

ĐIỀU TRỊ THẨM THẤU TRONG TĂNG ÁP LỰC NỘI SỌ.

Bs CKII Nguyễn Ngọc Anh.
Bệnh viện ND 115.

I/-Mở đầu:

- Từ đầu thế kỷ thứ 20, người ta đã có những nhận xét về tác dụng của các dung dịch thẩm thấu trên tế bào não là gây mất nước và làm giảm áp lực nội sọ. Từ đó người ta ứng dụng phương pháp điều trị thẩm thấu trong các trường hợp tăng áp lực nội sọ và trên lâm sàng người ta chỉ định dùng dung dịch thẩm thấu ngay lập tức khi Bn có những dấu hiệu của tụt não hay những dấu hiệu nặng lên về thần kinh mà không phải do nguyên nhân hệ thống[1].
- Ở Pháp, mặc dù đã có những hướng dẫn chính xác về việc sử dụng điều trị thẩm thấu, nhưng khi áp dụng trong lâm sàng vẫn còn những điều chưa được thống nhất, mà vấn đề quan trọng là việc xác định những lợi ích và hạn chế của phương pháp điều trị này.
- Hiện nay có nhiều nghiên cứu mới về điều trị thẩm thấu, đặc biệt là những nghiên cứu lâm sàng xung quanh những chỉ định mới của nó như: Kiểm soát sốc mất máu trên Bn có hay không chấn thương sọ não kèm theo; kiểm soát tăng áp lực nội sọ mãn tính bằng cách làm tăng áp lực thẩm thấu máu thường xuyên.... Mặc dù hiện nay, trong y văn người ta vẫn còn bàn cãi nhiều về những chỉ định này. Nhưng đứng trên góc độ lâm sàng, chúng ta không được bỏ qua lợi ích rất lớn của điều trị thẩm thấu trong cấp cứu tăng ALNS là: Phụ hồi lưu lượng máu não (DSC), giảm được thời gian thiếu máu não.

II/-Áp lực thẩm thấu của mạch máu não và mạch máu ngoại vi:

2. 1-Ảnh hưởng của áp lực thẩm thấu máu lên sự di chuyển nước ngoài tế bào:
2. 1. 1-Kiểm soát nước trong tế bào bởi hàng rào máu não:

Do cấu trúc các lỗ giữa các tế bào nội mạch của mao mạch não là rất nhỏ so với mao mạch ngoại vi (7 Å so với 65 Å). Vì vậy các chất điện giải không đi qua được hàng rào mạch máu não, trái lại nước thì đi qua được dễ dàng (thụ động). Bù lại nhờ hoạt động bơm Na/K ATPase mà các ion Na^+ , K^+ có thể đi qua mạch máu não 500 lần mạnh hơn so với ở mao mạch mạch máu ngoại vi (chủ động).

Hàng rào mạch máu não được xem như là một màng bán thấm, ở đây sự di chuyển của nước tuân theo luật thẩm thấu. Ở mao mạch ngoại vi, do các điện giải đi qua mao mạch máu dễ dàng (do đường kính của các lỗ giữa tế bào nội mạch lớn) làm cho áp lực keo > áp lực thẩm thấu. Vì vậy ở đây áp lực keo là áp lực chịu trách nhiệm chính để kéo nước vào trong lòng mạch. Ngược lại ở mao mạch não nồng độ các chất điện giải trong huyết tương > nồng độ của proteine, vì vậy ở đây áp lực thẩm thấu là áp lực chịu trách nhiệm kéo nước vào trong lòng mạch. [khi thay đổi proteine từ 5g/l (tăng hoặc giảm) đưa đến thay đổi áp lực thẩm thấu là 10mmHg, bù lại khi thay đổi từ 10 mEq/l natri thì đưa đến thay đổi đáng kể áp lực thẩm thấu là 193 mmHg (tăng hoặc giảm)].

Vì vậy tất cả các nguyên nhân làm giảm áp lực thẩm thấu (như: hội chứng mất muối do não, sự tiết không phù hợp của hormon chống lợi niệu, truyền quá nhiều glucose...) hoặc làm tăng áp lực thẩm thấu (đái tháo nhạt, tiêm chất cản quang có iode...) đều dẫn tới ngay lập tức sự di chuyển qua màng nhằm tái lập sự cân bằng, hậu quả cuối cùng là làm thay đổi thể tích của tế bào. Tiếp theo là sự can thiệp của cơ chế điều hòa thẩm thấu của tế bào (tăng các phân tử thẩm thấu hoạt động trong trường hợp giảm áp lực thẩm thấu và ngược lại).

