

Zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego

Raised intracranial pressure

Wojciech Rolski

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Streszczenie

Zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (CS) jest częstym problemem neurologicznym w opiece paliatywnej. Większość objawów jest następstwem przemieszczenia struktur mózgu, a nie bezwzględnej wartości ciśnienia. W pracy opisano patofizjologię oraz objawy wzrostu CS. Skuteczne leczenie paliatywne obejmuje leki osmotycznie czynne, kortykosteroidy oraz diuretyki pętlowe.

Słowa kluczowe: wzmożone ciśnienie śródczaszkowe, obrzęk mózgu, guz mózgu.

Abstract

Raised intracranial pressure (CS) is a common neurological problem in palliative care. Most of symptoms of raised CS are consequence of brain structures shift than the absolute level of CS. The pathophysiology and symptoms of raised CS was presented. Effective palliative management of raised CS include osmotherapy with mannitol or hypertonic saline solution, steroids and loop diuretics.

Key words: raised intracranial pressure, cerebral oedema, brain tumor.

Adres do korespondencji:

Wojciech Rolski, Klinika Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: wojciechrolski@wp.pl

WPROWADZENIE

Ciśnienie śródczaszkowe (CS) u ludzi zdrowych utrzymywane jest na stałym poziomie dzięki mechanizmom regulacyjnym wytwarzania i wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) i w normalnych warunkach u osób dorosłych wynosi 7–15 mm Hg, a jego wahania nie przekraczają zwykle 1 mm Hg. Na jego wartość wpływają zmiany m.in. ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej podczas kaszlu czy próby Valsalvy.

Wzmożone CS jest następstwem wzrostu ciśnienia PMR lub zwiększonego ciśnienia tkanki mózgowej spowodowanego przez rozwijający się guz, krwawienie do tkanki mózgowej lub obrzęk samej tkanki mózgowej. Nadciśnienie śródczaszkowe oznacza wzrost CS powyżej 20–25 mm Hg. Zespół wzmożonego CS jest częstym problemem neurologicznym w leczeniu objawowym. Najczęstszymi przyczynami wzrostu CS są guzy mózgu, krwawienia śródczaszkowe, wodogłowie, urazy mózgu, udar niedokrwienny z obrzękiem mózgu oraz obrzęk mózgu w przebiegu niewydolności wątroby. Narastające ciśnienie może upośledzić prze-

ływ krwi przez naczynia mózgowe lub bezpośrednio uszkodzić tkankę mózgową. Wzrost CS stanowi zły czynnik rokowniczy i jest stanem zagrożenia życia, a ryzyko zgonu sięga 2–11% [1].

PATOFIZJOLOGIA

Zamknięta przestrzeń czaszki ma ograniczoną możliwość kompensacji wzrostu objętości jednego ze składników. Zależność pomiędzy CS, objętością PMR, krwi i tkanki mózgowej (stanowiących odpowiednio 10%, 5–10% i 80–90% objętości jamy czaszki) oraz ciśnieniem perfuzji mózgowej opisuje hipoteza Monro-Kelliego [2]. Zakłada ona, że objętość jamy czaszki jest stała i wzrost objętości jednego ze składników (tkanki mózgowej, PMR, krwi) musi zostać skompensowany przez zmniejszenie objętości pozostałych [3]. Najważniejszym buforem dla wzrastającej objętości np. guza mózgu jest PMR oraz objętość krwi. Zależność objętość–ciśnienie nie jest liniowa. Niewielki wzrost objętości nie prowadzi do wzrostu CS ze względu na moż-

