

CATECHOLAMINES ET TRAUMATISME CRANIEN

C. Ract, B. Vigué. Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.

INTRODUCTION

Les agressions ischémiques secondaires sont, à l'heure actuelle, considérées comme le principal mécanisme d'aggravation des patients traumatisés crâniens graves [1]. La fréquence et la gravité des agressions ischémiques après traumatisme crânien grave résultent de plusieurs facteurs : l'altération de la vasoréactivité cérébrale, la diminution du débit sanguin cérébral et la grande fréquence des épisodes hypotensifs et hypoxémiques dans les premières heures ou jours post-traumatiques, et, probablement, une moindre tolérance des cellules cérébrales aux agressions ischémiques.

Ainsi, plus de 80 % des patients décédés dans les suites d'un traumatisme crânien présentent, à l'examen anatomopathologique, des lésions d'ischémie cérébrale [2]. Il a de plus été montré que l'hypotension artérielle est l'un des principaux facteurs pronostiques de la mortalité de ces patients [3].

Depuis plusieurs années la réanimation du traumatisé crânien grave s'est ainsi orientée vers l'évaluation et le contrôle de la perfusion cérébrale. La prise en charge de ces patients repose, notamment, plus sur la pression de perfusion cérébrale, principal moteur du débit sanguin cérébral, que sur la seule valeur brute de pression intra-crânienne (PIC). De plus, les interactions entre pression artérielle moyenne (PAM) et PIC, conséquences de l'autorégulation cérébrale, ont été mieux comprises. Rosner et coll. [4] ont été les premiers à décrire ces interactions, et notamment, la possibilité d'induire une baisse de la PIC grâce à une augmentation de la PAM.

1. AUTOREGULATION CEREBRALE ET TRAUMATISME CRANIEN

Après un traumatisme crânien grave les capacités de vasoréactivité artériolaire sont diminuées, voire abolies [5]. Cependant, il a été montré que plus de la moitié des patients ont des capacités d'autorégulation cérébrale conservées [6], mais celles-ci sont altérées, avec notamment, augmentation du seuil inférieur du plateau d'autorégulation [7] (Figure 1). C'est pourquoi il est actuellement recommandé de maintenir la pression de perfusion cérébrale (PPC) au-dessus de 70 à 80 mmHg après un traumatisme crânien grave.

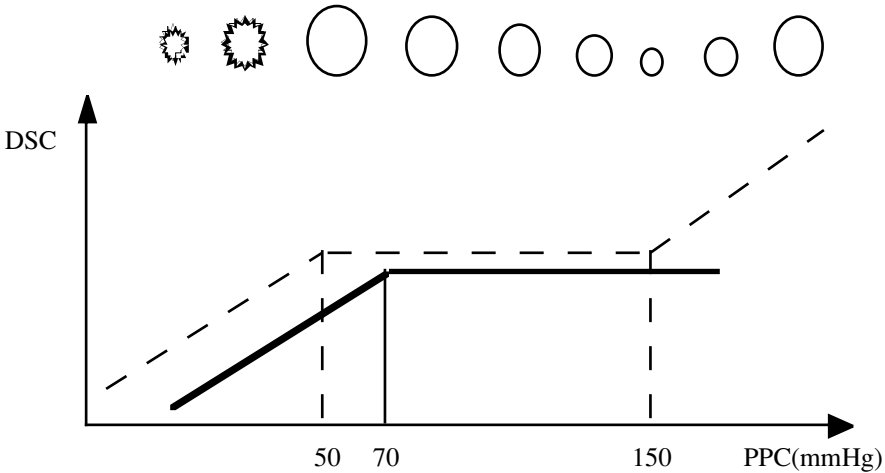


Figure 1: Schéma de l'autorégulation cérébrale, chez le sujet sain (trait pointillé) et après traumatisme crânien (trait plein), représentant la variation du débit sanguin cérébral (DSC) en fonction de la pression de perfusion cérébrale (PPC), et les modifications des résistances vasculaires cérébrales (RVC) figurées en haut par le diamètre artériolaire.

Après traumatisme crânien, l'autorégulation est souvent préservée mais avec déplacement du seuil inférieur du plateau d'autorégulation vers la droite. Sur le plateau d'autorégulation les RVC varient permettant de maintenir un DSC stable. En dessous du plateau les artérioles se collabent et le DSC baisse avec la PPC.