Tùy thời gian xảy ra rối loạn áp lực thẩm thấu mà có sự đáp ứng khác nhau:

+ Nếu sự rối loạn cấp tính thì các ion Na^+ , K^+ , Cl^- sẽ đi vào trong tế bào hay thoát ra khỏi tế bào (tùy theo sự rối loạn là tăng hay giảm).

+ Nếu sự rối loạn này kéo dài trên 24-48 giờ thì các phân tử thẩm thấu tự sinh (osmoles idiogénique) như các acide amine (glutamine, glutamate), triméthylamine... sẽ di chuyển.

Ứng dụng trong lâm sàng :tránh không để Bn chấn thương sọ não bị rối loạn đột ngột áp lực thẩm thấu(tăng hoặc giảm quá nhanh) và cũng không được điều chỉnh quá nhanh rối loạn này.

2. 1. 2-Phù não:

Phù não là sự tăng thể tích nước chứa trong não. Về mặt lý thuyết có hai cơ chế cổ điển được mô tả:

-Phù mạch máu:là phù ngoài tế bào, nguyên nhân là do thay đổi liên tục hàng rào mạch máu não dưới tác động của một số yếu tố như:các dẫn chất của acide arachidonique, NO, các gốc tự do, sự hoạt hóa của hệ thống kinine- kallikréine, interleukine-6, histamine và các secretonine. Dưới tác động của các chất này, hàng rào mạch máu não bị phá hủy làm cho các chất trong huyết tương như các ion điện giải, protéine, các thành phần hữu hình của máu di chuyển tự do vào nhu mô não. Lúc này sự lệch của áp lực thẩm thấu không còn nữa, phù não hình thành là do áp lực thủy tĩnh mà nó phụ thuộc vào HA động mạch và khả năng tự điều hòa của não. Các đỉnh của cơn cao HA có thể làm nặng thêm tình trạng phù mạch.

-Phù nhiễm độc tế bào:là phù trong tế bào, nguyên nhân là do thiếu máu não đưa tới giải phóng các chất điện phân và các acide amine kích thích(AAE: acide amine excitateur). Loại phù xuất hiện ở tế bào sao(astrocyte), làm mất khả năng điều hòa DSC vùng và làm giảm tưới máu não do chèn ép vi tuần hoàn. Mặc khác khi tế bào sao bị tổn thương làm cho một lượng lớn ion dương(cation) và nước đi vào neurone thần kinh, mở rộng các lỗ giữa tế bào nội mạch làm cho phù mạch máu xảy ra thứ phát và tăng phản ứng viêm(do tăng tiết cytokine), hoạt hóa các thụ thể bề mặt của nội mạch.

-Khi Bn bị tổn thương não cấp, thường do hai cơ chế này kết hợp với nhau. Tuy nhiên mối liên hệ này không hoàn toàn chính xác. Ví dụ trong một nghiên cứu thực nghiệm đo nước trong não bằng chụp IRM sau chấn thương sọ não, cho thấy rõ có sự đáp ứng hai pha:

+Pha sớm là phù mạch máu, xảy ra từ 40-60 phút sau chấn thương.

+Pha muộn(thứ hai):là phù nhiễm độc tế bào bắt đầu 1 giờ sau chấn thương và kéo từ một đến hai tuần, ngay cả khi hàng rào mạch máu não được phục hồi. Tuy nhiên , người ta thấy rằng có thể có tổn

thương não kết hợp ở những mức độ khác nhau của những vùng mà hàng rào máu não còn nguyên vẹn và những vùng có một phần hàng rào máu não bị phá hủy. Sự hiểu biết vấn đề này là vô cùng quan trọng, bởi vì ngay cả khi hàng rào máu não còn nguyên vẹn (não bình thường hoặc phù do nhiễm độc) thì phải kiểm soát nghiêm ngặt áp lực thẩm thấu bằng cách dùng các dung dịch đẳng trương (iso-osmolaire), vì tất cả các dung dịch nhược trương (hypo-osmolaire) đều có nguy cơ làm tăng phù não ở những vùng mà hàng rào máu não còn nguyên vẹn. Trái lại thì phù mạch máu không bị ảnh hưởng bởi các dung dịch đẳng trương.