liwość przemieszczenia PMR z przestrzeni podpajęczynówkowej i komór mózgu do przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia oraz niewielkiej kompresji sierpu mózgu i namiotu mózdzku. Po wyczerpaniu tych możliwości dalszy wzrost guza mózgu jest kompensowany zmniejszeniem objętości krwi żyłnej. Mechanizm ten umożliwia regulację CS w przypadku zmian objętości do 100–120 ml. Po osiągnięciu wartości 20–25 mm Hg mechanizmy kompensacyjne stają się niewydolne i nawet niewielki wzrost objętości np. guza skutkuje znacznym zwiększeniem wartości CS. Obrzęk mózgu oraz wzrost CS prowadzą do zaburzeń krążenia krwi. Konsekwencją spadku ciśnienia perfuzji mózgowej jest wzrost ciśnienia tętniczego oraz rozkurcz naczyń krwionośnych mózgu. Prowadzi to do wzrostu objętości krwi i w efekcie dalszego wzrostu CS i spadku ciśnienia perfuzji mózgowej. W przypadku wzrostu CS do 50–60 mm Hg osiąga ono wartość ciśnienia krwi w kole tętniczym mózgu i prowadzi do uogólnionego niedokrwienia oraz śmierci mózgu.

Guz i obrzęk zlokalizowany w jednej z półkul mózgu, poza wzrostem CS, może prowadzić także do powstania różnicy ciśnień pomiędzy przedziałami wydzielonymi przez sierp mózgu i namiot mózdzku, a w efekcie do przemieszczenia jego struktur (czego wyrazem jest np. przemieszczenie linii środkowej w badaniach obrazowych) i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Przemieszczenie to może prowadzić do kompresji komór i wodogłowia. Znaczny wzrost CS w połączeniu z rozwijającym się guzem może doprowadzić do wklonowania pod sierp, namiot mózdzku lub do otworu wielkiego, a na dalszym etapie do ucisku i praktycznie zamknięcia dopływu krwi do części mózgu. Kompresja pnia mózgu powoduje zaburzenia oddychania i bezpośrednio zagraża życiu chorego. Główną przyczyną zgonu chorych ze wzmożonym CS jest rozległe niedokrwienie mózgu lub zaburzenia oddychania w następstwie ucisku pnia mózgu.

KLASYFIKACJA WZROSTU CIŚNIENIA ŚRÓDCZASZKOWEGO

Podwyższone CS, którego dalszy wzrost kompensowany jest przez mechanizmy regulacyjne, określa się jako stopień I. Zwiększenie objętości guza powyżej 100–120 ml prowadzi do znacznego wzrostu CS – stopień II. Dalszy, nawet niewielki wzrost guza powoduje istotny wzrost CS. W stopniu III wartość CS zbliża się do średniego ciśnienia tętniczego i w efekcie następuje znaczne upośledzenie ukrwienia mózgu.

PRZYCZYNY

Do wzrostu CS prowadzą następujące mechanizmy: efekt masy (np. guz, krwaki), uogólniony obrzęk mózgu (np. w następstwie niedokrwienia) ze spadkiem ciśnienia perfuzji i bez przemieszczenia tkanki mózgowej, wzrost ciśnienia żylnego (np. w następstwie zakrzepicy żył zatokowych lub szyjnych), zaburzenia przepływu PMR i/lub jego wchłaniania albo nadmiernej produkcji PMR (tab. 1.).

Najczęstszymi przyczynami wzmożonego CS są przerzuty do mózgu, które rozpoznaje się u 20–40% chorych na zaawansowane nowotwory złośliwe. Najczęściej rozpoznaje się je u chorych na raka płuca i piersi oraz czerniaka skóry. U ok. 60% chorych na czerniaka i raka drobnokomórkowego płuca dochodzi do rozsiewu do mózgu. Ponad 80% z nich powstaje powyżej namiotu mózdzku.

Do częstych przyczyn pozaonkologicznych należą udar, krwaki mózgu i stany zapalne mózgu.

OBJAWY

Większość objawów jest następstwem przemieszczenia struktur mózgu, a nie bezwzględnej wartości CS.

