

# Guzy mózgu – problem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego

**Anna Jędrzejczyk**

Fundacja Pomorskie Hospicjum dla Dzieci

Wśród dzieci objętych opieką hospicyjną około 20% stanowią pacjenci zakwalifikowani do opieki paliatywnej z powodu choroby nowotworowej [1]. Najczęstszymi nowotworami złośliwymi wśród dzieci są białaczki, na drugim miejscu pod względem częstości występowania znajdują się nowotwory o rdzeniowego układu nerwowego (OUN), które są jednocześnie niegłównymi przyczynami zgonów dzieci z powodów onkologicznych [2]. Guzy mózgu u dzieci, w przeciwieństwie do dorosłych, najczęściej mają pochodzenie pierwotne.

Obecnie proces rozrostowy w strukturach OUN klinicznie manifestuje się objawami wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, ogniskowymi objawami ubytkowymi, napadami drgawkowymi, padaczką oraz zaburzeniami świadomości (jako ciętymi i ilo ciętymi).

## MECHANIZM POWSTAWANIA OBRZĘKU

Wzrost ciśnienia śródczaszkowego w przebiegu guzów mózgu jest związany nie tylko z obecnością mas patologicznych w obrębie mózgowia, ale również z obrzękiem zdrowej tkanki mózgowej wokół nowotworu, a czasem także z powodu utrudnionego odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego wywołanego uciskiem guza na przestrzenie płynowe. Obrzęk nasila efekt masy wywołany samym guzem oraz powoduje zaburzenie homeostazy tkankowej, zmniejszenie przepływu tkankowej krwi, a w konsekwencji pogarsza się metabolizm tlenowy w tym regionie [3].

Obrzęk powstaje głównie w mechanizmie naczyniopochodnym, ale obecna jest także komponenta cytotoksyczna [4,5].

Mechanizm naczyniopochodny związany jest m.in. z nieprawidłową budową naczyń guza. Brak w nich szczelności między komórkami rądbłonka, co jest wynikiem niedoboru białek (m.in. okludyny, kładyny), odpowiedzialnych za tworzenie tzw. ciętych połączeń. Dodatkowo upośledzone jest przyleganie komórek endothelium do błony podstawnej, której cięto jest zaburzona [4,5]. Nieprawidłowość strukturalna naczyń tkanki nowotworowej jest przyczyną zwiększonej przepuszczalności bariery krew-mózg, co powoduje gromadzenie się płynu w przestrzeni i powstawanie obrzęku [4,6].

W powstawaniu obrzęku (oprócz nieprawidłowej budowy naczyń) istotną rolę odgrywają czynniki związane

z przepuszczalnością naczyń, które są uwalniane przez komórki nowotworowe [4,7]. Wśród nich jest m.in. rądbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF). Jest to cytokina odpowiedzialna m.in. za wzrost nowotworu, nowotworzenie naczyń, ale także za powstawanie obrzęku. VEGF przez fosforylację okludyny (białka tworzącego cięte połączenia między komórkami rądbłonka), powoduje dysfunkcję ciętych połączeń między komórkami i indukuje fenestrację endothelium, co jest przyczyną nieuszczelnienia bariery krew-mózg [4,6,8]. W takim mechanizmie VEGF prawdopodobnie powoduje zwiększenie przepuszczalności naczyń, a jego działanie jest około 1000-krotnie silniejsze niż histaminy [4,6].

Jak wskazują wyniki badań w powstawaniu obrzęku (oprócz VEGF) pewną rolę odgrywają również: pochodne kwasu arachidonowego, tlenek azotu, serotonina, czynnik aktywujący płytki [4,6,9].

Komponenta cytotoksyczna obrzęku jest wywołana obecnością metabolitów komórek nowotworowych, takich jak kwas mlekowy, powstałych w wyniku beztlenowej glikolizy [5]. Ich aktywność osmotyczna powoduje kumulację płynów.