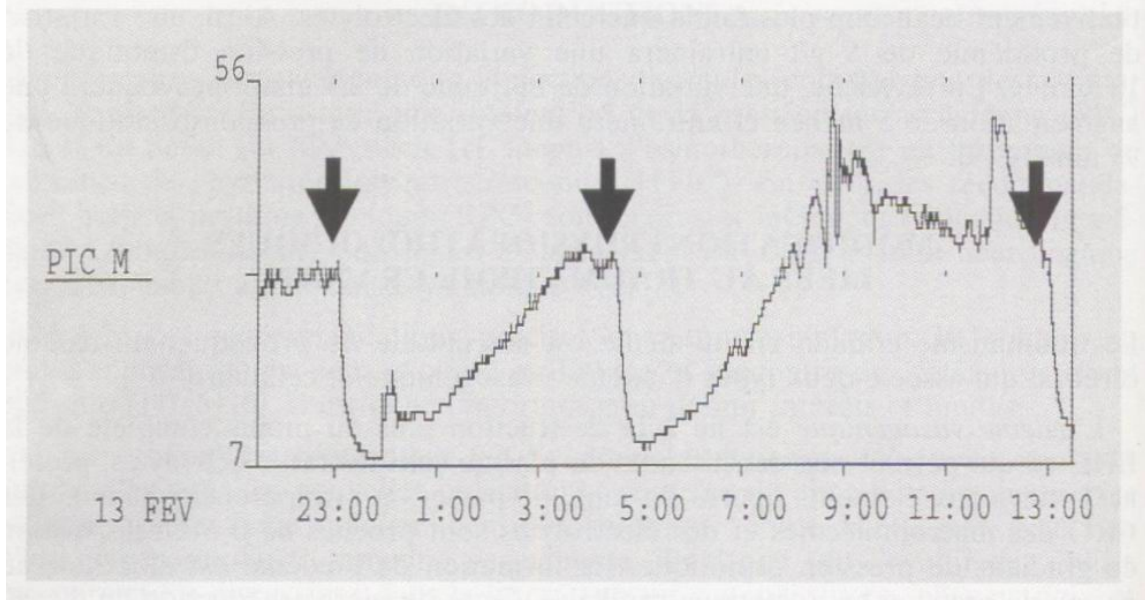
-Qua hơn 20 năm nghiên cứu, người ta thấy rằng trong chấn thương sọ não, não rất dễ bị tổn thương và đặc biệt là nó rất nhạy cảm với các nguyên nhân làm tổn thương não thứ phát. Thiếu oxy và tụt HA trong giờ đầu sau chấn thương là nguyên nhân làm xấu hơn tiên lượng của BN bị CTSN nặng do phù não thiếu máu và tăng áp lực nội sọ (ALNS). Nghiên cứu về giải phẫu bệnh não của BN chết do CTSN nặng, người ta thấy rằng nguyên nhân tử vong của các BN này là do phù tế bào và thiếu máu mà nguyên nhân chính là do tăng ALNS. Mà trong cấp cứu và điều trị tăng ALNS, điều trị thẩm thấu là một phương tiện hiệu quả

III/-Tác dụng của điều trị thẩm thấu:

-Chỉ định tuyệt đối trong cấp cứu của điều trị thẩm thấu là BN bị tụt não với dấu hiệu lâm sàng là giãn đồng tử mất phản xạ với ánh sáng, lúc này tuần hoàn não của BN xem như đã ngừng. Điều trị thẩm thấu, làm tăng áp lực thẩm thấu, nó kéo nước từ tế bào não vào trong lòng mạch, từ đó làm giảm ALNS. Nhờ giảm ALNS mà áp lực tưới máu não (PPC) tăng lên nhanh chóng và lưu lượng máu não được phục hồi.