Le maintien de la PPC sur le plateau d'autorégulation permet de conserver un débit sanguin cérébral (DSC) moyen optimal, mais aussi un meilleur contrôle de la PIC grâce aux phénomènes d'autorégulation. Considérons un patient traumatisé crânien ayant des capacités d'autorégulation préservées, et une hypertension intra-crânienne donc une compliance cérébrale basse. Si la compliance cérébrale est basse, toute variation du volume sanguin cérébral, même faible, peut entraîner une variation de PIC. Sur le plateau d'autorégulation, quand on augmente la PPC, les artérioles cérébrales se vasoconstrictent pour maintenir un DSC stable. La vasoconstriction artériolaire entraîne une diminution du volume sanguin cérébral, et donc une stabilisation voire une diminution de la PIC. A l'inverse, une diminution de la PPC, toujours sur le plateau d'autorégulation, entraîne une vasodilatation artériolaire avec augmentation du volume sanguin cérébral et donc augmentation de la PIC. Ces interactions entre la PAM et la PIC ont initialement été décrites par Rosner et coll. [4] (cascades vasoconstrictrice et vasodilatatrice : Figure 2 et exemple chez un patient : Figure 3). Bouma et coll. [6] ont réalisé des tests d'autorégulation cérébrale en modifiant la PAM par l'utilisation de vasoconstricteurs et de vasodilatateurs, chez 47 patients traumatisés crâniens (58 tests). Dans 69 % des tests, l'autorégulation était préservée (le DSC restait stable). Dans ce cas, la PIC, en moyenne, augmentait lorsque la PAM était diminuée, et restait stable quand la PAM était augmentée. Quand l'autorégulation était abolie, la PIC variait dans le même sens que la PAM. Ces résultats confirment que des variations de la PAM entraînent des variations de la PIC dépendantes des capacités d'autorégulation.

En dessous du plateau d'autorégulation, les artérioles se collabent, les variations de PPC entraînent alors des variations parallèles de PIC par variations du volume sanguin cérébral. Donc, chez un patient traumatisé crânien dont la PPC est basse, inférieure au

seuil d'autorégulation, si l'on augmente la PAM, il y a dans un premier temps une augmentation concomitante de la PIC par élévation du volume sanguin cérébral. L'augmentation progressive de la PPC entraîne l'augmentation du DSC. Dès que le plateau d'autorégulation est atteint, la PIC reste stable ou diminue à nouveau par vasoconstriction artériolaire.

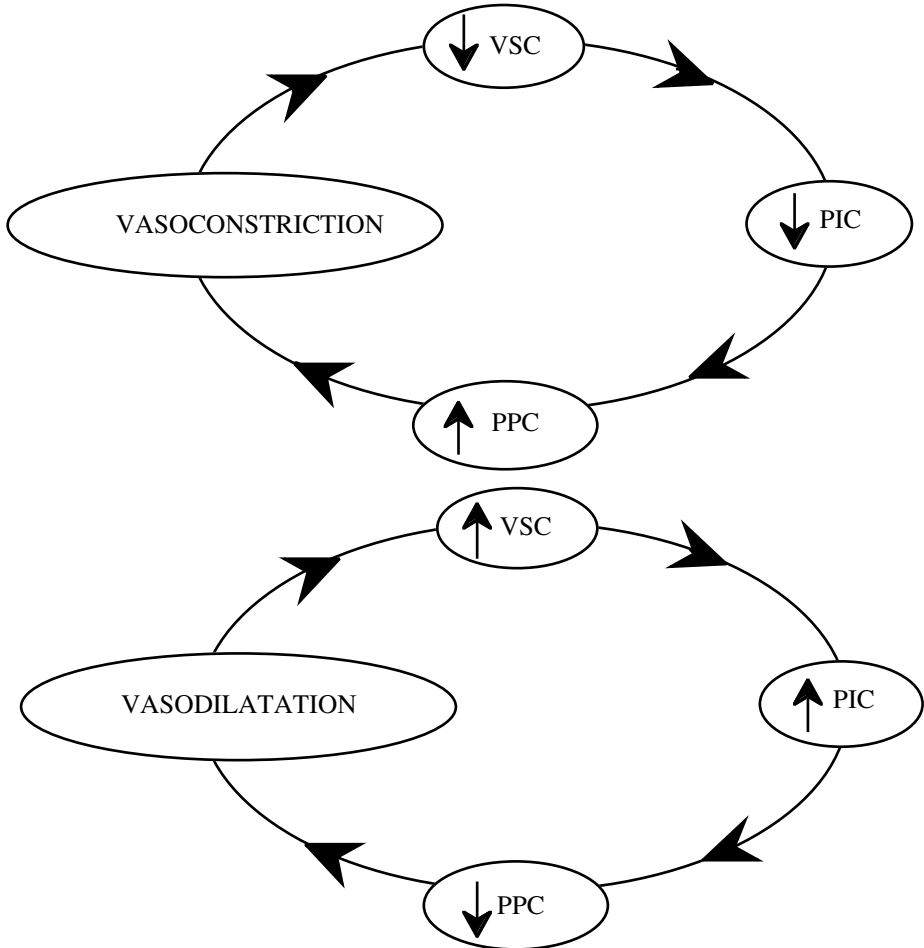


Figure 2 : Cascades vasoconstrictrice (en haut) et vasodilatatrice (en bas). Quand la pression de perfusion cérébrale (PPC) augmente, les résistances vasculaires cérébrales diminuent pour maintenir un débit sanguin cérébral constant, ce qui diminue le volume sanguin cérébral (VSC) et donc la pression intra-crânienne (PIC). Et inversement quand la PPC diminue.