Tabela 1. Przyczyny wzrostu ciśnienia śródczaszkowego

Efekt masy	zlokalizowany guz mózgu, ropień, krwaki; zlokalizowany obrzęk mózgu w sąsiedztwie ww. zmian
Zaburzenia krążenia PMR – wzrost objętości PMR	wodogłowia
Naczyniowy obrzęk mózgu	zakrzepica żylna; zaburzenia regulacji krążenia tętniczego (rozkurcz naczyń)
Obrzęk mózgu	wzrost objętości mózgu – zapalenie mózgu/opon, zatrucie wodne, hiponatremia; krwawienie podpajęczynówkowe
Pozaczaszkowe	niedrożność dróg oddechowych, hipowentylacja, nadciśnienie (ból, kaszel) lub niedociśnienie (hipowolemia), gorączka, drgawki; obrzęk mózgu w przebiegu marskości wątroby

PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy

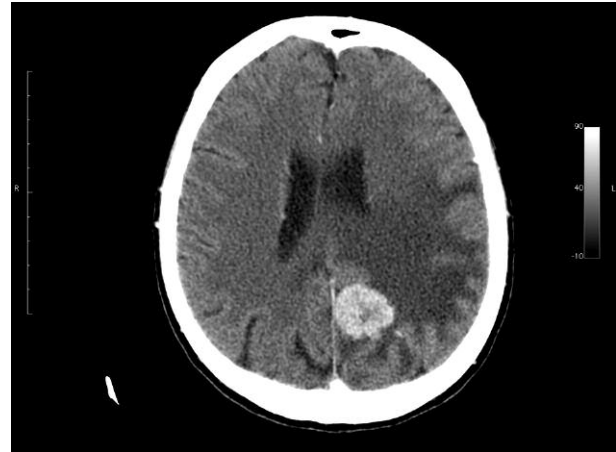
Najczęstszym objawem są bóle głowy bez towarzyszących nudności, zaburzenia wzroku z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego oraz wymioty bez towarzyszących nudności [4]. Nasilenie objawów nie zależy od wartości CS. Ból głowy opisywany jest jako pulsujący lub rozrywający oraz narastający pod wpływem czynników wywołujących przejściowy wzrost CS, np. kaszlu i ruchu. Bóle głowy są zwykle bardziej nasilone w godzinach porannych – wzrost CS w nocy tłumaczy się wzrostem ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (pCO_2) w fazie spoczynku, związanym z fizjologiczną depresją oddechową oraz prawdopodobnie ze zmniejszoną absorpcją PMR. Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego jest miarodajną oznaką wzrostu CS, należy jednak pamiętać, że pojawia się dopiero po kilku dniach [5]. Chorzy z prawidłowym ciśnieniem krwi zachowują normalną świadomość przy wartości CS rzędu 25–40 mm Hg (o ile nie ma efektu masy). Przy wyższych wartościach spadek przepływu mózgowego prowadzi do zaburzeń świadomości.

Powolny wzrost przerzutów guza pierwotnego mózgu umożliwia rozwinięcie wielu mechanizmów kompensacyjnych zmniejszających narastające ciśnienie śródczaszkowe, m.in. wygładzenie i spłycenie zakrętów i rowków mózgu, redukcję przestrzeni płynowych z uściśnięciem komór. W przypadku szybkiego wzrostu mechanizmy te stają się niewydolne. Zaburzenia przepływu PMR prowadzą do wodogłowia i gwałtownego nasilenia objawów klinicznych.

Wzrost CS oraz towarzyszące mu uszkodzenie tkanki mózgowej może prowadzić (w zależności od lokalizacji) do drgawek, deficytów ruchowych i/lub zaburzeń czucia oraz zaburzeń świadomości. Drgawki stwierdza się u ok. 20% chorych i mają one zwykle charakter toniczno-kloniczny [3].

Objawy zależą od lokalizacji zmian. Guzy okolicy czołowej prowadzą do zmian afektu, osobowości i zachowania. Zmiany w okolicy ciemieniowej prowadzą do zaburzeń czucia i siły mięśniowej. Guzy okolicy skroniowej mogą wywoływać objawy wytwórcze, guzy mózdzku – ataksję i zaburzenia równowagi, a guzy pnia mózgu – zaburzenia koordynacji i porażenie nerwów czaszkowych [5].