Kolejną hipotezą powstawania obrzęku mózgu wokół tkanki nowotworowej jest związana z akwaporynami [4]. Akwaporyny (AQP) to rodzina białek odkrytych w latach 90-tych XX wieku tworzących tzw. kanały wodne, odpowiedzialne za transport części wody [10]. W obrębie OUN występuje głównie akwaporyna 4 (AQP4), ale oprócz niej obecna jest również AQP1 i AQP9. AQP-4 występuje w wypustkach astrocytów otaczających naczynia i białych składów bariery krew-mózg [10]. Dotychczasowe wyniki badań na myszach wskazują, że AQP-4 odgrywa istotną rolę w powstawaniu obrzęku w mechanizmie cytotoksycznym – ułatwia przechodzenie części wody do komórek mózgowych. W przypadku obrzęku powstałego w mechanizmie naczyniopochodnym akwaporyna ma działanie protekcyjne, gdy zwiększa ona tempo resorpcji wody z okolicy objętej obrzękiem [10].

Wielkość obrzęku zależy nie tylko od szybkości gromadzenia się płynu w przestrzeni pozakomórkowej, ale także od wielkości resorpcji zwrotnej. Objętość powstawania obrzęku sięga od 14 do 78 ml/dob [4]. Obrzęk jest resorbowany do płynu mózgowo-rdzeniowego, a białka, które znalazły się w przestrzeni pozanaczyniowej, międzykomórkowej ulegają fagocytozie przez astrocyty i mikrogle [4]. Dzięki mechanizmom resorpcji dochodzi do

ustalenia stanu równowagi między tworzeniem a wchłanianiem zwrotnym obrzęku lub do zmniejszenia dobowego przyrostu obrzęku.

## KLINICZNE OBJAWY WZMOONEGO CIENIA RÓDCZASZKOWEGO

Wzmoone cienie ródczaszkowe jest przyczyną występowania u pacjenta bólów głowy, nudności i wymiotów, które są najbardziej nasilone w godzinach porannych. Rozwijają się te zaburzenia wiadomo ci, szczególnie ilościowe, można zaobserwować nierówny, upośledzony ruchomo gałek ocznych, co jest powodem zaburzeń widzenia. Mogą występować lub nasila się objawy ogniskowe [1,11,12]. W miarę progresji choroby i narastania cienia ródczaszkowego mogą występować tzw. triada Cushinga: podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, bradykardia, zaburzenia oddychania (przyspieszony oddech).

Ból głowy prawdopodobnie jest wywołany uciskiem na oponę twardą lub tętna na naczynia krwionośne [1].

## POSTĘPOWANIE PRZY WZMOONYM CIENIU RÓDCZASZKOWYM

Chory, u którego występują cechy wzmoonego cienia ródczaszkowego powinien być monitorowany pod względem stanu ogólnego i narastania objawów, co ułatwi weryfikację podjętych działań i będzie jednocześnie odzwierciedleniem dynamiki toczącego się procesu.

Dziecko powinno mieć zapewniony spokój i komfort. W celu zmniejszenia objawów wzmoonego cienia ródczaszkowego należy ułożyć pacjenta w odwróconej pozycji Trendelenburga - głowa i tułów chorego unieść pod kątem ok. 30° (liczonym w stosunku do zgłęcia ciała w stawach biodrowych). Taka pozycja ciała ułatwia odpływ płynny z OUN, co powoduje zmniejszenie wewnątrzczaszkowej objętości krwi krążącej, a tym samym i cienia wewnątrzczaszkowego [12]. Zmiany pozycji ciała powinny być wykonywane powoli i stopniowo.

Ograniczenie podań płynów, prowadzenie bilansu płynowego zmniejszy ryzyko szybszego narastania obrzęku w przypadku dodatniego bilansu płynowego. Oprócz takiego postępowania zwykle konieczne jest stosowanie farmakoterapii

W opiece paliatywnej w leczeniu farmakologicznym wzmoonego cienia ródczaszkowego stosuje się następujące grupy leków [11]:

- steroidy,
- leki osmotycznie czynne,
- leki moczopędne.

### 1. STERYDOTERAPIA

Od lat 60-tych XX wieku steroidy są stosowane w leczeniu obrzęku związanego z procesem rozrostowym w OUN [13]. W tej grupie leków ze względu na słabe działanie mineralokortykoidowe preferowany jest deksametazon [4,11].

Mechanizm działania steroidów jest wciąż niejasny i pozostaje tematem badań.