-Từ những năm 60, sản phẩm được chọn dùng trong điều trị thẩm thấu là mannitol, sở dĩ mannitol được chọn là nhờ nó có các đặc tính: dễ chuẩn bị, ổn định ở dạng dung dịch, không độc. Khi hàng rào mạch máu não còn nguyên vẹn (không bị tổn thương) thì mannitol ít thẩm, hệ số phản xạ thẩm thấu # 1. Khoảng cuối thập niên 80, một sản phẩm khác được chọn cho điều trị thẩm thấu là nước muối ưu trương, nó có đặc điểm là không thẩm qua hàng rào máu não và hệ số phản xạ thẩm thấu của nó là 1.

3.1/-Tác dụng trên ALNS: (hình 1)



Hình 1: Thay đổi ALNS sau khi điều trị thẩm thấu.

Người ta đã chứng minh là điều trị thẩm thấu có tác dụng làm hạ ALNS:

-Tác dụng của mannitol làm giảm ALNS đã được chứng minh bởi nhiều nghiên cứu. Thời gian để đạt được tác dụng tối đa là 10-15 phút sau khi truyền, thời gian quay trở về giá trị ban đầu thay đổi tùy theo liều dùng là 60-180 phút.

+Mối liên quan giữa áp lực thẩm thấu máu với liều dùng mannitol được tính theo công thức:

$$ALTT_{60 \text{ phút}} = 300 + [7 \times \text{liều mannitol (g/kg)}]$$

(ALTT_{60 phút} :áp lực thẩm thấu ở thời điểm 60 phút).

+Do tăng ALTT máu mà nó kéo nước vào lòng mạch từ đó làm nước trong tế bào não và làm giảm thể tích não → giảm ALNS.

+Tuy nhiên ,có một giả thuyết khác để làm giảm ALNS là do co mạch máu não, đặc biệt là co tĩnh mạch → giảm thể tích máu não → giảm ALNS. Về mặt lý thuyết thì tác dụng giảm ALNS của điều trị thẩm thấu chỉ có thể áp dụng ở những vùng não không bị tổn thương, hàng rào mạch máu não còn nguyên vẹn. Sự nguyên vẹn của hàng rào máu não

đang còn bàn cãi, dường như trong những vùng này, hàng rào máu não có thể không thấm và nhạy cảm với sự thay đổi của thẩm thấu[2]. Thật vậy, tính thấm của hàng rào máu não có thể thay đổi theo thời gian và sự thay đổi này được giải thích bởi các tác dụng ngược của điều trị thẩm thấu ở những vùng bị tổn thương. Trong tương lai, người ta đang dùng các phương tiện theo dõi mới để xác định tình trạng hàng rào mạch máu não và loại phù não.

-Người ta đã làm nghiên cứu so sánh tác dụng giảm ALNS của mannitol và nước muối ưu trương. Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, chéo., dùng liều thẩm thấu tương đương: 200ml mannitol 20% (249mOsm) hay 100 ml NaCl 7,5% (250 mOsm) ở Bn bị CTSN nặng có ALNS > 20 mmHg. Kết quả cho thấy rằng:

+Không có sự khác nhau về tăng ALTT máu.

+Thời gian tác dụng đối đa thu được là 10 phút sau truyền.

+Thời gian ALNS quay lại giá trị ban đầu: sau 150 phút đối với nước muối ưu trương và 90 phút đối với mannitol.

+Bốn giờ sau khi ngừng truyền: mannitol gây đa niệu (150ml/kg), trong khi nước muối ưu trương thì không có.

+Không có sự khác biệt về ALTT máu, nhưng có sự khác biệt về ALTT nước tiểu (680 mmol/l đối với nước muối ưu trương và 641 mmol/l đối với mannitol).

Nhân xét:

+Do không có đa niệu nên khi dùng nước muối ưu trương ít có nguy cơ gây tụt HA. Điều này có lợi trong Bn bị CTSN kém theo sốc mất máu. Nhất là trong điều kiện cấp cứu ngoài bệnh viện.

+Thời gian tác dụng trên ALNS của nước muối ưu trương dài hơn là mannitol

Chú ý:

+Khi làm nghiên cứu cross-over: tiêm cùng liều thẩm thấu, người ta không thấy có sự khác nhau về mặt tác dụng trên huyết động não của hai chất thẩm thấu này, và hiện nay người ta chưa giải thích được nguyên nhân tại sao.