Znaczne przemieszczenie struktur mózgu zagraża wklonowaniem pod namiot mózdzku, pod sierp mózgu lub do otworu wielkiego z towarzyszącymi objawami: rozszerzeniem źrenicy, obustronnym opadaniem powiek, skierowaniem gałek ocznych ku górze, zwiększoną wrażliwością na ból, zaburzeniami oddychania (oddech Cheyne'a-Stokesa) oraz bradykardią. W przypadku uszkodzenia struktur pnia obserwuje się niekiedy hiperwentylację. Zmiany ciśnienia tętniczego, tętna oraz toru oddechowego są późnymi objawami wzrostu CS i świadczą o znacznych zaburzeniach ukrwienia mózgu lub ucisku pnia mózgu [4].



Ryc. 1. Strefa obrzęku oraz ucisk komory bocznej lewej w badaniu metodą tomografii komputerowej



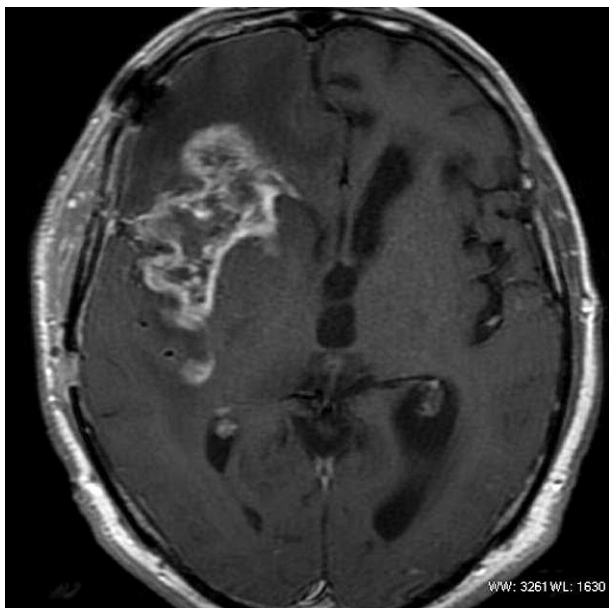
Ryc. 2. Przemieszczenie struktur mózgu z towarzyszącym uciskiem komory bocznej po stronie prawej w badaniu metodą tomografii komputerowej

ROZPOZNANIE

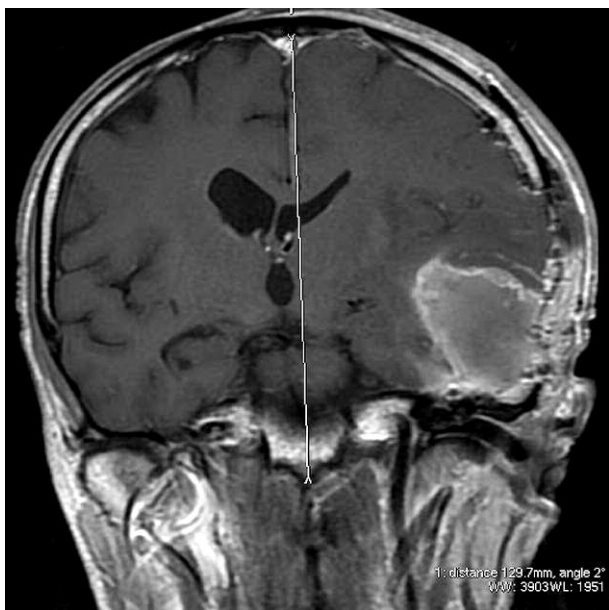
Rozpoznanie wzrostu CS opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Rozpoznanie wstępne oraz przyczynę należy potwierdzić w badaniach obrazowych: tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym (ryc. 1.–4.).