Na podstawie wyników badań, w których oceniano powstawanie i ustępowanie obrzęku po podaniu deksametazonu, stwierdzono, iż zmniejszenie obrzęku po podaniu steroidu jest głównie wynikiem zmniejszenia tworzenia obrzęku (zmniejszeniem przepuszczalności naczyń), niż zwiększenia jego resorpcji zwrotnej [14,15,16].

Działanie terapeutyczne deksametazonu może być związane z VEGF. Przez zmniejszenie ekspresji VEGF w komórkach guza oraz osłabienie oddziaływania uwalnianego przez komórki nowotworowe VEGF na komórki ródobłonna deksametazon powoduje zmniejszenie przepuszczalności naczyń, a to prowadzi do poprawienia szczelności bariery krew-mózg [5,17,18,19]. Jednak w badaniach MRI po podaniu deksametazonu nie udało się wykazać zmniejszenia ilości wody zarówno w obszarze guza, jaki w otaczającej tkance [20]. Sterydy, mimo, że poprawiają szczelność bariery krew-mózg, to nie prowadzi to do zmniejszenia objętości obrzęku [20].

Deksametazon prawdopodobnie wykazuje również bezpośrednio działanie wazokonstrykcyjne na naczynia mózgowe. Oddziaływanie wazokonstrykcyjne glikokortykoidów związane jest z inhibicją indukowalnej syntazy tlenu azotu [5,22]. Leenders i wsp. wskazują, iż zmniejsza on przepływ mózgowy oraz objętość krwi włośni naczyniowym guza [21]. Prace innych autorów dowodzą jednak, że glikokortykoidy faktycznie zmniejszają przepuszczalność naczyń, jednak nie zmieniają ogniskowego przepływu krwi w mózgu [5].

Dane dotyczące wpływu glikokortykoidów na produkcję płynu mózgowo-rdzeniowego są sprzeczne [22].

Stopień redukcji obrzęku po zastosowaniu sterydoterapii jest zależny dodatkowo od typu nowotworu. Najlepsze efekty obserwowano w gliomach i w przypadku guzów przerzutowych [14,15].

Mimo, iż glikokortykoidy są powszechnie stosowane od prawie 50 lat w leczeniu wzmoonego cienia ródczaszkowego w przebiegu guzów mózgu brak jest wiarygodnych badań i wytycznych, co do ich stosowania. W konsekwencji wskazania, wybór steroidu i jego dawki oraz długość terapii są ustalane empirycznie, i różnią się w różnych rodzajach [4,11].

Dawki dobowe deksametazonu stosowane u dorosłych mają rozpiętość od 1 do 24 mg, a nawet do 100 mg (podawane w dwóch dawkach podzielonych) zależnie od nasilenia bólów głowy, wymiotów, czy objawów ogniskowych [4,5,11,23]. Sarin i Murthy zalecają maksymalną dawkę 24 mg z zastrzeżeniem, że jeśli nie obserwuje się w ciągu 48 godzin istotnej poprawy klinicznej, to lek należy odstawić [24]. Gdy stan chorego ulegnie poprawie i stabilizacji autorzy zalecają stopniowo, co 48 godzin redukcję dawki.

U dzieci zalecane jest rozpoczęcie terapii od dawki początkowej 1-2 mg/kg *p.o.* lub *i.v.*, a następnie dawka podtrzymująca 0,1 mg/kg/dob *p.o.* [25].

Już po godzinie od podania leku obserwowane są pierwsze zmiany [6], a kliniczna poprawa stanu pacjenta jest widoczna w ciągu 24 godzin [4,22].

W randomizowanym badaniu Vecht i wsp. oceniali występowanie efektu terapeutycznego oraz efektów ubocznych zależnie od stosowanej dawki deksametazonu

u chorych z przerzutami do OUN [26]. Badacze stwierdzili, iż stosowanie większych dawek deksametazonu (16 mg/dob vs 4 mg/dob) nie powodowało lepszej poprawy neurologicznej, a wiążą się jedynie z nasileniem efektów ubocznych.

Długotrwałe stosowanie sterydów obciążone jest licznymi działaniami niepożądanymi takim jak: depresja, agresja, wahania nastroju, upośledzenie koncentracji, zaburzenia snu, immunosupresja i wzrost ryzyka zakażenia *Pneumocystis carini*, przyrost masy ciała, zmienny apetyt, miopatia posterydowa, ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego, osteoporoza, nadciśnienie, zaburzenia gospodarki w wodno-elektrolitowej z rozwojem cukrzycy, niewydolność nadnerczy [4,11,23,25].

