

Beyin Ödemi

*Sait NADERİ **

*Onur KARAN**

Serebral Ödem (SÖ) nöroloji ve nöroşirurjideki önemli sorunlardan birini oluşturan ve intrakranial hipertansiyona (İKH) yol açan sebeplerden biridir. SÖ "doku Na ve suyunun artımına bağlı olarak beyin volümünün artması" şeklinde tanımlanabilir.

Direkt veya indirekt, metabolik, anoksik, enflamatuar, toksik ve travmatik olaylara karşı beyin reaksiyonu Sö'dür. Bununla birlikte SÖ diğer pek çok durumda da gelişebilir (Tablo - I). Bu durum özellikle beyin kemikten yapılmış rijit-sabit bir kutuda yer alması ve söz konusu intrakranial boşluğun beyin ancak % 10-20 oranında şişmesine izm vermesi yönünden önem taşır (15).

Bilindiği gibi beyin omurilik sıvısı (BOS) ve intravasküler kan kafa içinin sıvı muhtevasını, beyin dokusu ise solid yapısını oluşturmaktadır. Kafa içindeki bu yapılar sıkıştırılama özelliğindedirler. Genişleyemeyen kapalı bir kutu ve sıkıştırılmayan muhteva, "Monro-Kellie" doktrininin temelini oluşturmaktadır. Monro-Kellie'ye göre kafa içi oluşumları karşılıklı kantitatif ilişki içindedirler; birinin artması, öbürünün azalmasını doğurur (Şekil - 1).

Beyin angorjmanı ise beyin kan volümünün artması olarak bilinmektedir. Bu olay, serebral venler ve venöz sinusların obstrüksiyonuna veya hiperkapni'ye bağlı olarak arterial vazodilatasyon sonucu gelişen bir süreçtir. Beyin angorjmanı kraniotomi esnasında kemiğin rijit restriksiyonunun ortadan kalkması nedeniyle beyin volümünün artmasına yol açar. Ancak böyle bir vazodilatasyon Sö'le de birlikte olabilir (6).

SÖ'İN KLASİFİKASYONU

Sö'in değişik özellikleri göz önünde bulundularak klasifikasyonu yapılmıştır. Klatzo Sö'i vazojenik ve sitotoksik olarak tarif etmiştir. Fishman ise sonradan interstisiyel (hidrosefalik) ödemden söz ederek bu sınıflandırmaya genişletmiştir (6).

Biz burada Sö'i vazojenik, sitotoksik, osmotik ve hidrostatik olarak dört kategoride ele alarak tartışacağız (Tablo - II).

1. Vazojenik Ödem: En sık görülen Sö şeklidir. Beyin kapiller endotelial hücrelerinin permeabilitesinin artması, yani kan beyin bariyerinin (KBB) bozulması sonucu vasküler bölümden ekstrasellüler sahaya doğru albumin gibi makromoleküllerin sızdığı ve bunu izleyen dönemde beyin parankiminin içine suyun girdiği ödem şeklidir. Beyaz cevherde su ve Na seviyesinin artmasına karşılık K seviyesinde düşme söz konusudur. Benzer değişiklikler serebral kortekste de olmakla birlikte, kortekste su artması ve K azalması daha düşük orandadır, Vazojenik ödemde astrositler hem gri hem de beyaz cevherde şişer. Klinikte vazojenik ödem travmaya cevap olarak, primer ve metastatik tümörlerde, abse, kanama, kurşun ansefalopatisi ve pürülan menenjitte, dondurucu lezyonlarda, serebral iskeminin geç döneminde görülür (6, 9, 22),

2. Sitotoksik Ödem: Bu ödem, hücre membranındaki Na ve K pompalarının uygunsuz fonksiyon görmesi sonucu hücre metabolizma yetersizliğine bağlı gelişir. ATP'ye bağlı Na pompası yetmezliği nedeniyle Na hızla hücre içine toplanırken bunu izleyen dönemde osmotik dengeyi korumak için suyun hücreye girdiği, vazojenik ödemden farklı olarak kapiller permeabilitesinin bozulmadığı bir ödem şeklidir. Sitotoksik ödemde beyaz cevherdeki su ve iyon ترکیبی vazojenik ödem için belirtilen oranlara uygunluk gösterirken, kortekste sadece Na artışı saptanmıştır (21). Sitotoksik ödem değişik entoksikasyonlarda (dinitrofenol, trietiltin, heksoklorofenol, izoniazid), Reye sendromunda, şiddetli hipotermi ve iskeminin erken döneminde, ayrıca kardiyak arrest veya asfiksidede hipoksiden dolayı serebral enerjinin azaldığı durumlarda görülür (6).