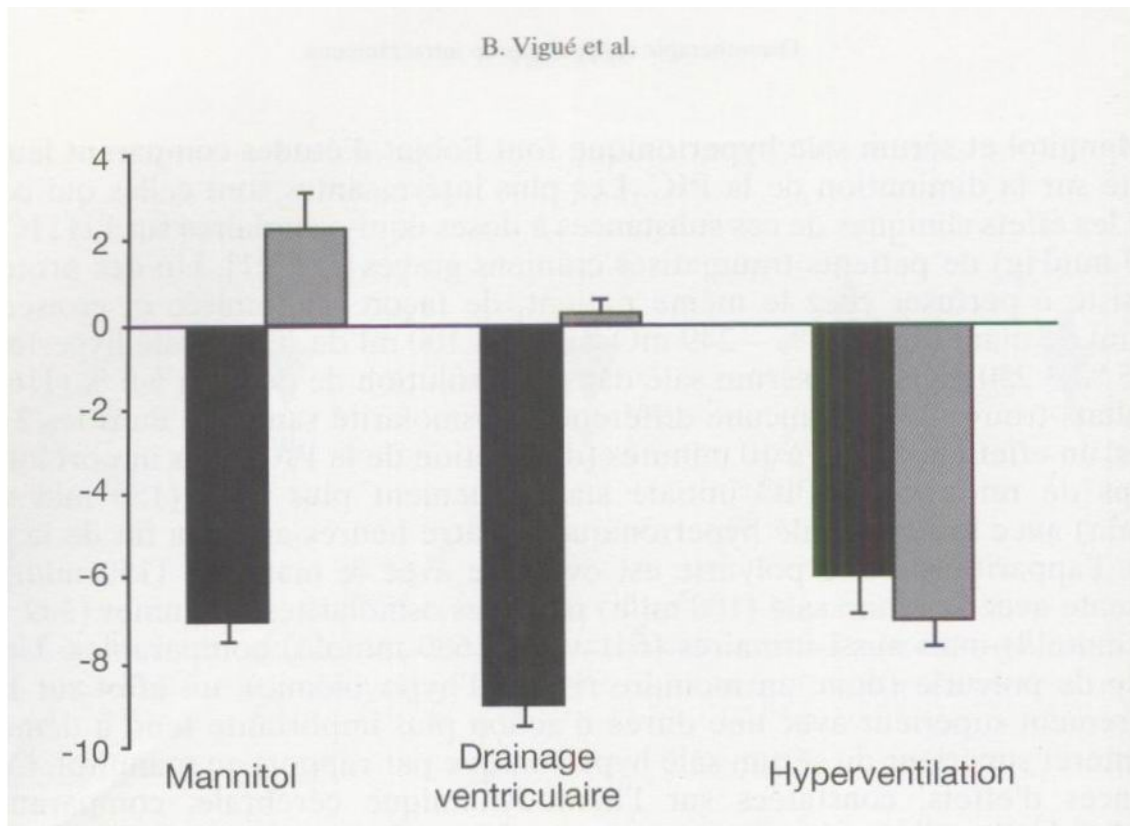
+Hiện nay còn nhiều bàn cãi về việc tích lũy natri trong máu của nước muối ưu trương. Vì vậy cần có thêm nhiều nghiên cứu nữa để quyết định đưa nước muối ưu trương vào sử dụng thay cho mannitol.

+Do tác dụng đa niệu,nên khi dùng mannitol,cần phải bù 2ml dịch (NaCl 0,9%) cho 1ml mannitol.

3.2/-Tác dụng làm cải thiện lưu lượng máu não:

-Giảm ALNS không đồng nghĩa với việc tăng lưu lượng máu não(DSC).Tăng thông khí hay giảm PaCO₂ làm co các động mạch nhỏ ở não đưa tới giảm giảm thể tích máu não và giảm ALNS nhưng không làm tăng DSC.So sánh 3 phương pháp điều trị để làm giảm ALNS là:tăng thông khí,dẫn lưu dịch não tủy và thẩm thấu,người đã chứng minh là chỉ có phương pháp điều trị thẩm thấu là làm tăng SjVO₂.Điều này phản ánh gián tiếp tăng DSC(hình 2).Nhiều nghiên cứu đã chứng minh là sau khi dùng mannitol thì các dấu hiệu thần kinh của Bn có cải thiện hơn như:tăng GCS,đồng tử co nhỏ hơn...Và các tác giả giải thích là mannitol có tác dụng phục hồi ngay lập tức DSC,đặc biệt là trong những trường hợp tăng ALNS có DSC không đủ để cung cấp nhu cầu cần thiết cho chuyển hóa não.