Dans les cas les plus graves on peut ne pas retrouver de plateau, soit par abolition de l'autorégulation, soit en raison d'une compli-ance effondrée ne permettant pas d'augmenter la PPC (l'augmentation de la PAM entraînant une augmentation parallèle de la PIC). Il est probable que le nombre de patients ayant une abolition de l'autorégulation a été surestimé avant la prise en compte de la PPC, en interprétant l'augmentation de la PIC avec la PAM, non pas comme une PPC encore insuffisante, mais comme une abolition de l'autorégulation.

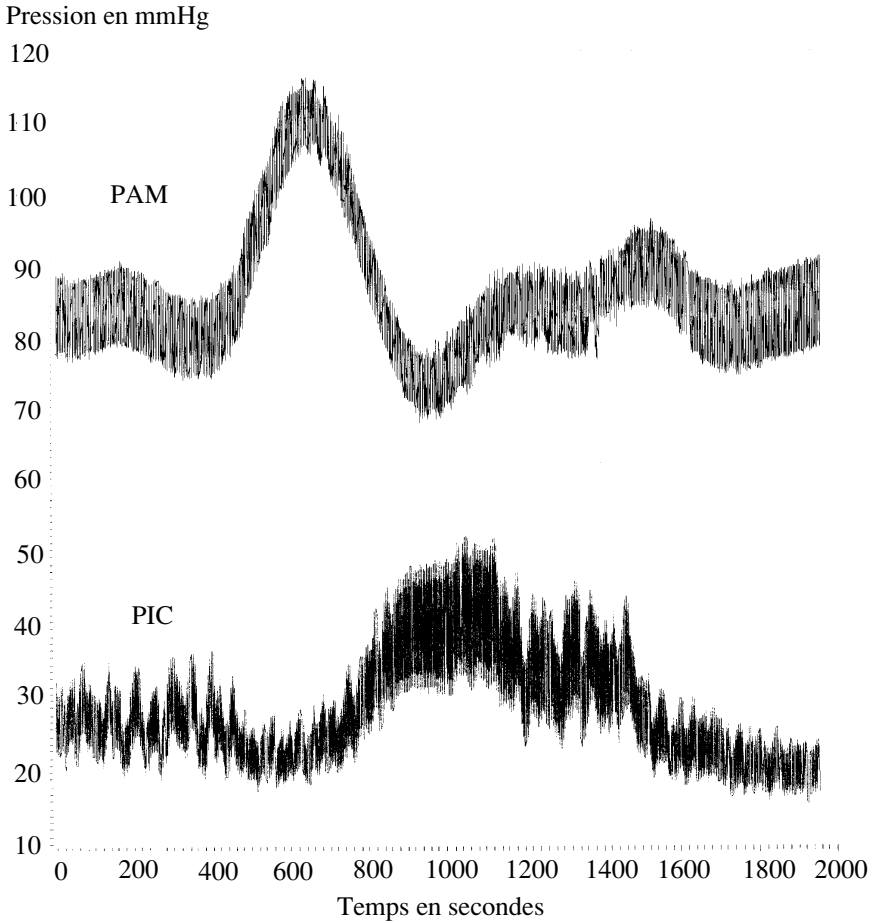


Figure 3 : Exemple des variations de pression intra-crânienne induites par les variations de la pression artérielle moyenne chez un patient traumatisé crânien grave dont l'autorégulation est préservée.

Il est à noter que le DSC ne dépend pas du débit cardiaque. Les variations de débit cardiaque n'entraînent pas de variations du DSC même après traumatisme crânien grave et en l'absence d'autorégulation efficace [8].

Il est donc actuellement recommandé de maintenir la PPC au-dessus de 70 à 80 mmHg. Le maintien de la PPC sur le plateau d'autorégulation permet de conserver un DSC moyen optimal, plus stable face aux variations de PAM, avec une vasoréactivité artériolaire efficace et un meilleur contrôle de la PIC.

2. MOYENS THERAPEUTIQUES

En dehors de la prise en charge globale permettant de limiter les agressions ischémiques et donc l'hypertension intra-crânienne, peu de moyens permettent de spécifiquement diminuer la PIC. La pose de capteurs intraventriculaires n'est pas toujours réalisable, et la soustraction de LCR n'est parfois plus possible au bout de quelques jours. Les thérapeutiques osmotiques sont difficilement utilisables au long cours en raison des grandes variations osmotiques et liquidiennes qu'elles induisent. Souvent c'est donc l'augmentation de la PAM qui est nécessaire pour augmenter la PPC, sans

oublier, comme nous l'avons vu, que l'augmentation de la PAM peut aussi permettre une diminution de la PIC.