3. Osmotik Ödem: Bu ödem, KBB sağlam olmasına karşın, uygunsuz osmotik gradient sonucu

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabüim Dalı

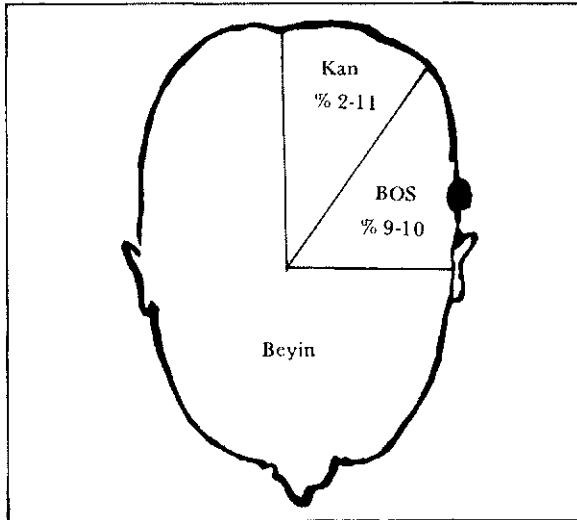
Tablo -1
Serebral Ödem Nedenleri

Nörolojik ve Nöroşirürjikal	— Yer kaplayan oluşumlar (Primer ve metastatik tümörler, abse) — Serebral kanama — Serebral enfarkt — Kafa travmaları — İntrakranial operasyonlar — Ansefalopatiler (Entoksikasyon, hipertansiyon) — İntrakranial enfeksiyonlar (Pürülan menenjit, menengeensefalit) — Yüksek basınçlı hidrosefalus
Metabolik	— Diabet, Uygunsuz ADH sekresyonu — Renal yetmezlik, üremi — Hepatik yetmezlik — Reye sendromu
Pulmoner	— Respiratuvar yetmezliğe bağlı hipoksi
Kardiyovasküler	— Hipertansiyon — Kardiyak arrest, şok
Allerjik	— Anaflaktik şok

Tablo - II
Serebral Ödemin Patogenezine Göre Sınıflandırılması

Tip	Patogenez	Birleşimler	Lokalizasyon	BOS Formasyonu	K.B.B.
Vazojenik	K.B.B. Bozulması	Su, Na ⁺ ve Plazma Prot.	Primer ekstrasellüler Sekunder ekstrasellüler	Artmamış	Bozuk
Sitotoksik	Hücre met. bozuk.	Su, Na ⁺	İntrasellüler	(-)	Normal
Osmotik	Osmotik gradient	Su	İntrasellüler ve ekstrasellüler	Artmış	Normal
Hidrostatik	Hidrostatik gradient	Su, Na ⁺	Ekstrasellüler	(-)	Normal

K.B.B.: Kan Beyin Bariyeri



Şekil-1. İntrakranial oluşumlar karşılıklı kantitatif ilişki içindedirler. Beyin dokusunun volüm artışı, perfüzyonun azalmasına neden olur.

aşırı su birikmesine bağlı gelişir. Normalde beyin ekstrasellüler sıvısının ve BOS'un osmolaritesi plazmanınkinden hafif yüksektir. Patolojik su alımı ile plazma dilüe olduğunda, uygunsuz ADH sekresyonunda veya üremik hastalarda şiddetli hemodiyaliz sonucunda, plazmanın şimik potansiyeli artar. Bu anormal gradientte ise beyine su çöker. Beyaz ve gri cevherde genelde sadece su artışı vardır (**22**).