Istotną zaletą tej grupy leków jest możliwość podania preparatu preferowanymi drogami doustnymi lub ewentualnie dożylnymi.

Wciąż zbyt mało wiemy na temat szczegółowego mechanizmu działania tej grupy leków. Dotychczas uzyskane wyniki badań niejednokrotnie dostarczają sprzecznych informacji. Przy ich stosowaniu zawsze należy pamiętać o działaniach ubocznych, które mogą być przyczyną rezygnacji ze stosowania sterydów.

## 2. OSMOTERAPIA

Preparaty osmotycznie czynne (mannitol, glicerol, hipertoniczny roztwór soli) stosowane są zwykle w przypadkach ciężkiego obrzęku mózgu po urazie, czy w przebiegu udaru, gdy szybko trzeba obniżyć ciśnienie śródczaszkowe [4,5,24]. 20% mannitol jest podawany wówczas w wysokich dawkach 0,75 – 1,5 g/kg, a efekt kliniczny występuje bardzo szybko [4,24].

Mechanizm działania tej grupy leków nadal pozostaje przedmiotem dyskusji. Zmniejszenie ciśnienia śródczaszkowego może odbywać się poprzez dyfuzję wody z tkanki mózgowej do tętny naczyniowej w wyniku gradientu osmotycznego [27]. Wyniki badań analizujące ten mechanizm działania na modelach zwierzęcych dają sprzeczne informacje. Według niektórych autorów mannitol powoduje spadek zawartości wody w uszkodzonej półkuli [28], ale inni donoszą, iż taki efekt był obserwowany głównie w nieuszkodzonej półkuli mózgu [29]. Zmniejszenie uwodnienia po zastosowaniu mannitolu odnotowano również w tkankach guza mózgu [30].

Inna teoria oparta jest o mechanizm autoregulacji przepływu mózgowego. Mannitol powoduje wzrost ciśnienia krwi w naczyniach mózgowych jako następstwo dyfuzji wody w wyniku gradientu osmotycznego. To powoduje wzrost ciśnienia perfuzji, a w konsekwencji uruchomienie autoregulacji. W odpowiedzi dochodzi do zwężenia naczyń mózgowych, co prowadzi do spadku objętości krwi w mózgowym tętny naczyniowym i obniżenia ciśnienia śródczaszkowego [27].

Według innych założeń mannitol obniża ciśnienie śródczaszkowe przez zmniejszenie lepkości krwi. W wyniku spadku lepkości krwi wzrasta przepływ mózgowy, a zatem i dostawa tlenu, co powoduje odruchowy skurcz naczyń i spadek objętości krwi w mózgowym tętny naczyniowym, a ciśnienie śródczaszkowe obniża się [27].

Osmoterapia wiąże się z bardzo nasiloną diurezą, a więc powstaje ryzyko wystąpienia zaburzeń wodno-elektrolitowych.

Nie ma dostępnych wyników wiarygodnych, randomizowanych badań stosowania osmoterapii u pacjentów z obrzękiem mózgu w przebiegu procesu rozrostowego. Uszkodzona bariera krew-mózg może stwarzać ryzyko gromadzenia się rodu osmotycznie czynnego w przestrzeni pozanaczyniowej mózgu, co pogarsza gradient osmotyczny i może być przyczyną opisywanego efektu z odbicia. Jest to ponowne narastanie obrzęku, po początkowym jego zmniejszeniu [4,27]. Wydaje się, że mannitol może przekraczać uszkodzoną barierę krew-mózg, lecz po odwróceniu się gradientu osmotycznego ponownie wraca do naczyń nie powodując efektu z odbicia [27].

Przewlekłe stosowanie osmoterapii nie jest zalecane [4,5], jednak brak jest prac opisujących wpływ na człowieka przewlekłego stosowania mannitolu w mniejszych dawkach, co jednak ma miejsce szczególnie na oddziałach onkologii.