-Tuy nhiên tất cả các nghiên cứu này đều nhấn mạnh tới tác dụng của điều trị thẩm thấu là để hạn chế tác dụng bất lợi của tụt não,nó được xem như là một *biện pháp điều trị nội khoa cứu nguy tức thời* trong khi chờ đợi biện pháp điều trị đặc hiệu,hiệu quả hơn.Ví dụ Bn bị máu tụ ngoài màng cứng hay dưới màng cứng gây dẫn đồng tử(tụt não),trong khi chờ đợi phẫu thuật để lấy khối máu tụ,thì mannitol có tác dụng làm giảm ALNS và tái lập tạm thời DSC để đảm bảo đủ máu nuôi não.



Hình 2: So sánh 3 phương pháp điều trị khác nhau (truyền mannitol' Dẫn lưu não thất, tăng thông khí) để giảm ALNS (màu đen) và trên sự thay đổi của SjO₂ (màu sáng), thay đổi của SjO₂ chúng tỏ sự thay đổi của DSC

3.3/- Tác động trên huyết động ngoại vi:

- Những tác dụng ngoại vi của điều trị thẩm thấu là: tăng cung lượng tim, tăng co bóp cơ tim (inotropism). Những tác dụng này thấy rõ trong những nghiên cứu dùng nước muối ưu trương trong trường hợp có sốc mất máu. Trong khi tác dụng của nó trên ALNS phải đợi 15 phút, thì tác dụng ngoại có ngay lập tức (tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm, tăng cung lượng tim).

- Ngoài ra điều trị thẩm thấu còn có những tác dụng về miễn dịch.

Hiện nay trong thực hành lâm sàng, người ta khuyên: nếu Bn có dấu hiệu tụt não hay dấu hiệu cho thấy nặng lên về thần kinh mà không phải là do nguyên nhân hệ thống, thì có chỉ định dùng điều trị thẩm thấu.

3.4/- Những thay đổi mới về điều trị thẩm thấu liều cao:

-Những ưu điểm và nhược điểm của điều trị thẩm thấu gần đây đã được chỉ rõ trong các nghiên cứu của Cruz và cộng sự[3,4,5]:

+Hai nghiên cứu đầu tiên được thực hiện ở đa trung tâm trong hai nhóm Bn mổ cấp cứu là máu tụ dưới màng cứng và dập não có dẫn đồng tử mất phản xạ ánh sáng. Thời gian từ lúc chẩn đoán cho tới khi có chỉ định phẫu thuật, Bn được dùng ngẫu nhiên giữa hai liều: liều thường dùng (0,7 g/kg) và liều cao 1,4 g/kg. Tác giả thấy rằng: nhóm Bn được dùng liều cao có cải thiện các dấu hiệu lâm sàng như: đồng tử co lại, tiên lượng sau 6 tháng thì tốt hơn nhóm dùng mannitol liều bình thường. Điều quan trọng được ghi nhận trong nghiên cứu này là thời gian phẫu thuật trong khoảng 3 giờ sau chấn thương và nước tiểu mất do tác dụng mannitol được bù đủ với liều 2ml nước muối đẳng trương /1 ml mannitol.