LECZENIE

Gwałtowny wzrost CS należy traktować jako stan nagły. W trakcie leczenia trzeba kontrolować stan neurologiczny chorego oraz parametry życiowe: temperaturę ciała, tętno, liczbę oddechów i ciśnienie tętnicze. Wzrastające lub podwyższone ciśnienie tętnicze może świadczyć o próbach kompensacyjnego zachowania odpowiedniej perfuzji mózgowej podczas narastania ciasnoty wewnątrzczaszkowej [4].



Ryc. 3. Przemieszczenie struktur mózgu z towarzyszącym uciskiem komory bocznej po stronie prawej w badaniu metodą rezonansu magnetycznego



Ryc. 4. Przemieszczenie struktur mózgu z towarzyszącym uciskiem komory bocznej po stronie prawej w badaniu metodą rezonansu magnetycznego

Leczenie zależy od przyczyny wzrostu CS i może polegać np. na założeniu drenażu w przypadku wodogłowia.

W pierwszej kolejności należy dążyć do utrzymania lub przywrócenia homeostazy, np. odpowiedniego utlenowania krwi (co ma szczególne znaczenie w przypadku zmniejszonej perfuzji mózgowej) oraz utrzymania prawidłowej wolemii i ciśnienia osmotycznego. W przypadku zaburzeń świadomości należy zapewnić odpowiednią drożność dróg oddechowych oraz

monitorować wydolność oddechową chorego. Hipoksja oraz hiperkapnia prowadzą do rozszerzenia naczyń mózgowych, zwiększenia przepływu i w efekcie wzrostu CS. Hipoksja powoduje obniżenie pH, co również prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych i dalszego narastania CS [4].

Należy zwracać uwagę na temperaturę ciała. Gorączka i hiperglikemia nasilają obrzęk mózgu i są uznawane za niekorzystny czynnik rokowniczy. W przypadku drgawek lub wzrostu ciśnienia krwi należy włączyć odpowiednie leczenie farmakologiczne.

Ważnym, ale często pomijanym postępowaniem jest uniesienie zagłówka łóżka. Uniesienie zagłówka o 30° poprawia odpływ przez żyły szyjne i obniża CS, jednak w przypadku odwodnienia może prowadzić to do spadku ciśnienia tętniczego i w konsekwencji do obniżenia perfuzji mózgowej [5].

LEKI OSMOTYCZNIE CZYNNE

Najczęściej stosowanym lekiem osmotycznie czynnym jest mannitol. Zmniejszając lepkość krwi, prowadzi on do odruchowego skurczu naczyń oraz spadku objętości wewnątrznacyniowej [6]. Następstwem zwiększenia gradientu osmotycznego jest hipowolemia oraz hiperosmolarność surowicy, która nie powinna podczas leczenia przekraczać 320 mOsm/kg, ponieważ grozi to upośledzeniem funkcji nerek [7]. Mannitol usuwa wodę zarówno z prawidłowych, jak i obrzękniętych komórek, przestrzeni pozanacyniowej oraz zmniejsza produkcję PMR. U chorych z obrzękiem wokół guza mózgu jego efekt jest szczególnie widoczny w obszarach z upośledzoną barierą krew-mózg. Przekraczając barierę krew-mózg, mannitol może nasilać obrzęk nacyniopochodny, dlatego przerwanie leczenia może się wiązać z obrzękiem mózgu i wzrostem CS z odbicia [7]. Lek ten zwiększa mózgowy przepływ krwi o ok. 20%, jednak w ostatnim czasie wykazano, że nie wpływa na utlenowanie tkanek [8]. Mannitol w bolusie ma przewagę nad ciągłym wlewem, który charakteryzuje się większym wychwytem w tkance mózgowej, odwracającym gradient osmotyczny.