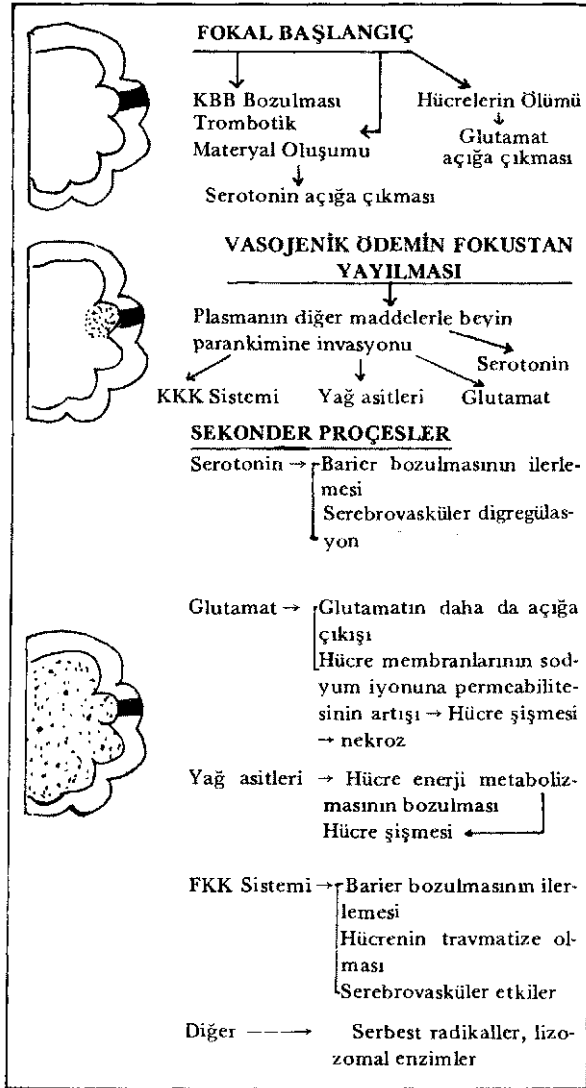
4. Hidrostatik Ödem: Akut hipertansiyonda, artmış basıncın direkt olarak serebral kapillere iletilmesi sonucu kapiller vazodilatasyon gelişmesi ve proteinsiz transudanın ekstrasellüler sahaya geçişi ile gelişen bir ödem şeklidir. Hidrostatik ödemin başka örneği periventriküler ödem ile birlikte olan hipertansif hidrosefalustur. Bu durumda beyaz cevherdeki sıvı birikimi vazojenik ödemdekine benzerken, proteinden yoksundur (**21**).

SÖİN PATOFİZYOLOJİSİ

Vazojenik ödem KBB'nin bozulması ile başlar, Egemen vasküler hidrostatik gradient, plazma (veya

nitratlarının) ekstraselluler aralığa geçişine neden olur. ödem bölgesindeki olaya, doku basıncının artması, otonöregülasyon kaybı, serebral kan akımının (SKA) azalması ve doku asidozu da eşlik edecektir, ödem formasyonu öte yandan kapiller sızıntıyı devam ettirerek doku basınç gradientinin kalıcı olmasına neden olur (9, 22).

ödemin oran ve genişliği sadece hidrostatik güçlere bağlı değildir. Şimik değişiklikler de olaya katılmaktadır. Bazı modellerde glutamat, serotonin, Kallikrenin-Kininojen-Kinin (KKK) sistemi ve yağ asitlerinin plasma ile dokuya görmesi üzerinde durulmuştur (2, 9, 19, 21). Plasma ile birlikte bu maddelerin beyin parankimine invazyonu, vazojenik ödemin yayılmasında rol oynamaktadır (Şekil 2). Muhtemel glutamat ve serbest yağ asitleri hücrenin Na'a karşı permeabilitesini artırarak hücrenin şişmesine yol açarlar (19).



Şekil - 2

ödem sıvısı proteinin glial hücrelerce degradasyon ve uptake'i ile Sö rezöle olur. Bu süreç aynı zamanda bozulmuş bariyerin onarımına katkıda bulunup uygun osmotik gradienti sağlar. Bu osmotik gradient sayesinde su ekstraselluler sahadan çekilir (19). ödem sıvısının ayrıca hidrostatik gradient ile ventriküler kaviteye boşaldığı bildirilmiştir (22).