Après avoir assuré une expansion volémique suffisante, l'utilisation de vasopresseurs (le plus souvent dopamine ou noradrénaline), peut être nécessaire pour maintenir une pression artérielle normale, voire pour induire une hypertension artérielle.

Alors que l'hypotension artérielle se distingue avec constance comme facteur pronostique des patients traumatisés crâniens [3, 9-10], l'hypertension artérielle n'a jamais été incriminée comme facteur pronostique péjoratif chez ces patients. Cependant, l'induction d'une hypertension artérielle périphérique a longtemps été évitée par crainte d'aggraver l'hypertension intracrânienne et l'œdème cérébral par augmentation de la pression hydrostatique. Nous l'avons vu, l'augmentation de PAM peut effectivement entraîner une augmentation de PIC, soit chez des patients dont l'autorégulation cérébrale est abolie, soit chez ceux dont la PPC est encore inférieure au seuil d'autorégulation. Chez ces derniers, la PAM peut être augmentée jusqu'à diminution ou stabilisation de la PIC. Il y a peu de données concernant les éventuelles aggravations de lésions cérébrales. Durward et coll. [11] ont montré que les œdèmes vasogéniques, secondaires à une extravasation plasmatique au travers d'une barrière hémato-encéphalique lésée, sont, en fait, dépendants de l'augmentation de la PPC et non de la PAM.

C'est pourquoi l'augmentation de PPC n'est préconisée que pour atteindre le plateau d'autorégulation, au-delà elle risque d'être délétère. Il a été montré, sur cerveau sain, que des lésions de la barrière hémato-encéphalique pouvaient être induites par une hypertension artérielle, mais pour des PAM supérieures à 150 mmHg [12]. Le risque des à-coups hypertensifs accidentels n'est donc sûrement pas à négliger chez les patients sous vasopresseurs en continu.

Pour illustrer les effets de l'augmentation de la PAM chez les patients traumatisés crâniens graves, nous présentons ici les résultats d'une étude réalisée à Kremlin-Bicêtre [13] dont le but était d'évaluer l'intérêt du monitoring de la SvjO₂ à l'arrivée des patients. Après stabilisation hémodynamique, le protocole consistait en une mesure de la PIC et de la SvjO₂ avant et après augmentation de la PAM par remplissage vasculaire et catécholamines si besoin, pour obtenir une PPC supérieure à 70 mmHg. Vingt-sept patients ont été inclus. Les mesures initiales ont été faites en moyenne 7 heures après le traumatisme. Les valeurs avant et après augmentation de la PAM sont données dans le Tableau I. Le bilan initial montrait que malgré une PAM moyenne à 80 mmHg, la PPC

Tableau I

Hémodynamique périphérique et cérébrale avant et après augmentation de la PAM.

n = 27	Avant	Après	p*
PAM (en mmHg)	79 ± 9	103 ± 10	< 0,001
PIC (en mmHg)	25 ± 11	25 ± 14	NS
PPC (en mmHg)	53 ± 15	78 ± 10	< 0,001
SvjO ₂ (en %)	56 ± 12	72 ± 7	< 0,001
* Test t de Student pour valeurs appariées			

moyenne était de 53 mmHg avec une $SjvO_2$ moyenne à 56 %, 37 % des patients présentant une $SjvO_2$ inférieure à 55 %.

Après augmentation de la PAM, la PIC moyenne n'a pas augmenté avec une PPC moyenne à 78 mmHg et une augmentation de la $SjvO_2$ moyenne à 72 %. Comme on peut le voir sur la Figure 4 représentant les données individuelles, après augmentation de la PAM, la PIC est restée stable ou a diminué chez 20 patients alors qu'elle a augmenté chez 7 patients. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Bouma [6], suggérant, bien que l'on n'ait pas mesuré le DSC dans cette étude, une autorégulation préservée chez 20 patients sur 27. Les 7 patients présentant une augmentation de la PIC avec la PAM ont probablement soit une autorégulation inefficace soit une compliance effondrée ne permettant pas d'atteindre le plateau d'autorégulation. L'augmentation de la PAM a nécessité l'utilisation de catécholamines (noradrénaline ou dopamine) chez 13 patients. Il est à noter que la variation de PIC après augmentation de la PAM était comparable chez les patients traités par vasopresseurs ($n = 13$) et chez les patients traités uniquement par remplissage vasculaire ($n = 14$) (-2 ± 3 vs $+2 \pm 1$ mmHg, NS).