Dożylny bolus mannitolu (0,25–1,0 g/kg m.c.; maksymalnie 100 ml) obniża CS w ciągu 1–5 min, maksymalny efekt uzyskuje się po 20–60 min i utrzymuje się on przez 2–6 godz. [9]. Dawka mannitolu we wlewie ciągłym wynosi zwykle 50 g, powtarzanych co 6–8 godz. W stanach bezpośredniego zagrożenia życia lepszy efekt uzyskuje się, stosując wyższe dawki (1,4 g/kg m.c.) mannitolu [10]. Długotrwałe podawanie leku prowadzi do zaburzeń elektrolitowych oraz zmniejsza jego skuteczność. Względny przeciwwskazaniem do podania mannitolu jest ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg. Nie należy stosować tego leku w przypadku obrzęku płuc, podejrzenia krwa-

wienia wewnątrzczaszkowego i istotnej klinicznie niewydolności nerek lub serca.

Zbliżone działanie osmotyczne wykazuje hipertoniczny roztwór chlorku sodu. W ostatnim czasie pojawiło się szereg prac potwierdzających jego zalety, m.in. zwiększenie rzutu serca, zmniejszenie stanu zapalnego, zdolność do przywracania prawidłowego potencjału spoczynkowego i objętości komórek oraz zwiększenie wydzielania przedsionkowego peptydu natriuretycznego. Hipertoniczny roztwór chlorku sodu preferowany jest w przypadku hipowolemii, obniżonego ciśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek lub osmolarności > 320 mOsm/kg, jednak należy stosować go ostrożnie w przypadku hipokaliemii, niewydolności krążenia i ryzyka wystąpienia obrzęku płuc. Zwiększa on ryzyko krwawienia, zmniejszając lepkość krwi. Ryzyko to jest szczególnie istotne u chorych leczonych długotrwale wysokimi dawkami kortykosteroidów. W piśmiennictwie spotyka się różne stężenia (od 1,7% do 30%) i różne sposoby podawania (od 0,1 do 1,0 ml/kg m.c./godz., nie przekraczając 145–155 mEq sodu w surowicy) – nie ustalono standardu leczenia wzrostu CS hipertonicznym roztworem chlorku sodu [11].

Kolejnym lekiem z tej grupy jest glicerol. Jego skuteczność obniża się niestety podczas dłuższego stosowania [5]. Typowa dawka to 30 ml roztworu glicerolu podawana doustnie, powtarzana 3–4 razy dziennie.

LEKI MOCZOPĘDNE

Efekt przeciwobrzękowy mannitolu można zwiększyć, podając diuretyki pętlowe (np. furosemid dożylnie) po ok. 20 min od zakończenia wlewu mannitolu.

KORTYKOSTEROIDY

Steroidy są powszechnie stosowane u chorych ze wzrostem CS w przebiegu guza lub ropnia mózgu, jednak ich mechanizm działania nie został w pełni poznany i nadal budzi pewne kontrowersje. Kortykosteroidy, zmniejszając obrzęk mózgu, wpływają korzystnie na funkcjonowanie układu nerwowego. Zwiększają stabilność błony komórkowej, regulując tym samym przepływ wody i jonów przez błonę komórkową, zmniejszają przepuszczalność bariery krew–mózg oraz hamują transport rozpuszczalnych w wodzie cytotatyków do komórek guza [12]. Wykazano, że zmniejszają również przepuszczalność ścian naczyń [7].

Należy jednak pamiętać, że są mniej skuteczne w leczeniu obrzęku cytotoxycznego, zawału mózgu czy krwawienia śródmózgowego [13]. Najczęściej stosowanym kortykosteroidem jest deksametazon, a typowa dawka wynosi 4–32 mg/dobę w 2–4 dawkach

podzielonych. Deksametazon wykazuje mniejszy efekt mineralokortykoidowy niż predyzon, metyloprednizolon czy hydrokortyzon, co powoduje mniejszą retencję płynów. Ze względu na duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych należy maksymalnie zredukować dawkę, czas leczenia w zależności od nasilenia objawów oraz profilaktycznie włączyć inhibitory pompy protonowej. Kortykosteroidy zmniejszają nasilenie objawów oraz korzystnie wpływają na stan neurologiczny, jednak nie wydłużają czasu przeżycia chorych. Należy podkreślić, że nie mają one zastosowania u chorych niemających objawów.