SÖ'İN SEMPTOMLARI

Sö'in spesifik veya patognomik hiç bir semptomu yoktur. Bunlar genellikle primer hastalığın semptomları ile karışmıştır.

Beyin dokusu ve vasküler sistemin basınca karşı normal fleksibilitesi nedeniyle Sö'de intrakranial basınç arttığında, öncelikle BOS kranial kaviteden spinal kaviteye, serebral kan ise düşük venöz basınç nedeniyle venöz kompartmana doğru yer değiştirir.

Bununla birlikte, Sö'den kuşkulandığında BOS basınç ve natürünü araştırmak için LP'nin kontrendike olduğunu ve bunun herniasyona yol açabileceğini unutmamalıyız. Kitle etkisi yoksa Ekoansefalografi de yarasızdır. EEG ise fokal bulgularla veya fokal bulgu olmaksızın spesifik olmayan değişiklikler gösterir.

Tümörler, metastazlar, abse veya serebral enfarkt-lara eşlik eden perifokal ödem, varolan fokal semptomların şiddetini artırır.

Baş ağrısı: Sö'li hastalarda intrakranial basınç artımı ile görülen başağrısı sıklıkla akut olarak, kusma ile veya kusma olmaksızın görülür. Baş ağrısı ve kusma en olağan semptom olup, ilk yakınmaları oluşturlar. Baş ağrısı sıkıştırıcı karakterde olup, hasta tarafından yaygın bir basınç hissi olarak tanımlanabilir. Ağrı bazı hastalarda frontal ve gözün arkasında lokalizeyken bir kısmında ise boyunda, oksiputta veya şakakta lokalizedir. Tipik olarak sabah erken başlar ve başın hareketiyle artar. Başın hareketleri ayrıca kusmayı da başlatabilir.

Baş ağrısının dışında, dolaşım bozukluğu nedeniyle psikolojik değişiklikler de görülebilir. Burada gelişen organik psikosendrom ilgi kaybı, indeferans ve spuntalite eksikliği şeklindedir. Bazen bilinç bozukluğu gelişmeden bellek, oryantasyon ve konsantrasyon bozukluğu meydana gelebilir.

Intrakranial basıncın bilinen en iyi semptomu papil ödemdir (Pö). PÖ başlangıç semptomu olabilir, gelişip sonradan kaybolabilir (özellikle yaşlılarda). Sıklıkla bilateral ve genellikle artmış BOS basıncını aklı getirir. Ancak yokluğu artmış BOS basıncını fikrini etkilemez. iKH'dan kuşkulanyorsa, lomber ponsiyonun güvenilirliği için Pö yokluğu kriter değildir (3).

Sö'de görme alanı defektleri genellikle seyrek. Bunlar daha çok 3. ventrikülün kompresyona uğra-

masıyla veya girus rektinin optik kiazmaya baasıyla bitemporal hemianopsi şeklinde, veya tentorial insuradan posterior cerebral arter (PCA)'in strangulasyonu ile homonim hemianopsi şeklinde olabilmektedir (3).

Jeneralize Sö semptomları olarak nabız, kan basıncı, solunum ve ısı regülasyonundaki değişiklikler gibi otonomik bozukluklar da ortaya çıkabilir. Gushing her ne kadar İKH sendromundan söz ederek bradikardi, hipertansiyon ve solunum düzensizliğinden oluşan bir triad tarif ettiyse de, bu gün için bunların değişken olabildiği bilinmektedir (3,11).

Serebral herniasyon: Sö'de önem taşıyan olaylardan biri de kraniyumun falks ve tentorium ile üç ayrı kompartmana ayrılması ve kitle deplasmanlarında beyin kısımlarının tentorial insura ve foramen magnumda sıkışmasıdır.