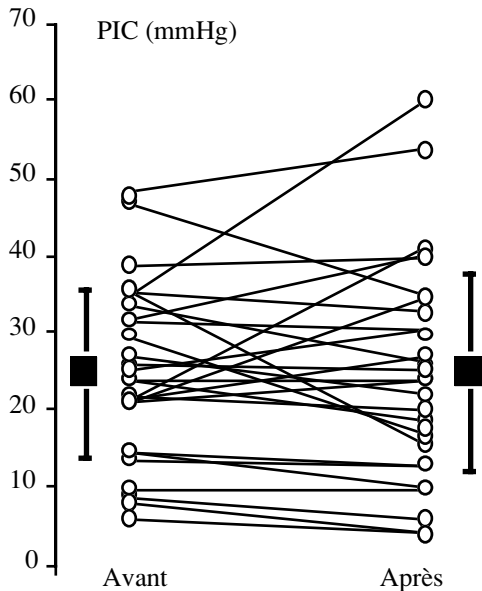


Figure 4 : Variations individuelles de la pression intra-crânienne (PIC) avant et après augmentation de la pression artérielle moyenne ($n=27$). La PIC augmente de plus de 5 mmHg chez 7 patients, diminue de plus de 5 mmHg chez 7 patients et reste stable chez 13 patients.

3.

CATECHOLAMINES ET TRAUMATISME CRANIEN

3.1. HEMODYNAMIQUE PERIPHERIQUE

Le choix des catécholamines pourrait se faire en fonction des caractéristiques hémodynamiques après traumatisme crânien. Beaucoup d'arguments existent en faveur d'une atteinte de la fonction cardiaque, mais essentiellement chez l'homme après mort cérébrale, et chez l'animal après des montées brutales de PIC. White et coll. [14] ont notamment décrit des anomalies du fonctionnement des récepteurs β -adrénergiques après mort cérébrale chez l'homme. Les résultats des études cliniques sont contradic-

toires et difficiles à comparer, ne serait-ce qu'en raison des différences de gravité des patients inclus et des différences dans le délai des mesures par rapport au traumatisme. Il faut de plus aussi savoir que des atteintes importantes de la réactivité vasculaire périphérique ont été retrouvées chez l'animal après traumatisme crânien et choc hémorragique [15].

Il est donc actuellement difficile de dégager un profil hémodynamique après traumatisme crânien grave, pouvant permettre d'orienter le choix des catécholamines.

3.2. CATECHOLAMINES ET DEBIT SANGUIN CEREBRAL

3.2.1. CERVEAU SAIN

Les études portant sur l'effet des catécholamines sur le débit sanguin cérébral du cerveau sain sont parfois contradictoires, notamment en raison de la multiplicité des facteurs pouvant influencer les résultats [16-18]. Le nombre et le type de récepteurs du système sympathique sont différents selon les espèces. L'innervation sympathique est différente selon le type de vaisseaux, prédominante sur les gros vaisseaux, et mineure sur les artérioles intra-parenchymateuses [16-17]. Les catécholamines ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique [19-20], leurs effets ne sont donc pas les mêmes avec ou sans lésions de la barrière hémato-encéphalique. De plus, l'interprétation des résultats doit prendre en compte l'état et l'influence des autres mécanismes de régulation : études *in vivo* ou *in vitro*, amplitudes des variations de la PAM (dépassant ou non les limites de l'autorégulation), variations de PaCO₂ et de PaO₂, profondeur et type de l'anesthésie, lésions inhérentes à la préparation expérimentale, intégrité de l'endothélium, et aussi délai de mesure du DSC (avant ou après l'intervention des autres mécanismes de régulation) [16-18].

3.2.1.1. Noradrénaline

In vitro, l'application de noradrénaline sur artères isolées entraîne une vasoconstriction, atténuée par les α -bloquants, des artères de gros calibre (basilaire, cérébrale moyenne et vertébrale) humaines [21], mais pas des artérioles cérébrales chez le rat [22]. L'absence de vasoconstriction des artérioles peut d'abord s'expliquer par une innervation sympathique plus faible que celle des artères cérébrales [16-17,23]. Il a de plus été montré qu'au niveau des artérioles cérébrales la noradrénaline a un effet vasodilatateur médié par le NO qui contrebalance son effet vasoconstricteur propre (mis en évidence en l'absence d'endothélium) [24].

En cas de stimulation sympathique, le DSC n'est pas modifié d'une part parce que l'innervation sympathique des artères cérébrales est faible comparativement aux artères extra-cérébrales [23], d'autre part parce que les artérioles se vasodilataient en réponse à la vasoconstriction artérielle. Dans les cas où les artérioles cérébrales sont déjà vasodilatées (par exemple en hypercapnie ou en dessous du seuil d'autorégulation), une stimulation sympathique peut diminuer le DSC [16-17, 23].