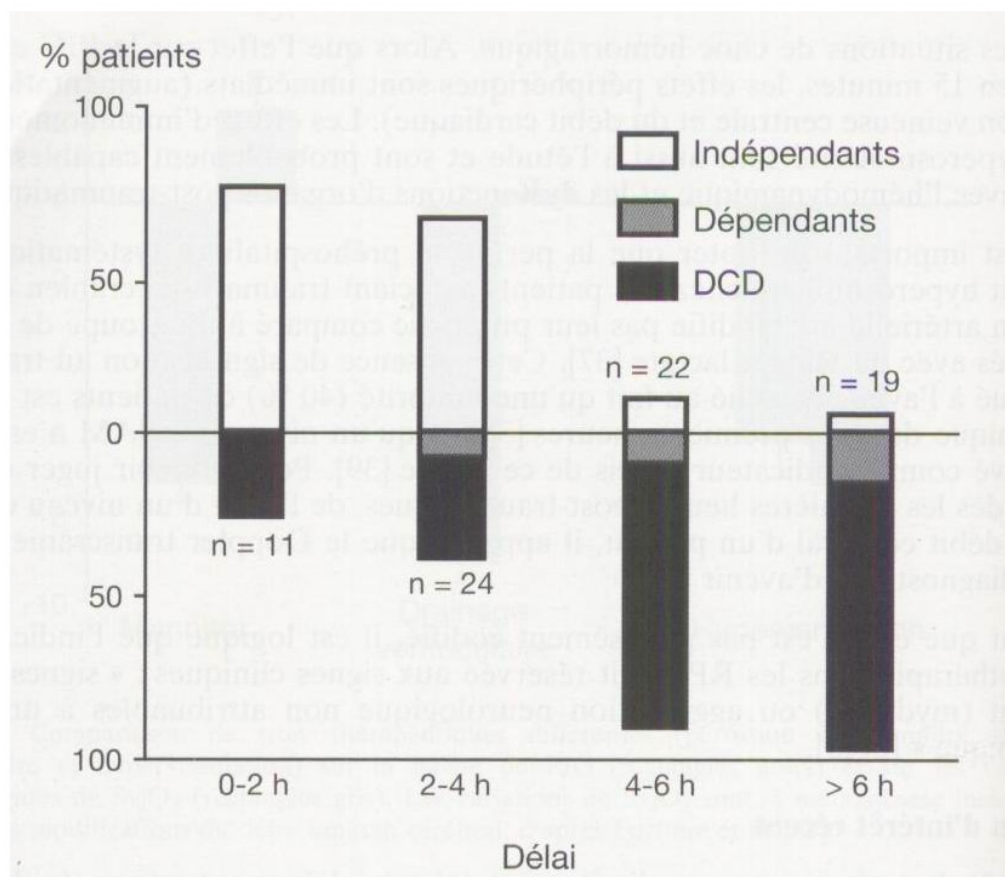
-Nghiên cứu thứ ba đã cố gắng thêm ý tưởng dùng điều trị thẩm thấu liều cao, nó giúp cho Bn thoát khỏi ngõ hẹp điều trị. Trong nghiên cứu này, tất cả các BN đều là CTSN nặng có GCS =3 và dẫn đồng tử hai bên, những BN này thường được xem như là khó hồi phục, nhưng người ta vẫn hy vọng ở kết quả điều trị thẩm thấu liều cao. Trong 44 Bn được nghiên cứu tác giả nhận thấy:

+Đồng tử có co nhỏ hơn so với trước điều trị thẩm thấu liều cao (14/23 so với 5/21 dùng liều bình thường).

+Thời bắt đầu xuất hiện dẫn đồng tử cho tới lúc điều trị càng ngắn thì khả năng thành công càng cao.

+Việc co đồng tử lại, chứng tỏ là tuần hoàn não được phục hồi, từ đó làm cho tiên lượng 6 tháng ở những Bn này tốt hơn: 10/23 Bn quay về cuộc sống độc lập (GOS:1 và 2) ở nhóm dùng liều cao, trong khi ở nhóm dùng liều bình thường là 2/21 ($p < 0,02$).

-Song song với các nghiên cứu đa trung tâm, các cộng sự của Cruz cũng đã nghiên cứu và chứng minh hiệu quả của điều trị thẩm thấu liều cao trong điều kiện cấp cứu ở những BN có DSC bị ngừng. Và các tác giả cũng nhấn mạnh tới yếu tố thời gian là vô cùng quan trọng và cần phải can thiệp phẫu thuật trước 4 giờ (hình 3).



Hình 3: Ảnh hưởng của thời gian giữa chấn thương và can thiệp phẫu thuật lên 76 Bn bị máu tụ dưới màng cứng.

3.5/-Ứng dụng trong thực hành:

-Tôn trọng liều từ 0,4-0,7 g/kg hay 100ml – 250 ml mannitol 20%.tùy theo trọng lượng của Bn. Hoặc có thể dùng liều 250 ml ngay từ đầu.

