg Neurol* 1978;10:127– 132.

Mendelow AD, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet* 2005;365: 387– 397.

Münch EC, Bauhof C, Horn P, et al. Therapy of malignant intracranial hypertension by controlled lumbar cerebrospinal fluid drainage. *Crit Care Med* 2001;29:976– 981.

Muizelaar JP, Marmarou A. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1991; 75:731– 739.

Nolan JP, Morley PT, Van den Hock TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:118– 121.

Peterson K, Carson S, Carney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and metaanalysis. *J Neurotrauma* 2008;25:62– 71.

- Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. Induction of hypothermie in patients with various types of neurologic injury with the use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med* 2005;33:2744– 2751.
- Poungvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hematoma. *N Engl J Med* 1987;316:1229– 1233.
- Prasad K, Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3.
- Prien T, Lawin P, Schoeppner H. Hirnfunktion und Beatmung. *AINS* 1984;19:289– 296.
- Rabinstein AA, Mueller-Kronast N, Maramattom BV, et al. Factors predicting prognosis after decompressive hemicraniectomy for hemispheric infarction. *Neurology* 2006;67: 891– 896.
- Righetti E, Celani MG, Cantisani T, et al. Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD 000096.
- Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Library Syst Rev* 2004;3.
- Roberts I, Schierhout G. Hyperventilation therapy for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database of Syst Rev* 2004;3:10– 16.
- Roberts I, Schierhout G, Wakai A. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3.
- Ropper AH, Rockoff MA. Clinical aspects of raised intracranial pressure In: Ropper A. *Neurological and neurosurgical intensive care*, 3rd ed. New York: Raven Press, 1993:11– 52.
- Sahuquillo J, Arian F. Decompressive craniotomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD 003983.
- Saqqar M, Zygun D, Demchuk A. Role of transcranial Doppler in neurocritical care. *Crit Care Med* 2007;35:S 216-S 223.
- Schatzmann C, Heissler HE, König K, et al. Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir* 1998;1(Suppl 7):31– 33.
- Schirmer CM, Holt DA, Malek AM. Decompressive hemicraniectomy for the treatment of intractable intracranial hypertension after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38: 987– 992.
- Schwab S, Schwarz S, Spranger M, et al. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461– 2466.
- Société française d' anesthésie et de réanimation. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. *Ann Françaises d' anesthésie-réanimation* 1999;18:11– 159.
- Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurology* 2007;6:215– 222.
- Van de Beek D, De Gans J. Dexamethasone and pneumococcal meningitis. *Ann Intern Med* 2004;141:327.
- Vannucci RC, Christensen MA, Yagen JY. Nature, time course, and extent of cerebral edema in perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Paed Neurol* 1993;9:29– 34.
- Videen TO, Zazuela AR, Manno EM, et al. Mannitol bolus preferentially shrinks non-infarcted brain in patients with ischemic stroke. *Neurology*. 2001;57:2120– 2122.
- Ward JD, Becker DP, Miller JD, et al. Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 1985;62:383– 388.
- Wilberger JE. Outcome analyses: intracranial pressure monitoring. *Clin Neurosurg* 1996;44:439– 448.