Olesen [25] a étudié l'effet de perfusions intra-carotidiennes de noradrénaline chez des patients devant subir une angiographie cérébrale. Il n'a pas observé de vasoconstriction des artères cérébrales, alors qu'il y avait une vasoconstriction de la carotide externe. Plusieurs études ne retrouvent pas d'effet sur le DSC de perfusions de phényléphrine chez l'homme [26], ou de noradrénaline chez l'homme [27] et chez le rat [12, 22]. Lorsque la barrière hémato-encéphalique est lésée, les catécholamines ayant un effet β -agoniste, dont la noradrénaline [28-29], peuvent augmenter le DSC par l'intermédiaire d'une augmentation du métabolisme [30].

Or la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique peut être augmentée dès 150 mmHg de PAM même en l'absence de variations brutales de PAM [12]. Barzo et coll. [31], ont montré qu'un autre facteur possible, et probablement très fréquent, de confusion est la vitesse d'augmentation (ou de diminution) de la PAM. Sous noradrénaline ou adrénaline, pour des PAM dans les limites de l'autorégulation, le DSC n'augmente que lors des variations rapides de PAM, pas lors des variations lentes. De plus, après une augmentation rapide de PAM, le DSC ne revient pas à sa valeur de base avant 10 minutes.

La noradrénaline ne semble donc pas avoir d'effet majeur, pour des variations de PAM dans les limites de l'autorégulation, sur le DCS du cerveau sain [16-17, 23].

3.2.1.2. Dopamine

In vitro, sur des artères de gros calibre (basilaire, cérébrale moyenne et vertébrale) humaines, la dopamine entraîne une vasodilatation médiée par des récepteurs dopaminergiques à faibles doses, et une vasoconstriction médiée par des récepteurs α -adrénergiques à fortes doses [21]. Tuor et coll. [12] retrouvent aussi, in vitro, une vasoconstriction de l'artère cérébrale moyenne du rat avec de fortes concentrations de dopamine. Cependant cette même équipe observe une augmentation du DSC sous perfusions de dopamine à fortes doses ($> 100 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) chez des animaux non anesthésiés, sans augmentation de la PAM au-dessus du seuil d'autorégulation, ni augmentation du métabolisme. Plus récemment, Myburgh et coll. [32], ont comparé les effets de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la dopamine chez le mouton non anesthésié. Pour les mêmes variations de PAM, ils ont observé une augmentation significative de la PIC et du DSC sous dopamine, alors que ces paramètres n'étaient pas modifiés sous noradrénaline ou adrénaline.

3.2.2. APRES LESION CEREBRALE

Nous n'avons retrouvé qu'une étude sur l'effet des catécholamines sur le DSC après traumatisme crânien. Langfitt et coll. [33] ont étudié l'effet de la noradrénaline dans un modèle de TC par gonflement d'un ballon extra-dural chez le singe. L'augmentation de la PAM entraînait une augmentation de la PIC d'autant plus importante que le ballon était gonflé et que l'animal avait subi plusieurs périodes ischémiques. Le DSC n'était pas mesuré dans cette étude, mais les auteurs supposaient que l'augmentation de la PIC était due à une augmentation du volume sanguin cérébral, et était d'autant plus importante que la compliance était basse et que les artéioles avaient perdu leur réactivité.

Plus récemment Darby et coll. [34] ont mesuré le DSC avant et après perfusion de dopamine chez 13 patients suspects de vasospasme après hémorragie méningée. Le DSC moyen n'était pas modifié sous dopamine, mais l'analyse individuelle montrait des variations inexplicables des DSC régionaux, avec des augmentations du DSC dans des territoires ischémiques, mais aussi des diminutions, parfois importantes, dans d'autres territoires.

En résumé la noradrénaline (ainsi que les autres α - et/ou β -agonistes) ne semblent pas avoir d'effets sur le DSC du cerveau sain, alors que la dopamine induirait une augmentation du DSC. Il est difficile de prévoir les effets des catécholamines après traumatisme crânien au vu de l'altération de la vasoréactivité artériolaire et des éventuelles lésions de la barrière hémato-encéphalique.

Un protocole clinique est actuellement en cours à Kremlin-Bicêtre dont le but est de comparer, chez les patients ayant subi un traumatisme crânien grave, les effets de la noradrénaline et de la dopamine sur les paramètres habituellement monitorés chez ces patients. Nous en présentons ici les résultats préliminaires. Nous avons inclus dans ce

protocole les patients traumatisés crâniens graves chez lesquels un traitement vasopresseur avait été débuté et qui présentaient une hémodynamique stable.