-Nhiều tác giả khuyên là: nếu liều là 250 ml không có tác dụng làm co đồng tử (không hiệu quả), sau 15 phút có thể dùng tiếp liều thứ hai 250 ml.

-Trong trường hợp dẫn đồng tử hai bên,thời gian không rõ thì có thể dùng liều 500 ml ngay từ đầu.

-Chú ý khi cho mannitol thì phải bù đủ dịch:2ml nước muối đẳng trương cho 1ml mannitol.

-Cần phải nhớ rằng điều trị thẩm thấu trong cấp cứu chỉ là một biện pháp nhằm tận dụng thời gian để chẩn đoán hoặc tìm phương pháp điều trị hiệu quả(nội khoa hoặc ngoại khoa),hoặc kiểm soát tăng ALNS bằng một phương tiện khác.

-Mannitol 20% có thẩm thấu là 1319 mOsm/kg , nước muối 7,5% có thẩm thấu là 2533 mOsm/kg.Có nghĩa là để dùng liều thẩm thấu tương đương thì 250 ml mannitol 20% tương đương với 125 ml nước muối 7,5%.

-Lợi ích của điều trị thẩm thấu trong cấp cứu thì đã rõ,nhưng vai trò của nó trong điều trị mãn tính thì vẫn chưa được rõ ràng,nó có các nguy cơ như: lợi niệu thẩm thấu,rối loạn nước điện giải,tăng ALNS do tăng thẩm thấu trong não khó kiểm soát.Các nguy cơ này rất khó đánh giá,vì vậy hiện tại người ta khuyên không nên điều trị thẩm thấu lặp lại.

- Hiện nay trong thực hành lâm sàng,một số BsGMHS thần kinh còn nhầm lẫn cách điều trị thẩm thấu trong hoàn cảnh cấp cứu và mãn tính.Hơn nữa trong điều trị cấp cứu ,họ ngại dùng liều cao vì họ ngại những nguy cơ của mannitol mà quên khả năng cải thiện lâm sàng của Bn.Đặc biệt là những tác dụng bất lợi của mannitol như:tác dộng làm tăng lại ALNS,tăng thêm chảy máu não mà theo McMannus thì nó chỉ xảy ra trong thí nghiệm và khó được chứng minh trên lâm sàng[6]

IV/-Kết luận:

- Điều trị thẩm thấu có chỉ định gần như tuyệt đối trong điều trị cấp cứu tăng ALNS,mục đích nhằm bảo đảm được DSC trong khoảng 3-4 giờ,rút ngắn thời gian thiếu máu não.Dùng liều cao cùng với bù dịch đủ thường được chỉ định khi:có dấu hiệu nặng hơn về mặt lâm sàng,dẫn đồng tử,không cải thiện các dấu hiệu lâm sàng sau khi đã dùng liều đầu.Cần phải hiểu rằng đây là thời gian cần thiết để chuẩn bị:phương tiện chẩn đoán(scaner),chuẩn bị các phương pháp điều trị và theo ALNS lâu dài,chuẩn bị phẫu thuật.Trong y văn,trong những năm gần đây người ta đã xác định lợi ích của phương pháp điều trị này trong giai đoạn đầu của cấp cứu và điều trị CTSN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1/-Vigúe B et al.Osmolthérapie et hypertention intracrânniene,SFAR 2006,Elsevier 189-198.

2/-Toung TJK et al.Increases in lung and brain water follwing experimental stroke:effect of mannitol and hypertonic saline.Crit. Care Med 2005;33:203-8.

3/-Cruz J et al.Improving clinical outcome from acute subdural hematomas with emergency preoperative administration of high dose of mannitol:a randomized trial.Neurosurgery 2001;4:864-71.

4/-Crz et al.Major clinical and physiological benefit of early high dose of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with anormal pupillary widening:a randomized trial.Nerosurgery 2002;51:52838.

5/-Cruz et al.Successful use of the new high dose of mannitol treatement in the patients with Glasgow coma scale of 3 and bilacteral anormal papillary widening:a randomized trial.J neurosur g 2004;100:376-83.

6/-McMannus ML et al.Rebound swelling of astroglial cells expose to hypertonic mannitol.Anesthesiology 1998;88:1586-91.