Supratentorial basınç arttığında, orta beyin temporal loblarının medial kısımları basıya maruz kalabilir. Bunun sonucunda 3. kranial sinir, PCA ve buradan geçen piramidal traktus lifleri kompresyona uğrar. Ancak bunlardan önemlisi retiküler sistemin de basıya uğrayışıdır. Bu tablo kendini koma, midriasis, ısı bozukluğu ve ekstansiyon spazmı ile gösterir.

Serebellar tonsillerin herniasyonunda ise bulbus basıya uğrar. Refleks ense sertliği, kusma, bradikardi ve son olarak sentral respiratuar paraliziye yol açar (3,15,23).

TANI

Günümüzde artık Sö'in tanısı hasta hayatta iken BBT ile konabilir. Kontrastsız BBT'de ödem sahası düşük yoğunluk alanı olarak görülür. Bu hipodansite beyaz cevherin tüm yapılarının dilüsyonuna bağlıdır, ödem primer malign tümörlerde ve metastatik tümörlerde hemen her zaman görülürken beyin abselerinde % 90 oranında görülebilir. Sö ayrıca spontan serebral hemorajilerin % 15'inde görülmesine karşılık (beyaz cevherde), akut oklüziv vasküler lezyonlarda genellikle enfaktan 4-6 saat sonra hem beyaz hem de gri cevherde görülür.

Pratikte bazen peritümoral ödem ile enfarkt ödemin aynı zor olabilir. Enfarkttaki sitojenik ödem keskin kenarlı, gri ve beyaz cevherde ve sıklıkla vasküler sınırlara uyarken, tümör veya abse ödemi ise kenarları belirsiz, psödopod veya a parmak görünümünde olup, temelde beyaz cevheri tutar ve gri cevher korunur. Tümör ödemi genellikle vasküler sınırlara uymaz (8,17).

Sö tanısında ayrıca Positron Emission Tomography, (PET) üzerinde de durulmuştur. PET, KBB'nin bütünlüğünü değerlendirmede yardımcı olabilir. Bu sadece bölgesel su hacmini ölçmekle kalmayıp ayrıca bölgesel kan volümü hakkında da bilgi verir (8).

TEDAVİ

Sö'in tedavisi temelde İKH'un tedavisiyle aynıdır.

Burada tedavi nonspesifik ve spesifik olarak iki başlık altında incelenecektir. Bununla birlikte, medikal tedavinin yetersiz olduğu nöroşirürjikal ödem şekillerinde gerektiğinde kraniyektomi ve lobektomi yoluna gidilebilir.

A. Nonspesifik tedavi ve önlemler: Burada amaç fizyolojik ortamın bir an önce sağlanmasıdır. Bu ise hipoksi, hipertansiyon ve sıvı elektrolit dengesizliğini önlemekten ibarettir. Bilindiği gibi hipoksi hem Sö'e neden olur hem de mevcut ödemi artırır. Hipoksi de ayrıca aerobik glikoliz durduğundan laktik asit birikir. Böylece beyin osmolaritesi artar ve Sö ilerler. Ani hipertansiyonda ise KBB bozularak beyin içine kan proteinleri ekstravaze olur (22).

Hiponatremide su ve iyonlar beyin dokusuna geçerek ödemi artırır. Bundan dolayı hipotonik solüsyonların verilmesi sakıncalıdır. Ringer laktat ise daha dengeli bir tuz solüsyonu olmasına rağmen uzun süreli uygulamalarda Na retansiyonuna yol açtığı bildirilmiştir (15).

Spesifik Tedavi: Burada steroidlerden, osmoterapiden, diüretiklerden ve diğer tedavi yöntemlerinden söz edilecektir.

1. GLUCOKORTİKOİDLER

Sö'de kullanılan sentetik glukokortikoid deksametazon'dur. Yapılan çalışmalar deksametazonun intravenöz verildikten sonra 2 dakikada beyin dokusuna görmeye başladığını, 15 dakika içinde ise en yüksek yoğunluğa ulaştığını göstermiştir. Deksametazon'un hücre membran stabilizatörlüğü ve KBB bütünlüğünü restore edici özelliği vardır. Bu ayrıca lokal ve distal serebral vasküler permeabiliteyi arttıran plazma ve doku substanslarını inhibe eder. Deksametazon'un Na-K ATP'az aktivitesini inhibe ederek BOS yapımını azalttığı da bildirilmiştir (22).