Les patients recevant soit de la dopamine soit de la noradrénaline, le protocole consistait à changer le traitement vasopresseur en restant à même PAM. Les mesures comprenaient la pression artérielle, la PIC, la SvjO₂, les vélocités de l'artère cérébrale moyenne (homolatérale à la SvjO₂) mesurées par Doppler trans-crânien, ainsi que, chez certains patients, le débit aortique (DA) mesuré par echo-doppler trans-œsophagien. A ce jour, 16 patients ont été inclus, 8 dans le sens dopamine puis noradrénaline, 8 dans le sens noradrénaline puis dopamine. Les résultats sont présentés dans le Tableau II.

Tableau II

Hémodynamique périphérique et cérébrale comparées sous noradrénaline et dopamine.

n = 16	Noradrénaline	Dopamine	p*
PAM (en mmHg)	95 ± 12	94 ± 11	NS
DA (L.min ⁻¹) (n=10)	5,7 ± 2,7	6,8 ± 3,9	NS
FC (en bat.min ⁻¹)	92 ± 18	119 ± 32	< 0,001
PIC (en mmHg)	26 ± 11	32 ± 15	< 0,01
PPC (en mmHg)	69 ± 12	62 ± 14	< 0,01
SvjO ₂ (en %)	73 ± 7	76 ± 9	NS
Vm (en cm.s ⁻¹)	66 ± 19	71 ± 21	0,057
* Test t de Student pour valeurs appariées		Vm : Vélocité moyenne	

Le principal résultat est, qu'à même PAM, la PIC est significativement plus haute sous dopamine que sous noradrénaline. La cause de l'augmentation de PIC sous dopamine n'est pas très claire. On peut constater : premièrement, des arguments en faveur d'un maintien du débit sanguin cérébral sous dopamine en dépit d'une PPC diminuée ; deuxièmement, une augmentation significative de la FC et des pulsées de la pression artérielle périphérique (PAS – PAD = 62 ± 11 mmHg sous NA, 75 ± 13 mmHg sous DA, p < 0,05) et de la vélocité mesurée dans l'artère sylvienne (Vs – Vd = 64 ± 18 cm.s⁻¹ sous NA, 85 ± 27 cm.s⁻¹ sous DA, p < 0,01).

La tendance à l'augmentation constatée pour la SvjO₂ et la vélocité moyenne de l'artère sylvienne confirme, chez nos patients traumatisés crâniens, la stabilité du débit sanguin cérébral malgré la baisse significative de PPC.

L'augmentation de PIC sous dopamine n'est pas corrélée à l'augmentation significative de la FC et des pulsées calculées. Ce résultat laisse penser à un effet propre sur les artères cérébrales de la dopamine indépendant des variations périphériques induites par cette drogue.

Les études expérimentales retrouvent, en l'absence de traumatisme crânien, une augmentation de la PIC [32] mais aussi du DSC sous dopamine [12, 32]. Or, dans ces études, le DSC est mesuré avant et après mise en route d'une perfusion de dopamine, donc toujours avec une modification de la PAM et donc potentiellement du DSC. Dans

notre étude, la PAM reste stable, de plus, sous dopamine, la PPC baisse par augmentation de la PIC. Rappelons que Darby et coll. [34] n'ont pas retrouvé de modifications significatives du DSC global sous dopamine chez l'homme après hémorragie méningée.

S'il n'est bien sûr pas possible de conclure sur ces résultats que la dopamine est délétère chez les patients traumatisés crâniens, il faut cependant noter que, dans notre étude, nous avons observé à 3 reprises une augmentation de la PIC de 12 à 20 mmHg sous dopamine. Il nous semble donc justifié, chez des patients présentant une hypertension intra-crânienne importante sous dopamine, d'essayer un relais par noradrénaline.

CONCLUSION

La prise en charge des patients traumatisés crâniens graves nécessite l'évaluation et le contrôle de la perfusion cérébrale. L'utilisation de catécholamines vasopressives dans le but de maintenir une pression artérielle normale voire d'induire une hypertension artérielle est parfois nécessaire dans ce cadre. Si les catécholamines n'ont pas d'effets sur l'hémodynamique cérébrale du cerveau sain, il existe très peu de données sur leurs effets après traumatisme crânien. Il semble, qu'à même PAM, la dopamine comparée à la noradrénaline induit une augmentation de la pression intra-crânienne. Ces résultats préliminaires restent cependant à préciser par des études ultérieures.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. *New Horiz* 1996;3:366-75
- [2] Graham DI, Ford I, Adams JH, Doyle D, Teasdale GM, Lawrence AE, McLellan DR. Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psych* 1989;52:346-50
- [3] Jones PA, Andrews PJD, Midgley S, Anderson SI, Tocher IR, Housley AM, Corrie JA, Slattery J, Dearden NM, Miller JD. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesth* 1994;6:4-14
- [4] Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 1990;30:933-41
- [5] Wei EP, Dietrich WD, Povlishock JT, Navari RM, Kontos HA. Functional, morphological, and metabolic abnormalities of the cerebral microcirculation after concussive brain injury in cats. *Circ Res* 1980;46:37-47
- [6] Bouma GJ, Muizelaar JP, Bandoh K, Marmarou A. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1992;77:15-9
- [7] Chan KH, Dearden NM, Miller JD, Andrews PJD, Midgley S. Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. *Neurosurg* 1993;32:547-53
- [8] Bouma GJ, Muizelaar JP. Relationship between cardiac output and cerebral blood flow with intact and impaired autoregulation. *J Neurosurg* 1990;73:368-74
- [9] Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216-22
- [10] Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, Choi SC, Young HF, Eisenberg HM, Foulkes MA, Marshall LF, Jane JA. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75:S59-S66
- [11] Durward QJ, Del Maestro RF, Amacher AL, Farrar JK. The influence of systemic arterial pressure and intracranial pressure on the development of cerebral vasogenic edema. *J Neurosurg* 1983;59:803-9
- [12] Tuor UI, Evidsson L, McCulloch J. Catecholamines and the relationship between cerebral blood flow and glucose use. *Am J Physiol* 1986;251:H824-H33