## 3. LECZENIE ALTERNATYWNE

Boswellia Serrata (kadzidłowiec) jest to drzewo, występujące w suchych lasach w niektórych regionach Indii. Kwasy boswelliowe (H15) pozyskiwane z tego drzewa wykazują bardzo silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. W literaturze są doniesienia o próbie zastosowania ich w leczeniu reumatyzmu, w chorobie Crohna, w czerniaku, jak również w leczeniu obrzęku towarzyszącego guzom mózgu, [31,32,33,34,35].

## 4. BADANIA KLINICZNE

Trwają intensywne prace, których celem jest dokładne wyjaśnienie mechanizmów powstawania obrzęku wokół tkanki nowotworowej w mózgu. W miarę poznawania nowych czynników, molekularnego podłoża i mechanizmów zaangażowanych w tworzenie obrzęku pojawiają się nowe koncepcje postępowania terapeutycznego. Są publikacje opisujące badania nad zastosowaniem argatrobanu – antagonisty trombiny [36], kortykoliberyny (CRF) [4,5,37], SC-236 – inhibitora COX-2 [4,6], inhibitorów VEGF [8]. Jednak nadal prace te nie wykazują przewagi tych substancji nad sterydami.

Wciąż brakuje wiarygodnych, randomizowanych badań dotyczących leczenia wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego spowodowanego obecnością procesu rozrostowego, na podstawie których można byłoby opracować standardy postępowania. Należy indywidualnie oceniać korzyści dla chorego ze stosowanej terapii vs działania uboczne z nią związane.

Jeżeli zastosowanie leków zmniejszających obrzęk mózgu nie przyniosło złagodzenia objawów związanych ze wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym, to należy włączyć typowe leczenie objawowe. Leczenie przeciwobrzękowe nie będzie skuteczne, jeżeli przyczyną wzmożonego ciśnienia nie jest obrzęk, a progresja choroby nowotworowej [11].