Leki przeciwpadaczkowe zwiększają metabolizm steroidów i chorzy przyjmujący leki z tej grupy mogą wymagać wyższych dawek np. deksametazonu.

INNE METODY

Najczęstszą przyczyną wzrostu CS są przerzuty do mózgu, więc u części chorych można uzyskać poprawę po zastosowaniu radioterapii i/lub chemioterapii (w przypadku guzów chemiorazliwych, np. chłoniaków, raka drobnokomórkowego płuca). Leczenie polega na napromienieniu całego mózgu podwyższonymi dawkami frakcyjnymi (5 frakcji po 400 cGy/t, 10 frakcji po 300 cGy/t) lub stereotaktycznej radioterapii pojedynczych ognisk przerzutowych. Regresja przerzutów do mózgu prowadzi do zmniejszenia CS i wydłuża średnio o kilka miesięcy czas przeżycia chorych [14]. Należy zaznaczyć, że jednym z najczęstszych działań niepożądanych radioterapii całego mózgu jest wzrost CS z charakterystycznymi bólami głowy i nudnościami, gorączką i/lub przejściowym pogorszeniem stanu neurologicznego.

W przypadku braku reakcji na standardowe postępowanie należy rozważyć sedację i/lub analgezję lub wykonanie blokady nerwowo-mięśniowej. Dodatkową zaletą stosowania opioidów jest efekt przeciwkaszlowy (kaszel również podwyższa CS). Wzrost CS z towarzyszącym wodogłowiem może być wskazaniem do założenia zastawki. Metody te są jednak rzadko wykorzystywane w opiece paliatywnej.

PODSUMOWANIE

Wzrost CS jest jednym z częstszych objawów neurologicznych w opiece paliatywnej. Istotne znaczenie ma ustalenie przyczyny wzrostu CS, co umożliwi podjęcie optymalnego w danej sytuacji postępowania terapeutycznego. W przypadku gwałtownego narastania objawów należy traktować go jako stan nagły, bezpośrednio zagrażający życiu chorego. Kortykosteroidy zmniejszają nasilenie objawów oraz korzystnie wpływają na stan neurologiczny, jednak nie wydłużają czasu przeżycia chorych.

PIŚMIENICTWO

1. Palo J, Viitala S. Diagnosis and frequency of brain death. *Lancet* 1999; 354: 1909-1910.
2. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001; 56: 1746-1748.
3. Ropper AH. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med* 2012; 367: 746-752.
4. Castillo LR, Gopinath S, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2008; 26: 521-541.
5. Pollay M. Blood-Brain Barrier, Cerebral Edema. W: Neurosurgery. Wilkins RH, Rengachary SS (red.). 2 wyd. Mc Graw Hill Book Co., New York 1996; 335-44.
6. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. *Neurosurgery* 2001; 49: 864-871.
7. Miller JD, Leech P. Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationships in patients. *J Neurosurg* 1975; 42: 274-281.
8. Himmelseher S. Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 414-426.
9. Cruz J, Minoja G, Okuchi K i wsp. Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg* 2004; 100: 376-383.
10. Sakowitz OW, Stover JF, Sarrafzadeh AS i wsp. Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head-injured patients. *J Trauma* 2007; 62: 292-298.
11. Knapp JM. Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. *AACN Clin Issues* 2005; 16: 199-211.
12. Glasera AW, Buxtonb N, Walker D. Corticosteroids in the management of central nervous system tumours. *Arch Dis Child* 1997; 76: 76-78.
13. Kenyon NJ, Albertson TE. Steroids and sepsis: Time for another reevaluation. *J Intensive Care Med* 2002; 17: 68-74.
14. Woodruff R. Neurological Symptoms. W: Palliative Medicine. 4 wyd. Oxford University Press, South Melbourne 2004; 366-370.