Doz olarak, yüksek doz deksametazon'un (150-400 mg/gün) bir dereceye kadar standart veya düşük dozdan (10-20 mg başlama, 16 mg/gün idame) daha etkin olduğuna dair yayınlar vardır. Steroidin her iki şeklinin fokal enfeksiyon veya tümördeki perifokal ödeme etkili olduğu, travma, viral ansefalit, hipoksi, iskemi ve Reye hastalığında şüpheli etkili olduğu, ancak kafa travmasında yüksek doz steroidin daha etkin olduğu bildirilmiştir. (7,11,12, 22).

2. HİPEROSMOLAR AJANLAR

Bu amaçla kullanılan ajanlar osmotik basıncı artırarak sıvının osmos yoluyla beyinden kana geçmesini sağlarlar. Bununla birlikte bu ajanların etkisi geçtiğinde intrakranial basınçta, tedavi öncesi seviyenin üstüne çıkma eğilimi görülmektedir. Rebound fenome-

Tablo - III
Hiperosmolar Solüsyonların Farmakolojik Etkileri

	Substans	Mol ağır.	Genel Doz (g/kg/vüc. a)	ICP* Süresi Saat	Artan diürez	Metabolik Ütilizasyon	Rebound	Yan etki
30	Ore	62	1.0	6	+++	-	++	Hemostaz bozukluğu
15	Gliserin	90	0.5	2	+	+	+	Hemoliz Tübülonekroz
50	Glukoz	180	0.5	3/4	-	+	+	İnsüline bağlı utilizasyon
40	Laevulose	180	1.5	2	+	+	+	-
40	Sorbitol	182	1.5	2.5	+	+	+	Fruktoz intoleransında kontrendikasyon
15	Mannitol	182	1.5	6	++		+	Dehidratasyon

meni olarak bilinen bu geri tepme olayı, değişik düzeylerde de olsa hemen bütün hipertonic solusyonlarda karşımıza çıkabilir.

Bugün için en çok kullanılan hiperosmolar solüsyon Mannitol'dür. Mannitol'ün önerilen dozu 1-1.5 gr/kg'dir. 1.5 gr/kg kullanıldığında etkisinin 6 saat sürdüğü bildirilmiştir. Mannitol'ün etki süresi üre'den uzun olup, rebound etkisinin ise daha az olduğu bildirilmiştir (Tablo - III).

Bir başka osmoterapi ajanı olan Gliserol'ün da etkili olduğu ancak bir kaç gün sonra etkisizleştiği bildirilmiştir.

3. DİÜRETİKLER

Bunlar negatif su balansına yol açarak dehidratasyon sağlarlar. Aynı yolla, aynı zamanda hemokonsantrasyona da neden olurlar (14). Diüretikler ayrıca BOS sekresyon oranını azaltırlar (22).

4. DİĞER

Barbitüratlar: Barbitürat'lann hücre metabolizmasını yavaşlatarak ve K'un hücreden kaybına engel olarak ödemi geciktirdiği ileri sürülmektedir.

Hiperventilasyon: Burada amaç PaCO₂'i düşürerek SKA'nı azaltmak, böylece beyin hacmini düşürmektir. Bu yola daha çok intraoperatif olarak kısa süreler için başvuruluyor.

Hiperbarik oksijen (HBO): HBO'in de intrakranial basıncı düşürdüğü, bu etkinin ise artan oksijen mevcudiyeti ile azalan SKA'a bağlı olduğu bildirilmiştir (18).

Hipotermi: Hipotermi ile beyin metabolizmasında yavaşlama, SKA ve sistemik basınçta düşüş olduğu, intraoperatif hipotermi ile (27 C rektal iyi sonuçlar alındığı ileri sürülmüştür (15).