## PI MIENNICTWO

1. Dangel T. Pediatria domowa opieka paliatywna w Polsce Raport 2007. Opieka paliatywna nad dziećmi. Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci; Warszawa 2008:51-63
2. Wojciechowska U., Didkowska J. Nowotwory złośliwe u dzieci w 2005 roku. Opieka paliatywna nad dziećmi. Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci; Warszawa 2008:111-127
3. Hino A, Imahori Y, Tenjin H, Mizukawa N, Ueda S, Hirakawa K, Nakahashi H. Metabolic and hemodynamic aspects of peritumoral low-density areas in human brain tumor. *Neurosurgery*. 1990;26(4):615-21
4. Evert CA, Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2004;16(6):593-600
5. Piette C, Munaut C, Foidart JM, Deprez M. Treating gliomas with glucocorticoids: from bedside to bench. *Acta Neuropathol*. 2006;112(6):651-64
6. Stummer W. Mechanisms of tumor-related brain edema. *Neurosurg Focus*. 2007;15;22(5):E8 1-7
7. Ohnishi T, Sher PB, Posner JB, Shapiro WR. Capillary permeability factor secreted by malignant brain tumor. Role in peritumoral brain edema and possible mechanism for anti-edema effect of glucocorticoids. *J Neurosurg*. 1990;72(2):245-51.
8. Gerstner ER, Duda DG, di Tomaso E, Ryg PA, Loefer JS, Sorensen AG, Ivy P, Jain RK, Batchelor TT. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 (4):229-36.
9. Nathoo N, Barnett GH, Golubic M. The eicosanoid cascade: possible role in gliomas and meningiomas. *J Clin Pathol*. 2004;57(1):6-13.
10. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(6):778-84
11. Adamczyk A. Wybrane problemy neurologiczne w opiece paliatywnej. de Walden-Gałuszko. Podstawy opieki paliatywnej. PZWL. Wyd II, Warszawa 2007: 241-250
12. Palasik W. Postępowanie w obrzęku mózgu. *Przew Lek* 2004, 9, 32-35
13. Galicich Jh, French La, Melby Jc. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *Lancet*. 1961;81:46-53.
14. Ito U, Tomita H, Tone O, Shishido T, Hayashi H. Formation and resolution of white matter oedema in various types of brain tumours. *Acta Neurochir Suppl*. 1990;51:149-51.
15. Andersen C, Jensen FT. Differences in blood-tumour-barrier leakage of human intracranial tumours: quantitative monitoring of vasogenic oedema and its response to glucocorticoid treatment. *Acta Neurochir*. 1998;140(9):919-24.
16. Ito U, Reulen HJ, Tomita H, Ikeda J, Saito J, Maehara T. A computed tomography study on formation, propagation, and resolution of edema fluid in metastatic brain tumors. *Adv Neurol*. 1990;52:459-68
17. Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ, Nieman L, Knightly JJ, Walbridge S, Edwards NA, Oldfield EH. Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. Involvement of the glucocorticoid receptor and vascular permeability factor. *J Clin Invest*. 1996;98(6):1400-8.
18. Machein MR, Kullmer J, Rönicke V, Machein U, Krieg M, Damert A, Breier G, Risau W, Plate KH. Differential downregulation of vascular endothelial growth factor by dexamethasone in normoxic and hypoxic rat glioma cells. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1999;25(2):104-12.
19. Guerin C, Wol JE, Lartera J, Drewes LR, Brem H, Goldstein GW. Vascular differentiation and glucose transporter expression in rat gliomas: effects of steroids. *Ann Neurol*. 1992;31(5):481-7.
20. Bell BA, Smith MA, Kean DM, McGhee CN, MacDonald HL, Miller JD, Barnett GH, Tocher JL, Douglas RH, Best JJ. Brain water measured by magnetic resonance imaging. Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. *Lancet*. 1987;1(8524):66-9.
21. Leenders KL, Beaney RP, Brooks DJ, Lammertsma AA, Heather JD, McKenzie CG. Dexamethasone treatment of brain tumor patients: effects on regional cerebral blood flow, blood volume, and oxygen utilization. *Neurology*. 1985;35(11):1610-6
22. Chumas P, Condon B, Oluoch-Olunya D, Grieths S, Hadley D, Teasdale G. Early changes in peritumorous oedema and contralateral white matter after dexamethasone: a study using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(6):590-5.
23. Wen PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2002;14(3):299-307.
24. Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol*. 2003;2(6):357-65.
25. Goldman A, Hain R, Liben S. Neurological and neuromuscular symptoms. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Oxford University Press. 2006: 424-425.
26. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675-80.
27. Diringer MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care*. 2004;1(2):219-33.
28. Albright AL, Latchaw RE, Robinson AG. Intracranial and systemic effects of osmotic and oncotic therapy in experimental cerebral edema. *J Neurosurg*. 1984;60(3):481-9.
29. Hartwell RC, Sutton LN. Mannitol, intracranial pressure, and vasogenic edema. *Neurosurgery*. 1993 Mar;32(3):444-50
30. Cascino T, Baglivo J, Conti J, Szewczykowski J, Posner JB, Rottenberg DA. Quantitative CT assessment of furosemide- and mannitol-induced changes in brain water content. *Neurology*. 1983;33(7):898-903.
31. *Boswellia serrata*. Monograph. *Altern Med Rev*. 2008;13(2):165-7.
32. Ammon HP. *Boswellic acids in chronic inflammatory diseases*. *Planta Med*. 2006;72(12):1100-16.
33. Janssen G, Bode U, Breu H, Dohrn B, Engelbrecht V, Göbel U. *Boswellic acids in the palliative therapy of children with progressive or relapsed brain tumors*. *Klin Padiatr*. 2000;212(4):189-95.
34. Streffer JR, Bitzer M, Schabet M, Dichgans J, Weller M. Response of radiochemotherapy-associated cerebral edema to a phytotherapeutic agent, H15. *Neurology*. 2001; 56(9):1219-21.
35. Kunnumakkara AB, Nair AS, Sung B, Pandey MK, Aggarwal BB. *Boswellic acid blocks signal transducers and activators of transcription 3 signaling, proliferation, and survival of multiple myeloma via the protein tyrosine phosphatase SHP-1*. *Mol Cancer Res*. 2009 (1):118-28.
36. Hua Y, Tang LL, Fewel ME, Keep RF, Schallert T, Muraszko KM, Ho JT, Xi GH. Systemic use of argatroban reduces tumor mass, attenuates neurological deficits and prolongs survival time in rat glioma models. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:403-6.
37. Tjuvajev J, Uehara H, Desai R, Beattie B, Matei C, Zhou Y, Kreek MJ, Koutcher J, Blasberg R. Corticotropin-releasing factor decreases vasogenic brain edema. *Cancer Res*. 1996;56(6):1352-60.