- [13] Vigué B, Ract C, Benayed B, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K, Bissonnette B. Early SjvO₂ monitoring in patients with severe brain trauma. *Int Care Med* 1999;25, in press
- [14] White M, Wiechmann RJ, Roden RL, Hagan MB, Wollmering MM, Port JD, Hammond E, Abraham WT, Wolfel EE, Lindenfeld JA, Fullerton D, Bristow MR. Cardiac β -adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury. Evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Circulation* 1995;92:2183-9
- [15] Law MM, Hovda DA, Cryer HG. Fluid-percussion brain injury adversely affects control of vascular tone during hemorrhagic shock. *Shock* 1996;6:213-7
- [16] Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-92
- [17] Ursino M. Mechanisms of cerebral blood flow regulation. *Biomed Eng* 1991;18:255-88
- [18] Drummond JC, Shapiro HM. Cerebral physiology. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Churchill Livingstone, 1994:689-730
- [19] Weil-Malherbe H, Alexrod J, Tomchick R. Blood-brain barrier for adrenaline. *Science* 1959;129:1226-7
- [20] Weil-Malherbe H, Whitby LG, Axelrod J. The uptake of circulating [³H]norepinephrine by the pituitary gland and various areas of the brain. *J Neurochem* 1961;8:55-64
- [21] Toda N. Dopamine vasodilates human cerebral artery. *Experientia* 1983;39:1131-2
- [22] Harper SL, Bohlen HG, Rubin MJ. Arterial and microvascular contributions to cerebral cortical autoregulation in rats. *Am J Physiol* 1984;246:H17-H24
- [23] Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res* 1990;66:8-17
- [24] Sercombe R, Verrecchia C, Oudart N, Dimitriadou V, Seylaz J. Pial artery responses to norepinephrine potentiated by endothelium removal. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:321-17
- [25] Olesen J. The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine, and angiotensin on the regional cerebral blood flow in man. *Neurology* 1972;22:978-87
- [26] Rogers AT, Stump DA, Gravlee GP, Prough DS, Angert KC, Wallenhaupt SL, Roy RC, Phipps J. Response of cerebral blood flow to phenylephrine infusion during hypothermic cardiopulmonary bypass: influence of PaCO₂ management. *Anesthesiology* 1988;69:547-51
- [27] McCalden TA, Eidelman BH. Cerebrovascular response to infused noradrenaline and its modification by a catecholamine metabolism blocker. *Neurology* 1976;26:987-91
- [28] McKenzie ET, McCulloch J, O'Keane M, Pickard JD, Harper AM. Cerebral circulation and norepinephrine: relevance of the blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1976;231:483-8
- [29] Evidsson L, Lacombe P, Owman C, Reynier-Rebuffel AM, Seylaz J. Quantitative changes in regional cerebral blood flow of rats induced by alpha- and beta-adrenergic stimulants. *Acta Physiol Scand* 1979;107:289-96
- [30] Bryan RM. Cerebral blood flow and energy metabolism during stress. *Am J Physiol* 1990;259:H269-H80
- [31] Barzó P, Bari F, Dóczy T, Jancsó G, Bodosi M. Significance of the rate of systemic change in blood pressure on the short-term autoregulatory response in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Neurosurg* 1993;32:611-8
- [32] Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. A comparison of the effects of norepinephrine, epinephrine, and dopamine on cerebral blood flow and oxygen utilisation. *Acta Neurochir* 1998;(suppl)71:19-21
- [33] Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF. Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology* 1965;15:622-41
- [34] Darby JM, Yonas H, Marks EC, Durham S, Snyder RW, Nemoto EM. Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1994;80:857-64