Althesin: İKH tedavisinde denenilen yeni bir ajandır. Aslında hızlı etkili bir anestetik induksiyon ajanı olan Althesin (Alfaksalon 9 mg/ml ve Alfadolaz 3 mg/ml)'ın SKA ve serebral glukoz utilizasyonunu düşürdüğü etspermental ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Bullock ve arkadaşları kafa travmasını müteakip Althesin ile doyurucu cevap almamalarına rağmen bu ajanın barbitürat'lardan daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Althesin'le yapılan çalışmalar halen kesinlik kazanmış değildir (5).

1. Adams RD, M Victor: Brain edema, in Principles of Neurology: 589-591, 1977.
2. Beatmann A, et al.: Brain edema factors: Current states with particular reference to plasma constituents and glutamat, in Advances in Neurology, vol 28, edited by Cervos-Navarro J. and Ferszt R., 171-172, 1980.
3. Brendt SF: Symptoms of cerebral edema; in Treatment of Cerebral Edema, edited by Hartmann A and M Brock, 3642, 1982.

4. Bruce DA, et al.: Diffuse cerebral swelling following head injuries in children: the syndrome of "malignant brain edema": J. Neurosurg. 54: 170-178, 1981.
5. Bullock R, et al.: Experience with Althesin in the management of persistently raised ICP following severe head injury: J. Neurosurg. 64: 414-419, 1986.
6. Fishman RA: Brain edema and disorder of intracranial pressure, in Merritt's textbook of Neurology, 206-210, 1984.

7. Gobiet W; The effect of high dose steroids on traumatic brain edema, in Treatment of Cerebral Edema, edited by Hartmann A, and M Brock, 94-99/1982.
8. Goldberg HI: Radiology of ischemic cerebrovascular disease, in Neurosurgery edited by Wilkins RH and S Rengachary, Vol. 2 1219-1230, 1985.
9. Hossman K: A.: Pathophysiology of vasogenic and cytotoxic brain edema, in Treatment of Cerebral Edema edited, edited by Hartmann A* and M Brock, 1-10,1982.
10. Howe JR: Intracranial pressure, in Manuel of Patient Care in Neurosurgery, 17-24, 1983.
11. Howe JR: Intracranial pressure, in Manuel of Patient Care in Neurosurgery, 25-42, 1983.
12. Howe JR, JV Cochran: Postoperative neurosurgical complications in Manual of Patient Care in Neurosurgery, 179-198, 1983.
13. James H, et al.: Treatment of intracranial hypertension: Analysis of 105 consecutive recording of intracranial pressure: Acta Neurochir: 36: 189-200, 1977.
14. Klein HJ, K Schmidt: Hyperosmolar solutions and diuretics in the treatment of brain edema, in Treatment of Cerebral Edema, edited by Hartmann A and M Brock, 81-93, 1982.
15. Langfitt TW: Cerebral edema, in Scientific! Approaches to Clinical Neurology, edited by Goidensohn ES and SI! Appel, Vol. 1,840-871, 1977.
16. Langfitt TW: Increased intracranial pressure and cerebral circulation; in Neurological Surgery, edited by Youmans JR; 896-930, 1983.
17. Lanksch WR: The diagnosis of brain edema by computed tomography in Treatment of Cerebral Edema, edited by Hartmann A and M Brock, 43-80, 1982.
18. Lundberg N, et al.: Non-operative management of intracranial hypertension, in Advances and Technical Standards in Neurosurgery, edited by Krayenbihl H, Vol. 1, 3-59, 1974.
19. Maier-Hauff K, et al.: The kallikrein-kinin system as mediator in cerebral edema, in Treatment of Cerebral Edema, edited by Hartmann A and M Brock, 31-35, 1982.
20. Marshall LF: Treatment of brain swelling and brain edema in man, in Advances in Neurology, Vol 28, 459-470, 1980.
21. Penn RD: Cerebral edema and neurological function: CT, evoked responses and clinical examination, in Advances in Neurology, Vol. 28, 383-399, 1980.
22. Pollay M: Blood-Brain Barrier: Cerebral edema, in Neurosurgery, edited by Wilkins RH and Rengachary S, Vol. 1, 322-331, 1985.
23. Ovest DO: Increased intracranial pressure, brain herniation and their control, in Neurosurgery, edited by Wilkins RH and Rengachary S.Voi. 1, 332-342, 1985.